

Aus der Abteilung für Transfusionsmedizin und Hämostaseologie
Leiter: Prof. Dr. med. Dr. h.c. W. Schramm
Klinik für Anästhesiologie
Direktor: Prof. Dr. med. Bernhard Zwißler
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Periphere autologe Blutstammzelltransplantation nach Hochdosis-Chemotherapie am Klinikum Großhadern: Validierung der Transplantate und prädiktive Faktoren

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Peter Schramm

aus

Starnberg

2009

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: Herr Prof. Dr. med. Dr. h.c. Wolfgang Schramm

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. Karsten Spiekermann
Priv. Doz. Dr. Simon Rothenfuß
Prof. Dr. Wolfgang-M. Franz

Mitbetreuung durch die
promovierten Mitarbeiter: Frau Dr. med. Beate Wagner,
Herr Dr. med. Georg Wittmann

Dekan: Herr Prof. Dr. med. Dr. h.c. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 26.11.2009

Abkürzungsverzeichnis:

aPBSZT	autologe, periphere Blutstammzelltransplantation
BFU-E	burst forming units erythrocyte (Haufenbildende Einheiten der Erythrozyten)
CFU-GM, -E	colony forming units granulocyte macrophage (Koloniebildende Einheiten der Granulozyten-Makrophagen), erythrocyte (der Erythrozyten)
CRP	C-reaktives Protein
DMSO	Dimethylsulfoxid
EPO	Erythropoetin
Fr	French, Maß des Außendurchmessers von z.B. Kanülen
FUO	Fieber mit unbekannter Genese (engl. <u>F</u> ever of <u>U</u> nknown <u>O</u> rigin)
EK	Erythrozytenkonzentrat (Hb \geq 40g)
TK	Thrombozytapheresekonzentrat (2-4 x10 ¹¹ Thrombozyten)
G	Gauge, Maß des Außendurchmessers von z.B. Kanülen
GMP	Richtlinien zur Qualitätssicherung der Produktionsabläufe und -umgebung in der Produktion von Arzneimitteln, Wirkstoffen und Medizinprodukten (engl. <u>G</u> ood <u>M</u> anufacturing <u>P</u> ractice)
G-CSF	Granulozyten-Kolonien-Stimulierender-Faktor (engl. <u>G</u> ranulocyte- <u>C</u> olony- <u>S</u> timulating- <u>F</u> actor)
GvHD	Graft versus Host Disease
Gy	Gray, Strahlendosisseinheit
Hb	Hämoglobin
HDChT	Hochdosis-Chemotherapie
HPC	hämatopoetische Progenitor Zellen (engl. <u>H</u> ematopoietic <u>P</u> rogenitor <u>C</u> ells)
KG	Körpergewicht
kg	Kilogramm
MCH	Hämoglobin-Gehalt des Einzel-Erythrozyten (engl. <u>m</u> ean <u>c</u> orpuscular <u>h</u> aemoglobin)
MCHC	mittlerer, zellulärer Hämoglobingehalt (engl. <u>m</u> ean <u>c</u> orpuscular <u>h</u> aemoglobin <u>c</u> oncentration)
MDS	myelodysplastische Syndrom
MNC	Mononukleäre Zellen (engl. mononuclear cells)
NHL	Non-Hodgkin Lymphom
PBSZT	periphere Blutstammzelltransplantation
PCR	Polymerase-Kettenreaktion (engl. <u>P</u> olymerase <u>C</u> hain <u>R</u> eaction)
PE	parenterale Ernährung
PTLD	post-transplantations lymphoproliferative Erkrankung (engl. Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder)
TRM	Behandlungs-bedingte Mortalität (engl. Treatment Related Mortality)
VOD	Venen okkludierende Erkrankung der Leber (engl. <u>V</u> eno- <u>O</u> cclusive <u>D</u> isease)

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung

1.1. Entdeckung der hämatopoetischen Stammzellen	7
1.2. Gewinnung der Stammzellen	8
1.3. CD34 ⁺ Antigen	8
1.4. Mobilisierung der Stammzellen	9
1.4.1. Mobilisierung mit Chemotherapie	9
1.4.2. Mobilisierung mit Wachstumsfaktor	10
1.4.3. Kombinierte Mobilisierung mit Chemotherapie und Wachstumsfaktor	10
1.5. Blutstammzellsammlung mittels Leukozytapherese	11
1.6. Aufreinigung des Apheresats	11
1.7. Kryo-Konservierung	12
1.8. Anwendungsmöglichkeiten der Hochdosis-Chemotherapie mit autologer PBSZT	13
1.9. Hochdosis-Chemotherapie und Transplantation autologer, peripherer hämatopoetischer Stammzellen	13
1.9.1. Nebenwirkungen einer Hochdosis-Chemotherapie	14
1.9.2. Längerfristige Nebenwirkungen	16
1.9.2.1. Autoimmunologische Reaktionen nach Hochdosis-Chemotherapie und autologer Stammzelltransplantation	16
1.9.2.2. Auswirkung auf die Fertilität	16
1.9.2.3. Sekundäre Malignome	17
1.10. Zielsetzung dieser Arbeit	17

2. Patienten und Methoden

2.1. Patientenkollektiv	19
2.2. Datenquellen	19
2.3. Hochdosis-Chemotherapie und autologe periphere Blutstammzelltransplantation	20
2.3.1. Stammzellmobilisierung	20
2.3.2. Bestimmung des Zeitpunktes der Stammzellapherese	20
2.3.3. Gewinnung der Stammzellen	20
2.3.4. Kryo-Konservierung und Lagerung der Stammzellen	21
2.3.5. Qualitätskontrolle des Transplantats	22
2.3.5.1. Untersuchungen vor Kryo-Konservierung	22
2.3.5.2. Untersuchungen nach Kryo-Konservierung	24
2.3.6. Hochdosis-Chemotherapie (HDChT)	24
2.3.7. Retransfusion des Stammzellpräparates	25
2.3.8. Verlauf nach Retransfusion der Stammzellen	25
2.4. Statistik	28

3. Ergebnisse

3.1. Patienten	31
3.1.1. Zytostatische Vorbehandlung	33
3.1.2. Strahlentherapeutische Vorbehandlung	33
3.2. Mobilisierungsphase	34
3.3. Apherese	35
3.3.1. Korrelationsanalyse zur Definition von vor Apherese bestimmbar prädictiven Laborparametern für den Ertrag an CFU-GM, BFU/CFU-E und CD34 ⁺ Zellen im Apheresat	38
3.3.1.1. Korrelation des Blutbildes vor Apherese mit dem Ertrag an CD34 ⁺ Zellen, CFU-GM und BFU/CFU-E im Apheresat	38
3.3.1.2. Korrelation der zirkulierenden CD34 ⁺ Zellen vor Apherese mit dem Ertrag an CD34 ⁺ Zellen, CFU-GM und BFU/CFU-E im Apheresat	38
3.3.1.3. Grenzwertermittlung für die Durchführung einer Stammzellapherese	41
3.4. Hochdosis-Chemotherapie und Transplantation peripherer, autologer Blutstammzellen	46
3.4.1. Transplantierte Zelldosis	47
3.4.2. Blutbilder bei Aufnahme und Auswirkungen auf den Verlauf	48
3.4.3. Veränderung der Leukozytenwerte während der Hochdosis-Chemotherapie und Rekonstitution der Leukozyten	49
3.4.3.1. Einfluss der transfundierten CD34 ⁺ Zelldosis auf die Leukozytenrekonstitution	50
3.4.3.2. Einfluss der transfundierten CFU-GM auf die Leukozytenrekonstitution	56
3.4.3.3. Einfluss der transfundierten CD34 ⁺ Zelldosis auf den Leukozyten Tiefstwert	58
3.4.4. Veränderungen und Rekonstitution der Erythropoese	59
3.4.4.1. Einfluss der transfundierten CD34 ⁺ Zelldosis auf die erythropoetische Rekonstitution	59
3.4.4.2. Einfluss der transfundierten BFU/CFU-E Dosis auf die erythropoetische Rekonstitution	60
3.4.5. Veränderung der Thrombozytenwerte und megakaryopoetische Rekonstitution	61
3.4.5.1. Einfluss der transfundierten CD34 ⁺ Zellzahl auf die megakaryopoetische Rekonstitution	63
3.4.5.2. Einfluss der transfundierten CFU-GM auf die megakaryopoetische Rekonstitution	66
3.4.5.3. Einfluss der transfundierten BFU/CFU-E auf die megakaryopoetische Rekonstitution	68
3.4.6. Infektionen und Supportivtherapie	70
3.4.6.1. Verbrauch an Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten	70
3.4.6.2. Auftreten von Fieber und Infektionen	74

3.4.6.2.1. Analysen zum Auftreten von Fieber	75
3.4.6.2.2. Analysen zur Erhöhung des CRP-Wertes > 5mg/dl	76
3.4.6.3. Antibiotika- und Antimykotikatherapie	79
3.4.6.4. Schmerztherapie und parenterale Ernährung	80
3.4.6.4.1. Einfluss der transfundierten CD34 ⁺ Zelldosis auf die Dauer der Schmerztherapie und der parenteralen Ernährung	81
3.4.6.4.2. Korrelationsanalysen zur Dauer der Schmerztherapie und der transfundierten CD34 ⁺ Zelldosis	81
3.4.7. Aufenthaltsdauer	82
3.4.8. Regressionsanalyse multipler, prädiktiver Faktoren	83
4. Diskussion	
4.1. Stammzellapherese	90
4.1.1. Bedeutung der im peripheren Blut zirkulierenden CD34 ⁺ Zellen vor Apherese	90
4.1.2. Bedeutung des Blutbildes vor Apherese	90
4.2. Hämatopoetische Rekonstitution	91
4.2.1. Ausgangsblutbild und Transplantationsdosis	91
4.2.2. Rekonstitution der Leukopoese und der Immunabwehr	91
4.2.2.1. Leukozytenrekonstitution	92
4.2.2.2. Fieberdauer	92
4.2.2.3. Erhöhung des Serum CRP-Spiegels	93
4.2.2.4. Parenterale Ernährung	94
4.2.3. Erythropoetische Rekonstitution	94
4.2.4. Megakaryopoetische Rekonstitution	95
4.2.5. Verbrauch von Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten	98
4.3. Aufenthaltsdauer	98
4.4. Prädiktive Modelle	99
4.5. Zusammenfassung	101
5. Literaturverzeichnis	103
6. Danksagung	109
7. Curriculum Vitae	110

1. Einleitung

1.1. Entdeckung der hämatopoetischen Stammzellen

Bei einer wissenschaftlichen Präsentation im Jahre 1909 berichtete der russische Biologe Alexander Maximow von seiner Beobachtung, dass im menschlichen Blut kleinere Zellen zirkulieren, die die Fähigkeit besitzen könnten, Pluripotenz wiederzuerlangen [60]. Doch in den folgenden Jahrzehnten konnten seine Vermutungen weder klinisch noch experimentell überprüft werden. Zu Beginn des Nuklearzeitalters Mitte der 40er Jahre wurde klar, wie empfindlich das blutbildende System auf ionisierende Strahlung reagiert, so dass man begann, sich für mögliche Strahlenfolgen zu interessieren. Im Zuge dessen fanden im Jahre 1949 Jacobsen et al. dann einen weiteren Hinweis auf die Existenz von hämatopoetischen Stammzellen. Bei ihren Experimenten am Mausmodell stellten sie fest, dass nach Abschirmung der Milz und darauf folgender Ganzkörperbestrahlung mit einer normalerweise tödlichen Dosis wider Erwarten einige Tiere überlebten [44]. In der Folge wurden besonders zwei Theorien heftig diskutiert. Einige Forscher sahen das Ergebnis des Experiments in humoralen Faktoren begründet, andere vertraten den Standpunkt, es müsse eine zelluläre Erklärung dafür geben.

Durch Einflüsse aus der Transplantationsforschung Mitte der 50er Jahre und des damit verbundenen besseren Verständnisses der zellulären Immunabwehr und deren Veränderung bei allogenen Transplantationen, konnte sich schließlich eine zelluläre Hypothese etablieren, die die Basis für die heute noch gültige Vorstellung der Hämatopoese darstellt. Ausgehend von pluripotenten Blutstammzellen entwickeln sich differenziertere Vorstufen, die schließlich die einzelnen Blutreihen hervorbringen (Abb 1.1). Der experimentelle Nachweis hämatopoetischer Progenitorzellen gelang im Maus- und Hundemodell Anfang der sechziger Jahre, als man zirkulierende mononukleäre Zellen entdeckte, die in-vitro die Fähigkeit besaßen,

granulozytäre und monozytäre Zellkolonien zu bilden. Im Jahre 1962 bewiesen Cavins et al., dass Hunde mehrmals hintereinander tödliche Strahlendosen überleben konnten, wenn ihnen nach der Exposition eine intravenöse Infusion ihres eigenen Knochenmarks verabreicht wurde [22]. Dieses Experiment war in zweierlei Hinsicht wegweisend: Einerseits war eine mögliche Quelle entdeckt, der man Blutstammzellen entnehmen konnte, und andererseits war eine wichtige Fähigkeit dieser Zellen im Tiermodell aufgezeigt worden, nämlich die Fähigkeit zur Rekonstitution des blutbildenden Systems.

Mit dem Gedanken daran, das Verfahren klinisch beim Menschen einzusetzen, wurde in den 50er und 60er Jahren nach Wegen gesucht, möglichst einfach und effektiv Knochenmarkszellen zu re-transfundieren. Es wurde versucht, Knochenmark intraarteriell, intraperitoneal oder direkt in den Knochenmarkraum zu injizieren. Bis schließlich van Bekkum et al. zeigen konnten, dass beim Menschen entnommenes Knochenmark nach intravenöser Re-Transfusion zum erfolgreichen Anwachsen in den Knochenmarkräumen befähigt ist [11].

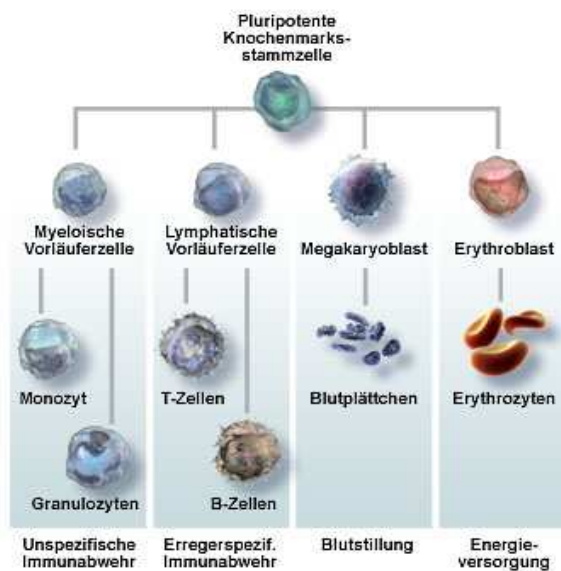


Abbildung 1.1 Hämatopoese (vereinfachtes Modell) mit freundlicher Genehmigung der Ribosepharm AG, Gräfelfing

Goldmann et al. führten schließlich Ende der 70er Jahre den Nachweis, dass zirkulierende mononukleäre Zellen, vor einer myeloablativen Therapie entnommen und danach re-transfundiert, auch beim Menschen eine hämatogene Rekonstitution gewährleisten. Damit war der Grundstein für das heutige Verfahren der autologen peripheren Blutstammzelltransplantation gelegt und die Möglichkeit eröffnet, auch neue Anwendungen für diese Art der Therapie zu erschließen.

1.2. Gewinnung der Stammzellen

Die erste und bis heute eingesetzte Möglichkeit, hämatopoetische Progenitorzellen zu gewinnen, besteht in der direkten Entnahme von Knochenmark. Die Nachteile dieses Verfahrens liegen allerdings einerseits in einer für den Patienten belastenden und mit Risiken behafteten Operation und andererseits in einer nicht sicheren Stammzellgewinnung bei mit stark myelotoxischen Substanzen vorbehandelten Patienten. Deswegen suchte man nach alternativen Methoden. In den 80er Jahren war schon bekannt, dass hämatopoetische Progenitorzellen (engl. Hematopoietic Progenitor Cells, HPC) im peripheren Blut zirkulieren. Mit Hilfe der neuen Technik der Zellseparatoren, mit denen man erstmals gezielt spezifische Zellfraktionen aus Spenderblut sammeln konnte, gelang es, diese zu extrahieren. Der Vorteil gegenüber der Entnahme von Knochenmark lag in der weniger invasiven Entnahmemethode über eine periphere Vene, die sich für den Patienten fast wie eine gewöhnliche Blutspende gestaltet. Allerdings unterlag zu Anfang die Ausbeute an Stammzellen großen Schwankungen und die gesammelten Stammzellmengen lagen weit unter dem Ergebnis der Knochenmarkentnahme. Das wiederum bedeutete für den Patienten mehrere langwierige Apheresesitzungen, deren Erfolg nicht immer sichergestellt werden konnte. Aus diesem Grund wurden Verfahren gesucht, die die Blutstammzellapherese effektiver gestalten konnten.

1.3. CD34⁺ Antigen

Um die Effektivität der Stammzellapheresen steigern zu können, benötigte man zuerst einen Parameter, der sich eignete, den Erfolg der Apherese zu quantifizieren. Eine direkte Auszählung unter dem Mikroskop kommt nicht in Betracht, da die HPCs morphologisch nicht sicher von anderen Zellen unterschieden werden können.

Eine in der Praxis durchführbare Methode ist hingegen der Nachweis vitaler, Kolonie bildender Zellen der monozytären und granulozytären Reihe in einer Zellkultur. Dabei werden Zellen eines Apheresats auf Methylzellulose-haltige Medien unter Stimulation multipler Agentien aufgebracht und kultiviert. Bei der mikroskopischen Zählung der gewachsenen Kolonien erhält man die Anzahl an vermehrungs- und differenzierungsfähigen Zellen der granulozytären, monozytären, erythrozytären und megakaryopoetischen Reihen. Diese werden im Englischen als Colony Forming Units (CFU) bezeichnet und erhalten entsprechend ihrer Zugehörigkeit zu einer hämatopoetischen Reihe einen Zusatz, z.B. -GM für die granulozytären und monozytären Einheiten, -E für die erythrozytären Einheiten usw. Dieses Verfahren wird bis heute erfolgreich eingesetzt, vor allem zur Prüfung der Teilungs- und Differenzierungsfähigkeit der HPCs. Der Nachteil dieses Testes liegt in der für das Wachstum benötigten Zeit von ca. 2 Wochen. Somit eignet sich dieser Test nicht zur Steuerung und Kontrolle der Stammzellapherese und des Transplantationsprozesses.

Deswegen sollte ein neuer Parameter besonders zwei Merkmale aufweisen. Er sollte erstens eine sichere Aussage über die Menge der gesammelten Stammzellen und damit über den Erfolg der Apherese ermöglichen,

bestenfalls sollte er sogar eine Aussage über die hämatopoetische Rekonstitution nach Retransfusion erlauben, und zweitens schnell bestimmbar sein, um eine rasche Überprüfung des Aphereseresultates zu ermöglichen.

Hierbei spielte die Entdeckung des CD34 Antigens im Jahr 1984 durch Civin et al. eine entscheidende Rolle [24]. Das transmembranöse Glykoprotein, das aus 385 Aminosäuren besteht, wird von Myeloblasten und von Kolonie bildenden Zellen exprimiert. Später im Laufe ihrer Differenzierung verlieren die Zellen das Oberflächenmerkmal auf der Stufe der Promyelozyten wieder. Die Expression des CD34 Antigens auf einer Zelloberfläche lässt somit auf eine Kolonie bildende Zelle schließen und stellt damit einen Surrogatmarker für Stammzellen dar.

Die Messung mittels Antikörpermarkierung im Durchflusszytometer erlaubt eine rasche und standardisierbare Aussage über die Quantität der CD34⁺ Zellen im peripheren Blut des Spenders sowie im Apheresat. Somit ist einer der Hauptkriterien an den neuen Parameter voll erfüllt. Mit Hilfe der CD34⁺ Bestimmung lässt sich schnell feststellen, wie viele dieser Zellen im peripheren Blut zirkulieren. Es ist möglich mit relativ wenig Aufwand die Zellzahlen des Patienten zu verfolgen und den viel versprechendsten Zeitpunkt für eine Apherese herauszufinden. Genauso ermöglicht es, den Aphereseerfolg anhand der gesammelten CD34⁺ Zellen zu bemessen. Zwischen der Zahl der CD34⁺ Zellen und der CFU-GM bzw. CFU-E besteht eine hohe Korrelation, allerdings sind Aussagen bezüglich der hämatopoetischen Rekonstitution ähnlich zur CFU-GM nur bedingt möglich [45]. Ein weiterer Nachteil liegt darin, dass durch die Messung von Zell-Oberflächenmerkmalen keinerlei Aussage über die Viabilität der Zelle gemacht werden kann.

Dennoch ist heute die Bestimmung der CD34⁺ Zellen der wichtigste Parameter in der Blutstammzelltransplantation zur Bestimmung des Aphereseerfolges und zur Ermittlung der Transplantationsdosis [91].

1.4. Mobilisierung der Stammzellen

Mit der Bestimmung der im peripheren Blut des Patienten zirkulierenden CD34⁺ Zellen (Monitoring) stand nun ein brauchbares Mittel zur Festlegung des Apheresezeitpunktes fest. Allein die Zahl der zirkulierenden CD34⁺ Zellen war mit 0,01 %-0,04 % der kernhaltigen Zellen für verlässliche Ergebnisse der Apheresen noch zu gering. Im Knochenmark wurden hingegen Werte von etwa 1-4 % gemessen [12,76]. Um die Vorteile der peripheren Blutstammzellgewinnung dennoch nutzen zu können, musste also eine Möglichkeit gefunden werden, die Menge an Blutstammzellen im peripheren Blut drastisch zu erhöhen.

1.4.1. Mobilisierung mit Chemotherapie

1976 fanden Richman et al. heraus, dass bei Patienten nach Applikation von Cyclophosphamid mehr zirkulierende Progenitorzellen im peripheren Blut nachweisbar waren. Diese Erkenntnis führte zur Einführung einer Mobilisierungs-Chemotherapie vor der Blutstammzellapherese. Im weiteren Verlauf wurden höhere Cyclophosphamid Dosen bis zu 7 g/m² auf ihren Mobilisierungseffekt hin überprüft. Jedoch stellte sich heraus, dass ab diesem Wert die Steigerung der Ausbeute in keinem Verhältnis zur gleichzeitig gesteigerten Mortalität stand [51]. So begann man mit der Austestung anderer Zytostatika und erzielte unter anderem mit Etoposid hervorragende Ergebnisse. Trotz dieses vielversprechenden Ansatzes blieben die gravierenden Nebenwirkungen einer myelotoxischen Therapie, wie z.B. eine neutropene Phase mit erhöhter Infektanfälligkeit, bestehen. Diese

stellen bis heute den gravierendsten limitierenden Faktor bei der Anwendung der Mobilisierungs-Chemotherapie dar.

1.4.2. Mobilisierung mit Wachstumsfaktor

Eine neue Möglichkeit zur Steigerung der peripheren Blutstammzellen ergab sich durch die in vivo Anwendung von Wachstumsfaktoren. Die Existenz und Wirkung einiger Wachstumsfaktoren war schon seit 1960 bekannt. Damals entwickelten Forschungsgruppen in Israel und Australien klonogene Assays für die ex vivo Züchtung von Knochenmarkzellen [62, 73, 74]. Im Laufe der Jahre entdeckte man Zytokine, die besonders das Wachstum bestimmter Zellreihen förderten. Unter den ersten dieser spezifischen Faktoren waren der Granulozytenkoloniestimulierende Faktor (G-CSF) und der Granulozyten-Makrophagen-stimulierende Faktor (GM-CSF). Seit 1991 sind diese Zytokine auch für die in vivo Anwendung zugelassen und haben seitdem einen festen Stellenwert bei der Blutstammzellmobilisierung. Im Vergleich zur Sammlung aus dem Knochenmark erzielt man mit Hilfe von G-CSF circa die doppelte Anzahl an Blutstammzellen [31]. Patienten, die alleine mit G-CSF vorbehandelt wurden, erreichten circa das 80 fache an CD34⁺ Zellen im peripheren Blut im Vergleich zu unbehandelten Patienten [13, 17, 23, 39, 74, 85]. G-CSF zeichnet sich gegenüber GM-CSF durch eine effektivere Mobilisierung [66] und bessere Verträglichkeit aus [28]. Dennoch treten auch hier Nebenwirkungen auf, die allerdings meist recht milde ausfallen. Am häufigsten klagten die Patienten über Knochen- und Kopfschmerzen sowie über Müdigkeit [83]. Nur selten treten schwere Komplikationen wie Milzruptur oder kardiovaskuläre Ereignisse auf [38]. Im Hinblick auf mögliche Spätfolgen einer Therapie mit Wachstumsfaktoren ist die Datenlage noch nicht eindeutig. Nachdem fast ausschließlich hämatopoetische Zellen der myeloischen Reihe den G-CSF Rezeptor ausbilden, ist eine sehr Ernst zu nehmende Befürchtung, dass es zu Leukämien, speziell der akuten oder chronischen myeloischen Leukämie, kommen könnte. In einigen Langzeit-Studien mit einem Follow-up von 1-5 Jahren konnte keine erhöhte Leukämierate festgestellt werden [6, 21, 82]. Jedoch berichteten Makita et al. von einem gesunden Blutstammzellspender, der 14 Monate nach dem Eingriff eine AML entwickelte [59]. Daraus ist ersichtlich, dass es zur Aufdeckung möglicher Spätfolgen noch weiterer Langzeit-Untersuchungen bedarf.

1.4.3. Kombinierte Mobilisierung mit Chemotherapie und Wachstumsfaktor

Nach heutigem Stand der Forschung wird ein optimales Mobilisierungsergebnis durch die Kombination der beiden zuvor beschriebenen Verfahren erzielt.

So folgt nach einer dem Grundleiden angepassten und für die Mobilisierung geeigneten Chemotherapie eine mehrtägige Behandlung mit Wachstumsfaktor. Um den richtigen Zeitpunkt für eine Apherese zu bestimmen, wird nach Durchschreiten des Leukozytennadirs und ab einer Konzentration von 1000 Leukozyten/ μ l ein tägliches Monitoring der CD34⁺ Zellen durchgeführt.

Mit dieser Methode ist eine Steigerung der zirkulierenden CD34⁺ Zellen um ein vielfaches möglich [80] und liegt damit auch über den Ergebnissen einer operativen Knochenmarkentnahme. Als ein weiteres Ergebnis stellte sich heraus, dass Blutstammzellen, die nicht im Steady-State, sondern nach einer vorangegangenen Mobilisierungstherapie gesammelt wurden, nach ihrer Retransfusion zu einer schnelleren hämatopoetischen Rekonstitution führten [80].

Somit ist heute das Standardverfahren vor einer Blutstammzellapherese die kombinierte Mobilisation mit Zytostatika und Wachstumsfaktor.

1.5. Blutstammzellsammlung mittels Leukozytapherese

Nachdem es gelungen war, die Zahl der Stammzellen im peripheren Blut um ein Vielfaches zu steigern, konnte nun die schon erwähnte Technik der Zellseparation eingesetzt werden. Historisch gesehen wurden die technischen Grundlagen in den 60er und 70er Jahren gelegt. Große Fortschritte machte die Apheresetechnik durch die Einführung von Plastikschauchsystemen und Plastikbehältern anstatt Glasflaschen und durch die Realisierung der ex vivo Zentrifugation mit der die Apherese, wie sie heute eingesetzt wird, erst ermöglicht wurde.

Die Notwendigkeit zum Einsatz der Leukozytapherese gründet auf der Tatsache, dass trotz der Steigerung des Stammzellanteils die restlichen Blutzellen in einer enormen Überzahl vorhanden sind und die Zellen, die man eigentlich sammeln möchte, mit höchstens 1-2 % immer noch eine sehr kleine Fraktion darstellen [80]. Die Leukozytapherese erlaubt, selektiv bestimmte Zellfraktionen abzusammeln und so möglichst viele Stammzellen in einem Apheresat zu konzentrieren. Während der Prozedur wird Blut des Patienten über einen zentralvenösen Katheter oder eine Kubitalvene zum Zellseparator geleitet. Dort werden mittels Zentrifugation und gezielter Ableitung der aufgetrennten Zellfraktionen selektiv die benötigten Zellen entnommen und das restliche Blut dem Patienten wieder zugeführt. Um die Effektivität zu steigern wird dabei das Blutvolumen 2-4 mal komplett durch das Gerät geleitet. Das entspricht einem Durchsatz von 15-20 l und dauert 3-5 Stunden.

Nicht bei jedem Patienten ist es möglich, die notwendige Anzahl an CD34⁺ Zellen zu gewinnen. Besonders bei Krankheiten, die das Knochenmark direkt befallen oder nach myelotoxischer Vorbehandlung werden wesentlich weniger Stammzellen gesammelt. Bis zu einem gewissen Grad kann man das durch mehrere aufeinander folgende Apheresen ausgleichen, um die Mindestdosis an Stammzellen zu erreichen. Diese mindestens erforderliche Dosis, so konnte in Studien gezeigt werden, liegt bei einer CD34⁺ Zahl von $2,0 \times 10^6$ /kg KG [77, 80, 91]. Infusionen von weniger Zellen führen vor allem zu einer verzögerten megakaryopoetischen Rekonstitution. Liegt die Dosis unter $1,0 \times 10^6$ /kg KG, muss damit gerechnet werden, dass auch die Erholung der neutrophilen Granulozyten verzögert auftritt oder ganz ausbleibt [90]. Eine Erhöhung über $5,0 \times 10^6$ /kg KG scheint hingegen die Dauer der Neutropenie nicht zu verkürzen, allerdings scheint eine schnellere Erholung der Megakaryopoese zu resultieren [79].

Die Vorteile der peripheren Blutstammzellgewinnung mittels Leukozytapherese gegenüber der Entnahme aus dem Knochenmark bestehen in einer weniger invasiven Entnahmetechnik und in der höheren Ausbeute an CD34⁺ Zellen nach Mobilisation, die eine schnellere Erholung nach HDChT bewirkt.

1.6. Aufreinigung des Apheresats

Ziel der Stammzellapherese ist eine Anreicherung dieser Zellen durch eine möglichst selektive Sammlung in einer bestimmten Blutfraktion. Dabei können neben Zell- und Plasmabestandteilen auch Tumorzellen mit in das Apheresat gelangen.

So hat man je nach Tumorstadium, Stammzellquelle (Knochenmark oder peripheres Blut) und Testmethode (z.B. Lichtmikroskop, PCR, FISH) bei fast allen Lymphom-Arten und auch bei 80 % des metastasierten Mamma-Karzinoms eine Kontamination des Apheresats mit Tumorzellen gefunden [36, 37, 47, 55, 61].

Um die Tumorzellzahl zu reduzieren, werden verschiedene Methoden zur Aufreinigung (engl. purging) angewendet. Mit Hilfe von Antikörpern und Komplement, immunmagnetischen Methoden oder durch toxische Substanzen ist es möglich, Tumorzellen aus dem Transplantat zu entfernen. Dies kann auch indirekt durch positive Selektion der CD34⁺ Zellen erreicht werden. Auch die Kombination beider Methoden wird angewendet. Neben erheblichem Aufwand an Geld und Zeit bringt das Purging aber auch noch einige andere Nachteile mit sich. Vescio et al. fanden heraus, dass das Aufreinigen keinen Effekt auf die Leukozytenrekonstitution hat, wohl aber die megakaryopoetische Rekonstitution im Median von 10 auf 11 Tage signifikant erhöht [87]. Möglicherweise ist dies durch den methodisch bedingten Verlust an CD34⁺ Zellen zu erklären.

Bezüglich des Outcomes und der Progress-freien Überlebenszeit liegen derzeit widersprüchliche Studien vor. Fields et al. zeigten, dass bei Patienten mit metastasiertem Brustkrebs, bei denen eine hohe Tumorzellzahl im Transplantat ermittelt wurde, die Rezidivrate deutlich erhöht ist [32]. Ähnliches fanden Vredenburg et al. bei Patienten mit Brustkrebs im Hoch-Risiko Stadium II und III [88]. Cooper et al. hingegen konnten bei ähnlichem Patientenkollektiv keinen Einfluss auf die Überlebenszeit finden [25].

Aufgrund der derzeitig nicht eindeutigen Lage bezüglich der Vorteile des Purgings auf die hämatopoetische Rekonstitution nach Transplantation, hat sich dieses Verfahrens in der autologen PBSZT nicht etabliert.

1.7. Kryo-Konservierung

Um die gewonnenen Blutstammzellen nun in der Therapie einsetzen zu können und um dieser Therapie einen größeren Spielraum zu geben, mussten die Zellen bis zu ihrer Verwendung zwischengelagert werden. Damit es während dieser Zeit nicht zu einem für den Patienten fatalen Absterben der Zellen kommen konnte, bedurfte es der Entwicklung einer konservierenden Aufbewahrungstechnik.

Schon längere Zeit vorher hatte man vergeblich versucht, Zellen durch Gefrieren zu konservieren, bis es schließlich 1949 Pole, Smith und Parks gelang, erfolgreich Rinderspermatozoen tiefzukühlen ohne sie zu zerstören [35]. Kurz darauf konnten die Forscher Barnes und Loutit zeigen, dass auch Knochenmark mit dem gleichen Verfahren konserviert werden kann. 1959 entdeckten Lovelock und Bishop das Potential von Dimethylsulfoxid (DMSO) als Gefrierschutzmittel [35]. Es ist bis heute die Standardsubstanz bei der Kryokonservierung von Stammzellen, obwohl bei der Infusion am Patienten teilweise ausgeprägte Nebenwirkungen auftreten können. Das Spektrum reicht dabei von Kopfschmerzen, Erbrechen, allergischen Reaktionen und Hämaturie [26, 67] bis zum akuten Nierenversagen und Schockzustand [81]. Daher ist bei jeder Retransfusion während der Vorbereitung des Patienten auf eine ausreichende Hydratation und die Applikation von Antiallergika zu achten.

Ein Herunterkühlen der gesammelten Zellen auf 4 °C ermöglicht eine Aufbewahrung von mehreren Stunden. Jedoch sinkt die Zahl der CFU-GM nach 72 Stunden auf einen Wert von 17-48 % des Ausgangswerts [72]. Die Kryo-Konservierung und Lagerung in flüssigem Stickstoff bei -196 °C erlaubt hingegen eine beständige Aufbewahrung über längere Zeiträume. Bei dieser Temperatur ist die Kristallisation im Medium auf ein Minimum reduziert und alle enzymatischen Vorgänge kommen vollständig zum Erliegen. In Studien konnte gezeigt werden, dass auch Stammzellpräparate nach zwei- bis fünfjähriger Lagerung immer noch zur

hämatopoetischen Rekonstitution befähigt sind [8]. Aird et al. konnten bei ihrer retrospektiven Untersuchung sogar eine Haltbarkeit bis zu 11 Jahren nachweisen [4].

1.8. Anwendungsmöglichkeiten der Hochdosis-Chemotherapie mit autologer, peripherer Blutstammzelltransplantation

Die autologe periphere Blutstammzelltransplantation wird heutzutage vor allem bei hämatologischen Tumoren, bei soliden Neoplasien und auch bei einigen Autoimmunkrankheiten erfolgreich eingesetzt. Tab. 1.1 gibt einen Überblick über die verschiedenen Anwendungsgebiete der PBSCT.

Tabelle 1.1 Anwendungsgebiete der PBSZT und Patientenzahlen im Jahr 2004 (European Group for Blood and Marrow Transplantation EBMT, 2004)

Erkrankung	Patientenzahl
Hämatologische Neoplasien	
AML	919
ALL	205
CML	30
CLL	192
M. Hodgkin	1503
Non-Hodgkin Lymphome	4385
Plasmozytom	11419
Solide Tumore	
Mammakarzinom	190
Keimzelltumoren	300
Nicht-maligne Erkrankungen	
Autoimmunerkrankungen	70
Andere	31

Wie man Tabelle 1.1 entnehmen kann, werden die meisten peripheren Stammzelltransplantationen bei Patienten mit Hodgkin Lymphomen, Non-Hodgkin Lymphomen und Plasmozytomen durchgeführt.

1.9. Hochdosis-Chemotherapie und Transplantation autologer, peripherer hämatopoetischer Stammzellen

Erst nachdem es möglich war Blutstammzellen, entweder aus dem Knochenmark oder peripher gesammelt, über längere Zeit mittels Kryotechnik zu konservieren, war es möglich, Hochdosis-Chemotherapien zu entwickeln. Die Hochdosis-Chemotherapie kam im Laufe der 80er und 90er Jahre bei der Behandlung des Plasmozytoms und des Mamma-Karzinoms auf, als man nach neuen Methoden suchte, um diese Krankheiten auch in späteren Stadien besser behandeln zu können.

Das Prinzip dieser Behandlungsstrategie beruht auf einer intensivierten, d.h. dosisgesteigerten Chemotherapie, die dem jeweiligen Tumor entsprechend zusammengesetzt ist. Da es bei den verwendeten Dosen zu einer gravierenden Myelosuppression bis hin zur Myeloaplasie kommt, werden im Vorfeld der Therapie hämatopoetische Stammzellen des Patienten gesammelt und kryokonserviert. Nach der Hochdosis-

Chemotherapie werden sie dem Patienten zurückgegeben, um die hämatopoetische Rekonstitution zu gewährleisten.

Die theoretische Grundlage liegt in der Dosis-Wirkungs-Beziehung einiger Zytostatika bei bestimmten Malignomen. Steigert man die Zytostatikadosis, so werden auch mehr Tumorzellen vernichtet. Vorausgesetzt es handelt sich um einen chemosensitiven Tumor. Somit ist eine kurative Therapie theoretisch auch bei großer Tumorzellzahl, d.h. in einem fortgeschrittenen Tumorstadium, möglich. Dieser Ansatz lässt sich aber aus verschiedenen Gründen nicht exakt in die Praxis umsetzen. Ein Grund besteht darin, dass manche Zytostatika wie z.B. Antimetabolite und Vinca-Alkaloide ab einer gewissen Dosis keinen gesteigerten zytostatischen Effekt hervorrufen [19]. Ein weiterer Grund für eine nicht mehr zu steigernde Wirkung kann in der schlechten Durchblutung des Zentrums eines soliden Tumors liegen, so dass die dort erzielte Zytostatikakonzentration nicht mehr ausreichend ist [19].

1.9.1. Nebenwirkungen einer Hochdosis-Chemotherapie

Die Nebenwirkungen, die bei einer normal dosierten Chemotherapie auftreten, manifestieren sich vor allem an den schnell proliferierenden Geweben, zu denen auch das hämatopoetische System gehört. Daraus resultiert ein Abfall der Zellzahlen im peripheren Blut einige Tage nach Verabreichen der Zytostatika. Bei einer Hochdosis-Chemotherapie ist die Myelosuppression so ausgeprägt, dass das blutbildende System sich erst nach Wochen oder aber gar nicht mehr erholt. Für den Patienten bedeutet das ein hohes Risiko, an lebensbedrohlichen Infektionen zu erkranken oder schwerwiegende Blutungen zu erleiden. Durch die Transfusion von hämatopoetischen Stammzellen und eine Stimulation mit G-CSF können diese gravierenden Nebenwirkungen weitgehend kontrolliert werden.

Andere nicht-hämatologische Nebenwirkungen rücken damit aber in den Vordergrund. Tabelle 1.2 zeigt die wichtigsten Nebenwirkungen, die an den nicht-hämatologischen Geweben auftreten können.

Tabelle 1.2 Nicht-hämatologische Nebenwirkungen ausgewählter Chemotherapeutika (Doroshov 1988; Jones et al. 1995)

Zytostatikum	Dosis-Intensivierungs-Faktor	Lokalisation der Nebenwirkungen
Etoposid	3-7	Schleimhaut, Haut, Leber
Busulfan	8	Lunge, ZNS, Leber (VOD)
Paclitaxel	3-5	Schleimhaut, Herz, periphere Nerven
Cyclophosphamid	4-8	Herz, Lunge
Melphalan	6	Schleimhaut
Thiotepa	8-10	Schleimhaut, ZNS, Lunge
Cisplatin	3	Niere, Gehör, periphere Nerven
Carboplatin	4-5	Niere, Gehör, periphere Nerven
Carmustin (BCNU)	3	Leber(VOD), Lunge, ZNS, Herz
Doxorubicin	1,5-4	Schleimhaut, Herz

VOD „venoocclusive disease“ der Leber

Dosis-Intensivierungsfaktor = Steigerungsfaktor gegenüber regulärer Dosierung

Sehr häufig kommt es unter der Behandlung im Gastrointestinaltrakt zu Mukosaschädigungen. Das kann einerseits zu einer für den Patienten sehr schmerzhaften oropharyngealen Mukositis führen und andererseits auch eine Gastroenteritis hervorrufen. Am Herzen kann es vor allem durch Alkylanzien und Cyclophosphamid zu akuten und chronischen Schäden kommen mit der Folge einer Kardiomyopathie, die von leichten EKG-Veränderungen bis zur globalen Herzinsuffizienz reicht [19, 57]. Auch am Lungengewebe sind schwere Schädigungen möglich. Einerseits können pulmotoxische Zytostatika direkt zu Pneumonitis, hämorrhagischer Alveolitis, Lungenödem und bis hin zum respiratorischen Versagen führen [3]. Andererseits besteht ein erhöhtes Risiko, durch die Zytostatika induzierte Immunsuppression eine infektiöse Pneumonie zu erleiden. Besonders interstitielle Pneumonien treten hierbei auf und können später in eine Lungenfibrose übergehen [19]. Unerwünschte Wirkungen an der Niere und an den ableitenden Harnwegen äußern sich unter anderem als Nierenversagen oder hämorrhagische Zystitis, seltener als sekundäres Fanconi Syndrom [19].

Die am häufigsten beobachtete Komplikation ist das Fieber unklarer Genese (engl. Fever of unknown origin, FUO), bei dem weder ein Infektionserreger noch ein lokalisierbarer Infektionsfokus festgestellt werden kann.

Schädigungen der Leber manifestieren sich vor allem in einer gestörten Produktion von Gerinnungsfaktoren, die zu erhöhter Blutungsneigung führen können. In sehr seltenen Fällen kann es zu einem Lebervenen-Verschluss-Syndrom kommen (engl. Veno-occlusive disease, VOD). Durch die Obliteration der terminalen Lebervenen entsteht eine Abflussbehinderung im Pfortaderkreislauf und ein Rückstau in die vorgeschalteten Organe wie Milz und Darm. Die genaue Pathogenese ist jedoch bis heute noch nicht geklärt. Diese lebensbedrohliche Komplikation zeigt sich am Patienten als schmerzhafte Hepatosplenomegalie, Ikterus und Flüssigkeitsretention [57].

Trotz der Transplantation der Blutstammzellen folgt auf die Hochdosis-Chemotherapie eine Zeitspanne, in der Komplikationen durch das Abfallen der Anzahl der korpuskulären Bestandteile des Blutes entstehen. Ein Abfall des Hämoglobinspiegels unter 8 g/dl oder tiefer kann vorkommen und stellt eine Indikation zur Verabreichung von Erythrozytenkonzentraten dar, um die Versorgung des Körpers mit Sauerstoff zu gewährleisten. Auch die Anzahl der Thrombozyten kann auf Werte von unter 20.000/ μ l fallen und es können dabei lebensbedrohliche Blutungen auftreten. Besonders häufig ist davon der Gastrointestinaltrakt betroffen [53]. Um dies zu verhindern, ist die Gabe von Thrombozytenkonzentraten indiziert. Dabei wird empfohlen, Leukozyten-depletierte und mit 30 Gy bestrahlte Blutprodukte zu transfundieren, um eine GvHD zu verhindern.

Der Abfall der Leukozyten auf Werte unter 500/ μ l und die damit verbundene Infektanfälligkeit stellt die gravierendste Komplikation dar, an der der Patient ohne Transplantation mit hoher Wahrscheinlichkeit in der Zeit bis zur hämatopoetischen Rekonstitution sterben würde. Mit autologer PBSZT liegt diese Phase im Bereich von ca. 10 Tagen, in denen der Patient intensiv vor Infektionen geschützt werden muss. Dazu ist es nötig, den Patienten so gut wie möglich zu isolieren. Der Personal- und Besucherkontakt ist auf ein Mindestmaß einzuschränken und es ist auf eine strikte Einhaltung von hygienischen Maßnahmen zu achten. Weiter werden manche Patienten prophylaktisch mit einer Kombination aus Antibiotika und Virostatika behandelt. Bei Verdacht auf eine Infektion, z.B. bei Fieber, wird dann nach Entnahme von Blut-, Urin- und Sputumkulturen eine empirische Therapie eingeleitet bis die Infektzeichen rückläufig sind oder eine Erregerresistenz eine erneute Umstellung der Therapie erforderlich macht.

1.9.2. Langfristige Nebenwirkungen

1.9.2.1. Autoimmunologische Reaktionen nach Hochdosis-Chemotherapie und autologer Stammzelltransplantation

Bei allogenen Knochenmarktransplantationen ist schon länger bekannt, dass es im Zuge dieser Therapie zu autoimmunologischen Komplikationen kommen kann. Beispielsweise wurden einige Fälle von autoimmunvermittelten Thrombozytopenien nach allogener Transplantation von Blutstammzellen beschrieben [49, 84]. Bei autologen Transplantationen hingegen sollte man rein physiologisch betrachtet nicht mit autoimmun bedingten Komplikationen rechnen müssen, da hierbei dem Körper keine Fremdzellen transfundiert werden und somit Reaktionen im Sinne einer Graft versus Host (GvH) Reaktion nicht zu erwarten sind. Trotzdem sind einige, wenn auch sehr seltene Fälle beschrieben worden, in denen nach autologer Knochenmarktransplantation oder nach peripherer, autologer Stammzelltransplantation eine Autoimmun-Thrombozytopenie auftrat.

Nach normalem Verlauf der Transplantation beobachtete man bei diesen Patienten mit einer Latenzphase von bis zu 60 Tagen einen Abfall der Thrombozytenwerte. Nach Ausschluss anderer Ursachen wurde unter Zuhilfenahme von Knochenmarkpunktionen und immunologischen Untersuchungen die Diagnose einer Autoimmunthrombozytopenie gestellt. Ein weiterer Hinweis auf die korrekte Diagnosestellung ergab sich aus dem Therapieerfolg mit Kortikosteroiden.

Bisher wurde dieses Phänomen ca. 10 mal weltweit beobachtet. Die Grunderkrankung der Patienten war stets entweder eine akute myeloische Leukämie oder ein lymphoblastisches Lymphom [30, 46]. Bei soliden Tumoren ist noch kein ähnlicher Fall beschrieben worden.

Die pathophysiologische Ursache, die diesem Phänomen zugrunde liegt, ist derzeit noch unklar. Doch durch das Ansprechen auf die bewährte Therapie bei Thrombozytopenien mit autoimmunologischer Genese hat man zumindest therapeutische Mittel.

Die Autoimmun-Thrombozytopenie nach autologer Stammzelltransplantation ist somit sicherlich eine Rarität, die aber im Einzelfall durchaus in Erwägung gezogen werden muss.

1.9.2.2. Auswirkung auf die Fertilität

Zu den oben beschriebenen Nebenwirkungen im Zeitraum der Hochdosis-Chemotherapie kommen noch die langfristigen Nebenwirkungen. So kann es zu Beeinträchtigungen der Fertilität kommen. Sanders et al. fanden in einer Studie bei 76 Patientinnen nach durchlaufener HDCT mit teilweise zusätzlicher Ganzkörperbestrahlung ein höheres Risiko für Frühgeburten mit einer Häufigkeit von 25 % im Gegensatz zu den 8-10 % in der Normalbevölkerung. Weiter zeigten sie auf, dass auch häufiger Kinder mit einem zu geringen Geburtsgewicht bei diesen Patientinnen beobachtet wurden. Bezüglich der Missbildungsraten bei den Neugeborenen konnte die Studie keine Hinweise auf eine höhere Inzidenz im Vergleich zur Normalbevölkerung finden [75].

1.9.2.3. Sekundäre Malignome

Ein weiterer wichtiger Punkt für den Patienten ist, ob es nach einer Hochdosis-Chemotherapie gehäuft zu sekundären Krankheiten, wie z.B. dem myelodysplastischen Syndrom (MDS) oder auch Malignomen, kommt.

Hosing et al. führten hierfür eine Studie an 493 Patienten mit Non-Hodgkin Lymphomen durch und konnten eine Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines MDS von 4,5 % in den ersten 21 Monaten nach der Hochdosis Behandlung feststellen [43].

Auch die Inzidenz solider Tumoren scheint einigen Autoren zu Folge signifikant erhöht. Dabei spielen die vorausgegangenen Behandlungen mit Zytostatika und Bestrahlungen, aber auch Virusinfektionen und der Lebensstil des Patienten (z.B. Rauchen) eine entscheidende Rolle. Ob aber wirklich ein strikter Zusammenhang zwischen der eigentlichen Hochdosis-Chemotherapie und dem Auftreten der Tumoren besteht oder ob andere Risikofaktoren eine größere Rolle spielen, ist schwierig zu klären [1, 50].

Die sogenannten posttransplantations-lymphoproliferativen Erkrankungen (engl. post-transplant lymphoproliferative disorders, PTLD), die sich meist als B- und seltener als T-Zell Lymphom manifestieren, wurden hauptsächlich bei allogenen Transplantationen beobachtet. Man vermutet bei der Pathogenese einen Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein des Epstein Barr Virus und der auf die Transplantation folgenden Immunsuppression [48]. Eine besondere Rolle spielt hierbei die Schwächung der T-Zell vermittelten Immunität gegenüber dem Epstein Barr Virus. Bei der autologen Stammzelltransplantation hingegen ist das Auftreten einer PTLD eher eine Seltenheit und wird hier auf die generelle Immunsuppression durch die Hochdosis-Chemotherapie zurückgeführt [41, 58, 78].

1.10. Zielsetzung dieser Arbeit

Wie in den vorangegangenen Abschnitten geschildert, gehen mit der Hochdosis-Chemotherapie schwerwiegende Nebenwirkungen einher. Diese Art der Therapie ist auf Grund der eingesetzten, hochdosierten, myelotoxischen Substanzen äußerst risikoreich für das Leben des Patienten. Dennoch wird sie immer häufiger durchgeführt, da sie in einigen Fällen die einzige Erfolg versprechende Option ist.

Das Gelingen einer Blutstammzelltransplantation hängt neben anderen Faktoren von einer effektiven Zellapherese und der Herstellung eines hochwertigen Transplantats ab. Die Sicherung der Transplantatqualität spielt dabei eine große Rolle für die Sicherheit des Verfahrens. Genauso entscheidend ist die Retransplantation mit der dazu notwendigen Supportivtherapie, bei der z.B. entstehende Infektionen schnell und effektiv bekämpft werden, eine ausreichende anti-emetische Prophylaxe gegeben wird, falls nötig, parenteral ernährt wird und Schmerzen optimal therapiert werden.

Die vorliegende Arbeit untersucht, inwiefern dies am Klinikum Großhadern mit den gewonnenen Stammzelltransplantaten umgesetzt wird. Außerdem spielen prädiktive Parameter, die schon im Vorfeld eine Aussage über Erfolg oder Misserfolg der Therapie ermöglichen können, eine entscheidende Rolle. Mit der Zahl der retransfundierte CD34⁺ Zellen - dem heute gebräuchlichsten Parameter - sind unter anderem Aussagen über die Dauer und den Erfolg des Engraftments möglich. Allerdings nur bis zu einem bestimmten Grad. Darum ist die Zielsetzung dieser Arbeit einerseits die Ermittlung der relevanten Prädiktoren und andererseits die Erstellung von Vorhersagemodellen zur Unterstützung der heute gebräuchlichen Parameter. Denn mit Hilfe dieser Verfahren kann der Einsatz einer Blutstammzelltransplantation mit größter Sorgfalt abgewogen werden, damit

die Patienten, deren Leben man mit einer Hochdosis-Chemotherapie und einer peripheren, autologen Blutstammzelltransplantation retten will, nicht durch die Therapie an sich gefährdet werden.

2. Patienten und Methoden

2.1. Patientenkollektiv

Die vorliegende Arbeit umfasst 104 Patienten, 69 Männer und 35 Frauen, die im Zeitraum von Mai 2001 bis Februar 2005 im Rahmen einer Hochdosis-Chemotherapie am Universitätsklinikum Großhadern eine autologe Stammzelltransplantation erhalten haben.

Die Diagnosen der Patienten, die eine Indikation zur Hochdosis-Chemotherapie darstellten, umfassen mehrheitlich diffuse, hämatologische Malignome. Eine genaue Aufstellung und die Häufigkeiten innerhalb des Patientenkollektivs ist aus den Tabellen 3.2 und 3.3 im Ergebnisteil zu entnehmen. Aufgrund der Anzahl der Plasmozytom Fälle bilden diese eine eigene Gruppe. Alle anderen Non-Hodgkin Lymphome flossen in die Gruppe NHL ein, die der Einfachheit halber nur NHL genannt wird. Alle anderen Tumorarten finden sich in der Gruppe „andere Diagnose“ wieder.

2.2. Datenquellen

Zur Dokumentation des Therapieverlaufs und des Patientenzustands diente die Auswertung der Krankenakte (Medizinische Klinik III), der Labordaten sowie der Produktionsprotokolle der Stammzellpräparate (Abteilung für Transfusionsmedizin und Hämostaseologie).

An einzelnen Werten wurde erfasst:

- allgemeine Patienteninformationen:

Alter, Geschlecht, Größe

- krankheitsbezogene Informationen:

Diagnose, Krankheitsstadium, Vortherapie, Vorbestrahlung

- Mobilisations-bezogene Informationen:

Mobilisations-Chemotherapie, Zeitpunkt, G-CSF Dosis und Dauer

- Apherese-bezogene Informationen:

Anzahl, Zeitpunkt, Gewicht des Patienten, Volumen und Zellgehalt, Zahl der CD34⁺ Zellen im Blut am Tag der Apherese, CRP im Zeitraum der Apherese, Blutbild direkt vor und nach der Apherese, mittels Zellkultur bestimmte Stammzellgehalt des kryo-konservierten Produktes

- Hochdosis-Chemotherapie-bezogene Informationen:

Zeitpunkt der Therapie und Aufenthaltsdauer, Chemotherapieschema, Verlaufsbeobachtung des Blutbildes, Zahl der transfundierten Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentrate, Auftreten von Fieber und dessen Dauer, CRP im Verlauf, Antibiotika und Antimykotika, die zusätzlich zur routinemäßigen Medikation gegeben wurden, Art und Dauer einer Schmerztherapie, Notwendigkeit und Dauer einer parenteralen Ernährung

- Stammzelltransplantations-bezogene Informationen:

Zeitpunkt, Volumen und Zelldosis, begleitende G-CSF Therapie

Einen Überblick über die chronologische Abfolge der Daten gibt Abbildung 2.1.

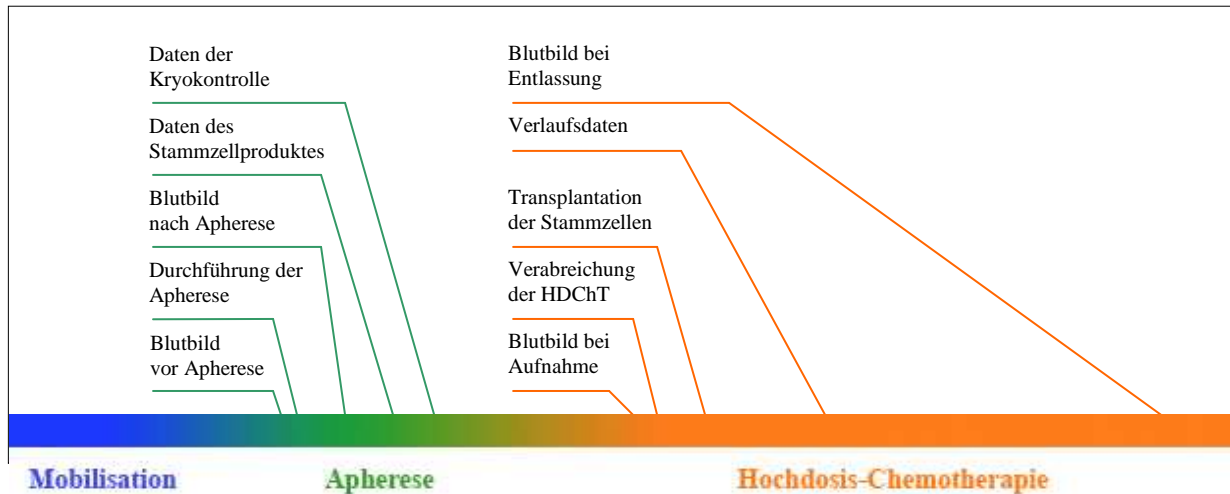


Abbildung 2.1. Ablauf der HDChT mit PBSZT und Zeitpunkte der Datenerfassung

2.3. Hochdosis-Chemotherapie und autologe periphere Blutstammzelltransplantation

2.3.1. Stammzellmobilisierung

Die Mobilisation der Stammzellen wurde in allen Fällen durch eine Kombination aus einem Wachstumsfaktor und einer an die Erkrankung angepassten Chemotherapie erreicht. Als Wachstumsfaktor kam dabei in allen Fällen G-CSF (Filgrastim, Amgen, München) zur Anwendung.

2.3.2. Bestimmung des Zeitpunktes der Stammzellapherese

Der beste Zeitpunkt um eine erfolgreiche Stammzellapherese durchzuführen, ist der Tag, an dem die $CD34^+$ Zellen nach der Mobilisierungs-Chemotherapie einen möglichst hohen Wert erreicht haben. Dieser Tag ist allerdings auf Grund starker individueller Schwankungen schwer vorherzusagen. Deshalb wurden nach dem Durchschreiten des Leukozytennadirs oder sobald die Leukozytenzahlen wieder den Wert von $1000/\mu\text{l}$ erreicht haben, täglich die $CD34^+$ Zellen im peripheren Blut bestimmt und so der optimale Zeitpunkt für die Apherese ermittelt. In der Regel wird ab einem Mindestwert von $10 CD34^+$ Zellen $/\mu\text{l}$ Blut mit der Stammzellapherese begonnen. Erfahrungsgemäß tritt dieser Zeitpunkt 7-14 Tage nach der Mobilisierungs-Chemotherapie auf.

2.3.3. Gewinnung der Stammzellen

Die $CD34^+$ Stammzellen wurden mittels Leukozytapherese im manuellen Verfahren in der Abteilung für Transfusionsmedizin und Hämostaseologie gesammelt. Während der Apherese wurden die Kreislaufparameter des Patienten ständig kontrolliert und sein Zustand beobachtet. Dabei kam in den meisten Fällen der Zellseparator COBE Spectra® (COBE BCT, Planegg-Martinsried) zum Einsatz und nur in Einzelfällen der Fresenius COMTEC® (Fresenius NPBI, Dreieich).

Den Patienten wurde das Blut über einen peripheren Zugang entnommen, anschließend dem Zellseparator zugeführt und schließlich über einen weiteren peripheren Zugang wieder reinfundiert. Bei Patienten, deren

Venenverhältnisse einen peripheren Zugang (Flussrate von >50 ml/min) nicht zuließen, wurde vorher ein doppellumiger, zentralvenöser Katheter mit einem Mindestdurchmesser von 8 Fr oder 14 G gelegt. So wurden in 3 bis 5 Stunden circa das 2-4 fache Blutvolumen prozessiert.

Das Blutbild der Patienten (Leukozyten, Erythrozyten, Hämoglobin, MCH und Thrombozyten) wurde jeweils vor und nach der Apherese am Zell-Analysegerät Sysmex KX21[®] (Diamond Diagnostics, Holliston) bestimmt und dokumentiert.

Zusätzlich wurde der Höchstwert des C-reaktiven Proteins (CRP) im Zeitraum von fünf Tagen vor und nach der Apherese und wenn verfügbar auch am Tag der Apherese dokumentiert. Die Information über die im peripheren Blut zirkulierenden CD34⁺ Zellen am Tag der Apherese ergab sich aus den Laboraten der Abteilung für klinische Chemie des Klinikum Großhadern.

Als für eine erfolgreiche Transplantation ausreichende Stammzelldosis wurden $2,0 \times 10^6$ CD34⁺ Zellen pro kg KG angestrebt. Wurde diese Dosis nicht erreicht, erfolgte am Folgetag eine weitere Apherese. Im Einzelfall waren bis zu vier Apheresen nötig.

2.3.4. Kryo-Konservierung und Lagerung der Stammzellen

Nach erfolgreicher Apherese wurden die Präparate in einem Konservenkühlschrank bei 2-6 °C zwischengelagert. In der Regel erfolgte innerhalb von 24 h die Weiterverarbeitung der gewonnen hämatopoetischen Stammzellen zum fertigen Kryoprodukt.

Dabei wurde das Präparat so portioniert, dass sich die erforderliche Transplantationsdosis möglichst in einem Beutel befand, ohne dabei eine maximale Zellkonzentration von $2,5 \times 10^8$ nukleäre Zellen /ml im Endprodukt zu überschreiten. Durch Zugabe von autologem Plasma und Dimethylsulfoxid (DMSO, Cryoserve, WAK Chemie, Bad Soden) wurde ein Volumen zwischen 140-190 ml pro Beutel eingestellt. Die Konzentration des DMSO betrug dabei mindestens 10 % im Endprodukt, das der Zellsuspension unter ständiger Kühlung und Durchmischung in speziellen 750 ml Cryocyte Einfrierbeuteln (Typ R4R9957, Miltenyi Biotec, Bergisch-Gladbach) zugegeben wurde. Als letzter Schritt wurden 4 Referenzampullen (à 1,8 ml, Carl Roth GmbH, Karlsruhe) mit je 1 ml des Endproduktes befüllt und zusammen mit dem eigentlichen Produkt in dem computergestützten Einfriergerät Kryo 510.16 (Planer Biomed, Sunbury-on-Thames) eingefroren. Die Weiterverarbeitung, Kryo-konservierung und Lagerung erfolgte unter GMP-Bedingungen in der Abteilung für Transfusionsmedizin und Hämostaseologie.

Die Einfrierbeutel wurden dafür in spezielle Einfrierkassetten gelegt und diese wiederum in ein Einfriergestell. Danach wurde alles in die auf 4 °C vorgekühlte Einfrierkammer eingebracht und so der Stammzellbeutel kontrolliert in 85 min auf -120 °C abkühlt. Bei jedem Einfriervorgang wurde der Temperaturverlauf in der Einfrierkammer und im Referenzbeutel (Cryocyte Beutel, 140ml, Miltenyi Biotec, Bergisch-Gladbach, 14ml DMSO, 126ml 5% Humanalbumin) aufgezeichnet. Anschließend wurden sie in spezielle Tanks des Kryokonservierungssystems Biosafe (Biosafe SA, Genf) überführt und mit Hilfe von flüssigem Stickstoff bei einer Temperatur von mindestens -130 °C gelagert.



Abbildung 2.2 Biosafe Kryo-tank

2.3.5. Qualitätskontrolle des Transplantats

2.3.5.1. Untersuchungen vor Kryo-Konservierung

Zur Sicherung der Qualität des Aphereseproduktes wurden in der Abteilung für Transfusionsmedizin und Hämostaseologie folgende Parameter vor der Kryo-Konservierung bestimmt: Hämoglobin und Thrombozyten am Zell-Analysegerät Sysmex KX21[®] (Diamond Diagnostics, Holliston), die Anzahl der nukleären Zellen sowie der CD34⁺ Zellen am Durchflußzytometer FACScalibur[®] (BD Biosciences, Erembodegem, Belgien). Als eine ausreichende Mindestzelldosis für eine autologe PBSZT gilt in der Regel ein Grenzwert von 2×10^6 CD34⁺ Zellen/kg KG. Dieser Wert stellt laut den Richtlinien der European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) und den Richtlinien der deutschen Ärztekammer für die Transplantation peripherer Stammzellen einen Richtwert für eine erfolgreiche periphere Stammzelltransplantation dar [77, 91]. Wenngleich auch ebenfalls eingestanden wird, dass eine noch nicht ausreichende Anzahl an Studien vorliegt, die diesen Wert sicher bestätigen. Dennoch wird er von vielen Autoren verwendet und dient auch in dieser Arbeit als Referenzwert für niedrige Sammel- und Transplantationsdosen. Ähnlich verhält es sich mit dem Referenzwert für hohe Transplantationsdosen. Ebenso wie viele andere Arbeiten legt ihn auch die vorliegende Arbeit auf 5×10^6 CD34⁺ Zellen/kg KG fest, da in mehreren Studien die Zweckmäßigkeit dieses Grenzwertes aufgezeigt wurde, auch wenn dieser noch nicht in den Richtlinien festgelegt ist.

Die Viabilitätsprüfung der Zellen erfolgte mittels einer Trypanblau-Färbung, wobei unter dem Lichtmikroskop avitale Zellen durch den Farbstoff blau gefärbt erscheinen, im Gegensatz zu den nicht angefärbten, vitalen Zellen. Ausgezählt werden jeweils 200 Zellen, deren Anzahl in Prozent (immer bezogen auf 100 nukleäre Zellen) angegeben wurde.

Als weitere Parameter zur Qualitätssicherung und zur Bestätigung der Wachstums- und Differenzierungsfähigkeit wurden jeweils die Zahl der Kolonie-bildenden Zellen der granulozytären/monozytären und der erythrozytären Reihe (CFU-GM bzw. BFU/CFU-E) ermittelt. Dazu wurde dem Stammzellkonzentrat ein Aliquot entnommen und mit einer Waschlösung verdünnt. Um die darin enthaltenen mononukleären Zellen anzureichern, wurde die Zellsuspension auf ein Dichtegradientenmedium (Dichte = 1,07 g/mm) verbracht und mit 200-400 g zentrifugiert. Der Zellüberstand wurde abpipettiert und in Waschlösung resuspendiert. Nach 2 maliger

Zentrifugation und Spülen der Zellen in Waschlösung erfolgte eine Einstellung des Zellgehaltes auf $0,2 \times 10^2$ bis $1,0 \times 10^3$ MNC / μ l. Diese nun fertig vorbereitete Zellsuspension wurde durch Inokulation in ein vorgefertigtes, halbfestes Methylzellulose Medium (Medium H443, Cell Systems, St. Katharinen) eingebracht. Nach gründlichem Vermischen mit dem Nährmedium wurde der Stammzell-Assay dann in Petrischalen für 14 Tage in einem Brutschrank bei 37 °C, 5 % CO und >95 % Luftfeuchtigkeit inkubiert. Für jedes Stammzellpräparat legte man auf die oben beschriebene Art und Weise jeweils zwei Doppelansätze für das Präparat vor und nach dem Einfriervorgang an. Die Bestimmung der Kolonien wurde mit Hilfe eines Umkehrphasenkontrastmikroskops (Leitz Diavert, Leitz, Wetzlar) durchgeführt, wobei Zellhaufen mit mehr als 30 Zellen als Kolonie gewertet wurden. Jede entstandene Kolonie geht auf eine Stammzelle zurück, da durch das vorangegangene starke Verdünnen die Zelldichte extrem verringert wurde. Um dennoch auch bei starkem Wachstum die Auswertbarkeit zu gewährleisten, wurde jeweils in weiteren Petrischalen ein weiterer Ansatz angelegt, dessen Zellzahl sich mindestens um den Faktor 2 vom ersten Ansatz unterscheiden sollte.

Aus der Koloniezahl der weißen bzw. roten Reihe wurde zuerst der Mittelwert und unter Berücksichtigung der Verdünnung das Ergebnis mit der Zahl der mononukleären Zellen multipliziert und so die jeweilige Gesamtkoloniezahl des Präparats ermittelt.

Formel für die Mittelwertbildung der einzelnen Ansätze:

$$\text{MW-CFU}_{A1} = (\text{CFU}_{V1S1} + \text{CFU}_{V1S2}) / 2 / \text{ZZ}_{V1}$$

$$\text{MW-CFU}_{A2} = (\text{CFU}_{V2S1} + \text{CFU}_{V2S2}) / 2 / \text{ZZ}_{V2}$$

Formel für die Mittelwertbildung beider Ansätze:

$$\text{MW-CFU}_{A1A2} = (\text{CFU}_{A1} + \text{CFU}_{A2}) / 2$$

Formel für die Berechnung des Gehaltes an kolonie-bildenden Zellen im Gesamtpräparat:

$$\text{CFU}_{\text{Präparat}} = \text{CFU}_{A1A2} \times \text{MNC}_{\text{Präparat}} \times 1 \times 10^{-5}$$

MW-CFU _{AX} :	Mittelwert der koloniebildenden Einheiten im Ansatz X
CFU _{VXSX} :	Zahl der koloniebildenden Einheiten in der Verdünnung X und in Schale Nr. X
ZZ _{VX} :	Zellzahl pro Kulturschale in der Verdünnung X als Vielfaches von 10 ⁵
CFU _{Präparat} :	Gesamtzahl der kolonie-bildenden Einheiten im Präparat
MNC _{Präparat} :	Gehalt des Präparats an mononukleären Zellen

Bei allen Präparaten wurde vor dem Einfriervorgang zur Sterilitätskontrolle eine aerobe und eine anaerobe Blutkulturflasche (Bactec 9000 System, Becton Dickinson, Heidelberg) angelegt und 7 Tage lang zur Sterilitätsprüfung in der Abteilung für Bakteriologie am Max-von-Pettenkofer Institut bebrütet und ausgewertet.

2.3.5.2. Untersuchungen nach Kryo-Konservierung

Um die Qualität und Funktionalität auch nach dem Einfrieren sicherzustellen, wurde aus den ebenfalls kryokonservierten und absolut gleichbehandelten Referenzampullen die Viabilität, die Zahl der CFU-GM bzw. BFU-E/CFU-E sowie die Zahl der mononukleären Zellen, wie in Kap. 2.3.6.1. beschrieben, bestimmt.

2.3.6. Hochdosis-Chemotherapie (HDChT)

Bei der Wahl des Hochdosis-Chemotherapieschemas wurde jeweils die zu Grunde liegende Erkrankung des Patienten berücksichtigt und daran angepasst. Die Art der Hochdosis-Chemotherapie und die Häufigkeit innerhalb des Kollektivs werden in nachfolgender Tabelle 2.1 ersichtlich.

Tabelle 2.1 HDChT und Häufigkeit im Patientenkollektiv

HD-Chemotherapie Schema	Zusammensetzung und Dosierung					
CHOAEPP 1x	Cyclophosphamid 750mg/m ²	Doxorubicin 50mg/m ²	Vincristin 2mg	Etoposid 100mg/m ²	Prednisolon 100mg	
HD-ICE 15x	Ifosfamid 2g/m ² d1-6	Etoposid 100mg/m ² d1-6	Carboplatin 200mg/m ² d1-6			
HD-Melphalan 38x	Melphalan 100-140mg/m ² d1+2					
HD-PEI 4x	Cisplatin 20mg/m ² d1-4	Etoposid 75mg/m ² d1-4	Ifosfamid 1200mg/m ² d1-4			
HD-PEI + Taxol 18x	Cisplatin 20mg/m ² d1-4	Etoposid 300mg/m ² d1-4	Ifosfamid 2000mg/m ² d1-4	Paclitaxel 175mg/m ² d1-4	Dexamethason 20mg d1	
DexaBEAM 2x	Dexamethason 24mg d1-10	BCNU/Carmustin 60mg/m ² d2	Etoposid 75mg/m ² d4-7	AraC 200mg/m ² d4-7	Melphalan 20mg/m ² d3	
HD-BEAM 30x	BCNU 300mg/m ² d1	Etoposid 100mg/m ² d2	Cytarabin 200mg/m ² d2-5	Melphalan 140mg/m ² d4		
HD-Cyclophosphamid 14x	Cyclophosphamid 60-300mg/kg KG d1-2					
Busulfan/Cyclophosphamid 4x	Busulfan 4mg/kg KG d1-4	Cyclophosphamid 60mg/kg KG d5-6				
Hölzer Schema 1x	Rituximab 375mg/m ² d0	Dexa- methason 18mg d1-5	Vindesin 3mg/m ² d1	Metho- trexat 1500mg/m ² d1	Etoposid 250mg/m ² d4-5	Ara-C 4000mg/m ² d4

2.3.7. Retransfusion des Stammzellpräparates

Die Blutstammzelltransplantation erfolgte dem Behandlungsprotokoll entsprechend anschließend an die letzte Gabe der HDChT und wurde als Tag 0 definiert.

In einem mit flüssigem Stickstoff gekühlten Behälter wurde das Präparat auf die Station gebracht, dort mit dem Gerät Sahara (Sarstedt AG&Co, Nümbrecht) erwärmt und anschließend dem Patienten über einen zentralvenösen Zugang injiziert. Ab dem darauf folgenden Tag erhielt der Patient G-CSF in einer Dosierung von 4–8 µg/kg KG. In einzelnen Fällen kam dabei anstatt Filgrastim (r-metHuG-CSF, Neupogen® 30/48 Mio. E, Amgen GmbH, München) auch Pegfilgrastim (peg. r-metHuG-CSF, Neulasta® 6mg, Amgen GmbH, München) in einer Dosierung von 80-100 µg/kg KG oder Lenograstim (rHuG-CSF, Granocyte® 13/34, Chagai Pharma, Frankfurt) zum Einsatz.

2.3.8. Verlauf nach Retransfusion der Stammzellen

Zur Beurteilung des Verlaufs der Hochdosis-Chemotherapie und der Blutstammzelltransplantation wurden aus den Daten der klinischen Chemie die Veränderungen des Blutbildes der Patienten erfasst.

Um einen Überblick über den Verlauf der Leukozytenwerte zu bekommen, wurde dieser am Aufnahmetag dokumentiert. Durch den myelotoxischen Effekt der HDChT kam es nach wenigen Tagen zu einem Abfall der Leukozyten. Der Zeitpunkt an dem der kritische Wert von 1 000 /µl unterschritten wurde, wurde als Beginn der Leukopenie dokumentiert, sowie der tiefste Wert in dieser Phase und sein Zeitpunkt. Der Tag, an dem der Wert der Leukozyten wieder über 1 000 /µl lag, stellte das Ende der leukopenischen Phase dar. Als Parameter der hämatopoetischen Rekonstitution diente die Dauer bis die Leukozytenzahlen nach der erfolgreichen PBSZT wieder über 1 000 Zellen /µl lagen.

Zur Veranschaulichung wird im Folgenden die Ermittlung der Werte anhand eines zufällig ausgewählten Patienten erläutert (Abbildung 2.3). Bei seiner stationären Aufnahme hatte der Patient 4 800 Leukozyten /µl im peripheren Blut. Am 4. Tag seines Aufenthaltes wurde ihm die Hochdosis-Chemotherapie verabreicht. 3 Tage später - am 7. Tag - fielen die Leukozytenwerte ab, bis sie am 8. Tag schließlich unter 1 000 /µl liegen. Hier begann die Leukopenie (rote Linie) und dauerte bis zum 14. Tag an, an dem eine Leukozytenzahl von 1 000 /µl wieder erreicht wurde. Die orange Linie stellt die Dauer der hämatopoetischen Rekonstitution dar, also die Tage nach PBSZT bis die Leukozyten über 1 000 /µl gestiegen sind. Danach stabilisierten sich die Werte und lagen schließlich am 28. und letzten Tag des Aufenthaltes bei 1 600 /µl.

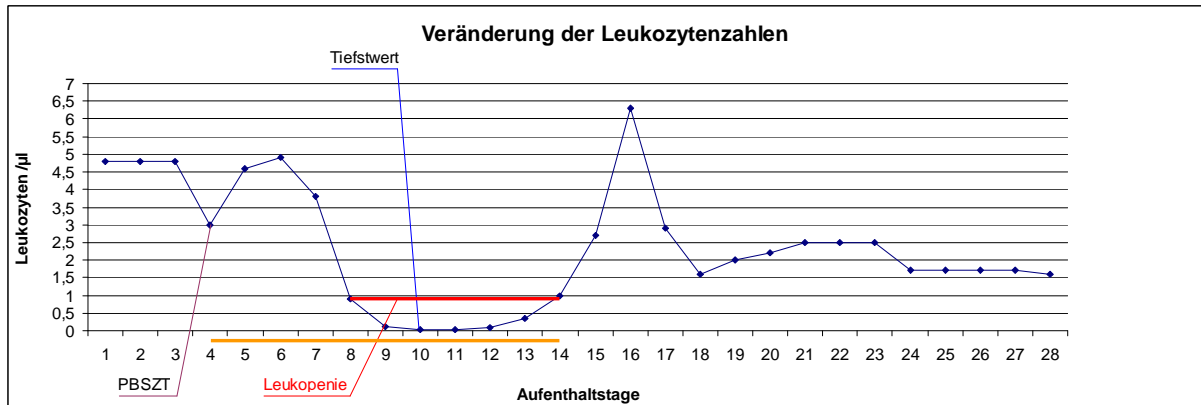


Abbildung 2.3 Patientenbeispiel Leukozytenwerte

Ähnlich wurde mit den Hämoglobinwerten verfahren. Ein Ausnahme bestand darin, dass die Auswirkung der Chemotherapie auf den Abfall des Hb-Wertes in der Anzahl der Tage dokumentiert wurde, in denen der Wert unter 8, 9 und 10 g/dl lag, da eine Großzahl der Patienten bereits bei Aufnahme niedrige Ausgangswerte besaßen. Die Erfassung des Hb-Tiefstwertes diente als Maß für die Einschränkung der Erythrozytenneubildung nach der myelosuppressiven Therapie. Im Falle des Beispiel-Patienten (Abbildung 2.4) lag der Hb-Wert am Aufnahmetag bei 10,4 g/dl. Nach der Hochdosis-Chemotherapie Gabe am 4. Tag fiel der Hämoglobinspiegel bereits am 5. Tag unter 10 g/dl. Am 12. Tag sank der Hb-Spiegel erneut auf Werte unterhalb von 9 g/dl. Er erreichte seinen Tiefstwert am 18. Tag bei einem Wert von 7,1 g/dl. Danach stieg der Hämoglobinwert kontinuierlich bis auf 10,7 g/dl am Entlassungstag. Während des Aufenthaltes lag der Hb-Wert insgesamt 24 Tage lang unter 10 g/dl (grüne Linie) und 4 Tage lang unter 8 g/dl (rote Linie). Als Maß zur Ermittlung der erythropoetischen Rekonstitution diente die Anzahl an Tagen, an denen der Hb-Spiegel unter 9 g/dl lag. Im Beispiel dauerte diese Phase 10 Tage (orange Linie).

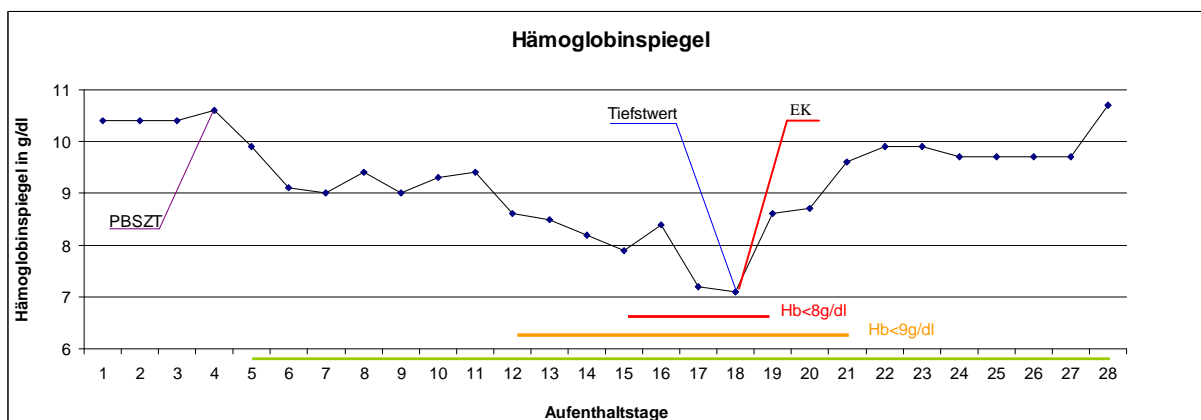


Abbildung 2.4 Patientenbeispiel Veränderungen des Hämoglobinspiegels

Auch im Falle der Thrombozyten war das Vorgehen ähnlich (Abbildung. 2.5). Neben den Werten am Aufnahme- und am Entlassungstag - um Ausgangspunkt und Endwert zu erhalten - wurden zusätzlich die Phasen dokumentiert, in denen die Thrombozytenwerte unter 50 000 /µl, 20 000 /µl und unter 10 000 /µl lagen. Zur Beurteilung der megakaryopoetischen Rekonstitution wurde die Anzahl der Tage notiert, bis der Thrombozytenwert nach PBSZT stabil über 20 000 /µl lag. Anhand des Beispiel-Patienten dargestellt ergibt sich ein Thrombozytenwert von 233 000 /µl am Aufnahmetag. Dieser Wert sank nach der PBSZT am 10. Tag unter

50 000 / μ l und am 11. Tag unter 20 000 / μ l. Einen Tag später war der Tiefstwert mit 9 000 Thrombozyten / μ l erreicht und die Werte stiegen bis zum Entlassungstag auf 216 000 / μ l. Somit lag die Dauer der megakaryopoetischen Rekonstitution im Beispiel bei 9 Tagen (orange Linie). Es wurden ausschließlich leukozytendepletierte und mit 30 Gy bestrahlte EK bzw TK transfundiert.

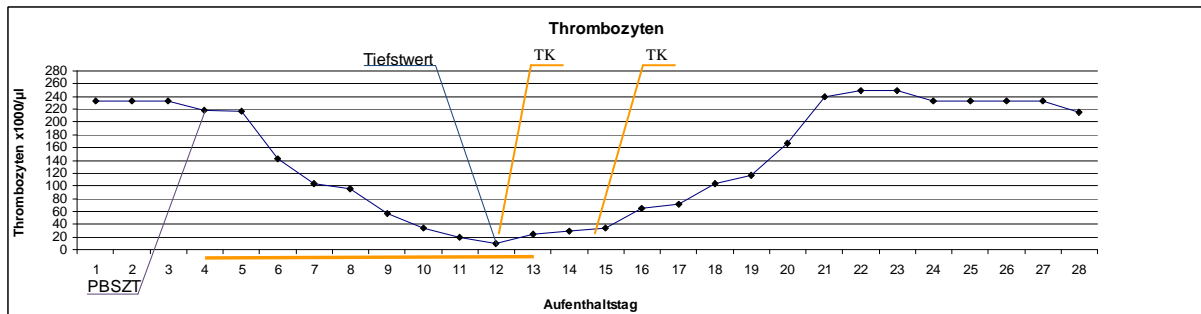


Abbildung 2.5 Patientenbeispiel Veränderungen der Thrombozytenzahlen

Durch den myelotoxischen Effekt der HDChT auf die erythrozytäre Reihe des blutbildenden Systems und dem damit verbundenen Abfall des Hämoglobins kommt es bei den Patienten zur Anämie. Der Mangel an Hämoglobin führt zu einer Sauerstoffunterversorgung der Organe. Das Hautkolorit des Patienten wird zunehmend blasser und der Patient fühlt sich zunehmend matter und antriebsloser. Schreitet dieser Prozess fort, wird der Patient bewusstlos und die lebensbedrohliche Minderversorgung der Organe kann zum Tode führen. Ähnlich gefährlich für das Leben des Patienten sind Blutungen, die durch den HDChT bedingten Abfall der Thrombozytenzahlen ausgelöst werden. Um diesen beiden schwerwiegenden, therapieinduzierten Komplikationen zu begegnen, wurden Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentrate verabreicht. Je stärker die Myelosuppression sich auf den Patienten auswirkte, desto höher lag sein Transfusionsbedarf. Zur Beurteilung des Transfusionsbedarfs an Blutprodukten wurde die Anzahl an Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten und deren Verabreichungsdatum dokumentiert.

Infektionen in der Zeit nach einer HDChT stellen eine häufige Komplikation dar und komplizieren die Rekonvaleszenz des Patienten. Daher lag einer der Schwerpunkte in der Erfassung von Dauer und Intensität der Begleitinfektionen. Als Zeichen einer Infektion können mehrere Parameter dienen. Neben dem subjektiven klinischen Erscheinungsbild eignen sich objektive Kriterien einer Infektion das Auftreten von Fieber und der Anstieg des C-reaktiven Proteins (CRP) im Blut. Dazu wurde der CRP-Wert am Aufnahme- und Entlassungstag erfasst und für die Zeit des Aufenthaltes die Phasen, in denen das CRP erhöht war, dokumentiert. Ab einem CRP-Wert zwischen 5-10 mg/dl kann mit einer Sensitivität von 86 % von einer Infektion im Körper des Patienten ausgegangen werden [2, 86]. Deswegen wurden diese Phasen zusätzlich in der Erfassung berücksichtigt. Zur Beurteilung des Temperaturverlaufs nach der Transplantation wurden die Fieberphasen festgehalten. Als Fieberphase zählten die Tage, an denen der Patient mäßiges bis hohes Fieber, d.h. eine Temperatur über 38,5 °C, hatte.

Nicht jede Infektion, die als Komplikation auftrat, war gleichermaßen ernsthaft für den Patienten. Als ein Maß für den Schweregrad kann die Dauer des Fiebers gesehen werden. Diese ist jedoch auch von der eingeleiteten Art und Intensität der antiinfektiösen Behandlung abhängig. So kann eine einfache, relativ unkomplizierte Infektion schon nach wenigen Tagen unter einer Monotherapie mit einem Antibiotikum abklingen, während eine komplizierte Infektion mit folgender Superinfektion erst nach einer längeren Therapiedauer auf eine

intensivierte, polymedikamentöse Behandlung anspricht. Somit war auch die Dokumentation der antibakteriellen und antimykotischen Therapie und deren Dauer relevant zur Beurteilung von Schwere und Verlauf der Infektion. Allerdings wurden nur die Medikamente, die zusätzlich zur Standardprophylaxe verabreicht wurden, in die Dokumentation mit eingeschlossen. Diese Standardprophylaxe umfasste bei den meisten Patienten folgende Medikamente:

- Zovirax, ein Virostatikum zur Verhinderung einer Infektion bzw. einer Reaktivierung von Herpes-Viren.
- Cotrim forte, ein Breitbandantibiotikum, besonders zur Behandlung von Infektionen der Atemwege und im HNO-Bereich.
- Amphomoronal, ein Antimykotikum zur Verhinderung von Hefepilzinfektionen (Soor) der Schleimhäute des oberen Gastrointestinaltraktes.

Ein weiteres Merkmal eines komplizierten Verlaufs nach HDChT ist der Bedarf an Schmerzmitteln und die Notwendigkeit einer parenteralen Ernährung. Einen häufigen Grund für diese Maßnahmen stellt z.B. eine durch Pilzinfektion induzierte Mucositis des oberen Gastrointestinaltraktes dar. Sie macht die Nahrungsaufnahme für den Patienten zu einem sehr mühsamen und besonders schmerzhaften Vorgang. Um auch über das Auftreten dieser Komplikation und der Notwendigkeit dieser Supportivtherapie Aussagen treffen zu können, wurde in der vorliegenden Arbeit auch die Verabreichung einer Schmerztherapie, deren Art, Intensität und Dauer, sowie die Notwendigkeit einer parenteralen Ernährung und deren Dauer erfasst.

2.4. Statistik

Zur Auswertung der vorliegenden Daten wurde das Statistikprogramm SPSS in der Version 13.0 (SPSS GmbH, München) und das Statistikprogramm R in der Edition 2006-06-09 (Open-Source-Software) verwendet. Die statistischen Methoden, die zur Anwendung kamen waren:

- Mittelwert und 95 % Konfidenzintervall
- Median und Range
- Korrelationsanalysen
- Nicht parametrische Signifikanztests nach Kruskal-Wallis und Mann-Whitney
- Kaplan-Meier Kurven
- Log-Rank Test
- binäre logistische Regression

Das Signifikanzniveau wurde in der kompletten Arbeit und allen darin aufgeführten Auswertungen bei einem Wert von 0,05 angesetzt. Bei den angegebenen Signifikanzniveaus handelt es sich, wenn nicht anders erwähnt, um Werte, die mit dem Mann-Whitney U-Test (bei 2 Stichproben) ermittelt wurden.

In den Korrelationsanalysen wurde bei normalverteilten Parametern der Koeffizient nach Pearson berechnet und bei Vorliegen von nicht normalverteilten Werten der Korrelationskoeffizient nach Spearman.

Bei der graphischen Auswertung kamen Punkt-, Streu- und Liniendiagramme sowie Kaplan-Meier Kurven mit zugehörigem Log-Rank Test für die Signifikanzbestimmung zur Anwendung [18].

Um mögliche prädiktive Faktoren für eine erfolgreiche Blutstammzelltransplantation zu ermitteln, wurde das Analyseverfahren der binären logistischen Regression eingesetzt. Dazu wurden die Ausgangsparameter, die eine erfolgreiche Transplantation determinieren, dichotomisiert. Das heißt, es erfolgte eine Einteilung in zwei

Gruppen anhand des Medians und unter Berücksichtigung klinischer Aspekte. Beispielsweise wurde die Aufenthaltsdauer in kurze und lange Aufenthalte (<24 Tage bzw. >24Tage) eingeteilt. Danach wurden die relevanten prädiktiven Faktoren und ihr Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit einen Patienten einer bestimmten Gruppe zuzuordnen nach nachstehender Formel bestimmt. Diese Formel ist bereits so umgeformt, dass sie die Wahrscheinlichkeit der Angehörigkeit zur zweiten Gruppe darstellt.

$$p(y=1) = 1 - (1 / 1 + e^z) \text{ wobei } z = b_0 + b_1 x_{i1} + b_2 x_{i2} + \dots + b_j x_{ij} + \dots + b_k x_{ik} + e_i$$

$p(y=1)$ = Wahrscheinlichkeit in Gruppe 1 eingeteilt zu werden
 x_{ij} = Ausprägung der j-ten unabhängigen Variable bei Merkmalsträger i (j = 1,2,...k)
 b_j = Regressionskoeffizient (Steigungsparameter) der j-ten unabhängigen Variable
 b_0 = Regressionskonstante
 e_i = Residuum bei Merkmalsträger i

Im Zuge der Analyse wurden ausgehend von allen Prädiktoren schrittweise diejenigen eliminiert, die für die Eingruppierung nicht relevant waren. Die Eliminierung erfolgte auf Grund der Signifikanz in der Wald-Statistik [33]. Übrig blieben nur die relevanten Prädiktoren und ihre jeweilige Einflussgröße. Diese so ermittelten Prädiktoren bildeten wiederum die Grundlage für ein Vorhersagemodell. Dieses Modell erlaubte es mittels der Prädiktoren die Patienten den Gruppen zuzuordnen, die sich aus den dichotomisierten Ausgangsvariablen ergaben. Das heißt, dass Modell teilte so z.B. die Patienten einem kurzen oder langen Aufenthalt nur unter Verwendung der relevanten Prädiktoren zu. In einer Vierfeldertafel wurde dann die Modell Zuordnung mit der Realität verglichen. Somit ließ sich die Wahrscheinlichkeit für eine richtige bzw. eine falsche Eingruppierung ermitteln.

In einem weiteren Schritt war es nun notwendig, eine möglichst hohe Wahrscheinlichkeit für die korrekte Eingruppierung zu erhalten. Dazu musste der für jedes Modell optimale Cut-Off Punkt ermittelt werden. Dieser Cut-Off Punkt, der festlegt, ab welcher Wahrscheinlichkeit die Eingruppierung in eine bestimmte Gruppe erfolgt, wurde mit Hilfe von Receiver Operating Characteristic (ROC)-Kurven ermittelt [52]. Aus der ROC-Kurve ließ sich dann der Cut-Off Punkt ableiten, an dem Sensitivität und Spezifität maximal waren (Abbildung. 2.6).

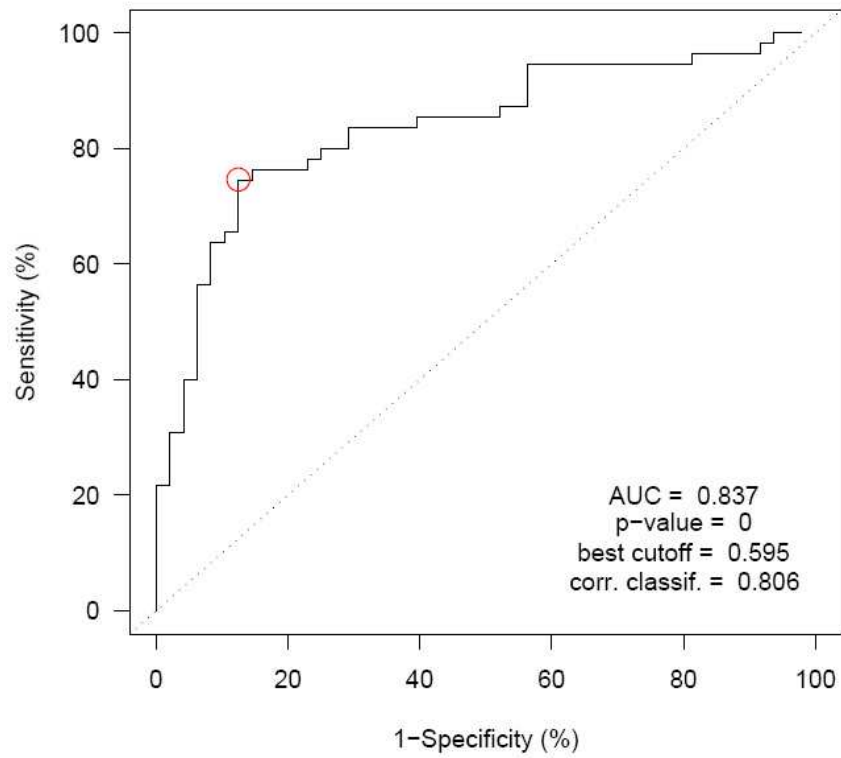


Abbildung 2.6 Beispiel Cut-Off Punkt Bestimmung

3. Ergebnisse

3.1. Patienten

Im Zeitraum zwischen Mai 2001 und Februar 2005 wurde bei insgesamt 159 Patienten eine Stammzellapherese mit nachfolgender Hochdosis-Chemotherapie in der Abteilung für Transfusionsmedizin des Universitäts-Klinikum Großhadern durchgeführt.

Bei 104 (65 %) der oben erwähnten 159 Patienten lagen die Akten mit der klinischen Dokumentation vollständig vor, sodass alle für diese Arbeit notwendigen Parameter akquiriert werden konnten. Die restlichen 55 Patienten wurden auf Grund der fehlenden Daten nicht in die Auswertung aufgenommen. Bei den Patienten mit vollständiger Dokumentation litten 81 an einem nicht-soliden Malignom, 14 an einem soliden Malignom und 9 an einem Keimzellmalignom (Tabelle 3.1).

Tabelle 3.1 Patientencharakteristik

	NHL	Plasmozytom	Weichteil-Sarkome	Keimzell-malignome	M. Hodgkin	AML
Anzahl	38	29	14	9	8	6
Geschlecht						
Frauen	17	7	4	0	4	3
Männer	21	22	9	9	4	3
Alter in Jahren	52,9 (49,3-56,5)	55,4 (52,4-58,4)	41,7 (35,4-48,0)	25,4 (20,5-30,4)	47,0 (36,6-57,4)	45,3 (32,8-57,8)
Gewicht in kg	73,0 (68,8-81,1)	75,3 (69,4-81,3)	73,6 (65,4-81,9)	71,0 (60,9-81,1)	78,3 (59,0-97,5)	74,7 (65,2-84,1)
Körpergröße in m	1,72 (1,70-1,74)	1,71 (1,68-1,75)	1,73 (1,69-1,77)	1,83 (1,78-1,87)	1,72 (1,62-1,81)	1,78 (1,70-1,86)
Körperoberfläche in m ²	1,87 (1,81-1,98)	1,88 (1,65-2,01)	1,93 (1,59-2,22)	1,80 (1,66-1,96)	2,02 (1,82-2,21)	1,93 (1,75-2,02)
BMI	24,2 (19,7-31,9)	25,2 (18,9-30,6)	25,4 (19,0-28,9)	20,3 (17,5-25,2)	24,9 (21,6-29,2)	21,9 (19,7-27,0)

BMI = body-mass-index zum Zeitpunkt der Blutstammzellapherese
 Angegeben sind jeweils Mittelwert und Konfidenzintervall

In Tabelle 3.1 sind folgende, allgemeine Daten, die zum Zeitpunkt der HDChT erhoben wurden, in sechs Gruppen nach Diagnosen aufgeführt: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Gruppe, Alter, Geschlecht, Körpergröße, Körperoberfläche und der Body-Mass-Index am Tag der ersten Stammzellapherese. Als Übersicht der einzelnen Tumorentitäten zeigen die Tabellen 3.2 und 3.3 die Häufigkeiten der einzelnen Diagnosen eingeteilt nach nicht-soliden Malignomen, soliden Malignomen und Keimzellmalignomen.

Tabelle 3.2 Diagnosen in der Gruppe der nicht-soliden Malignome

Erkrankung	Anzahl	Alter in Jahren	Größe in m	Gewicht in kg
Plasmozytom	29			
Plasmozytom vom IgG Typ	18	53,5 (46-61)	1,71 (1,56-1,91)	76,7 (51,9-85,6)
Plasmozytom vom IgA Typ	9	59 (44-70)	1,70 (1,59-1,87)	74,8 (58,4-91,7)
Plasmozytom vom IgD Typ	2	48,5 (42-55)	1,74 (1,68-1,80)	75,3 (61,4-89,3)
sonst. Non-Hodgkin Lymphome	38			
B-NHL, diffus, großzellig	15	58 (24-71)	1,72 (1,56-1,82)	74,1 (49,5-90,5)
B-NHL, follikulär	10	50 (46-63)	1,69 (1,61-1,86)	76,2 (59,8-93,7)
T-NHL	2	36,5 (32,4-43,7)	1,71 (1,70-1,72)	84,1 (73,6-94,7)
Mantelzell-Lymphom	9	58 (51,4-64,8)	1,72 (1,65-1,78)	71,0 (62,5-75,2)
Marginalzonen-Lymphom	1	53	1,80	92,7
CLL	1	55	1,70	78,1
Sonstige hämatologische Malignome	14			
M. Hodgkin	8	47 (43,4-61,7)	1,73 (1,58-1,96)	88,3 (65,4-97,4)
AML	6	43,5 (38,2-59,6)	1,80 (1,68-1,87)	74,9 (60,9-89,5)

*angegeben sind jeweils Mittelwert und Konfidenzintervall

Tabelle 3.3 Diagnosen in der Gruppe der malignen Weichteil-Neoplasien

Erkrankung	Anzahl	Alter in Jahren	Größe in m	Gewicht in kg
Weichteiltumore	14			
Leiomyosarkom	2	41	1,75 (1,72-1,78)	69,5 (59,0-81,0)
Liposarkom	1	30	1,60	60
Rhabdomyosarkom	3	53,5 (46,2-61,8)	1,75 (1,66-1,85)	81,5 (62,3-100,8)
Weichteilsarkom	4	44 (36,1-60,3)	1,75 (1,64-1,80)	68,4 (57,9-76,6)
Angiosarkom	2	41,5 (35,4-48,6)	1,74 (1,68-1,80)	87,3 (83,5-91,2)
Synovialsarkom	2	33,5 (30,2-37,8)	1,80 (1,75-1,85)	89,4 (81,0-97,8)

*angegeben sind jeweils Mittelwert und Konfidenzintervall

Zur endgültigen Auswertung wurden die einzelnen Diagnosen den drei Gruppen Plasmozytom, NHL und „andere Diagnose“ zugeteilt. Die Patientenzahl betrug 38 in der NHL Gruppe, 29 in der Plasmozytom Gruppe und 37 in der Gruppe „andere Diagnose“.

3.1.1. Zytostatische Vorbehandlung

Von 104 Patienten waren 98 im Zuge einer Primärtherapie zytostatisch vorbehandelt. Das Chemotherapieschema, das dabei angewendet wurde, richtete sich nach der Art der zugrundeliegenden Erkrankung. Die Mehrzahl der Patienten ist damit schon vor Beginn der Stammzellapherese und der Hochdosis-Chemotherapie myelotoxischen Substanzen ausgesetzt gewesen (Tabelle 3.4).

Die Gruppe der Plasmozytom-Patienten erhielt im Mittel mit nur einer Chemotherapie eine signifikant geringere zytostatische Vorbehandlung als die Patienten der Gruppen NHL und „andere Diagnose“ ($p=0,037$).

Tabelle 3.4 Übersicht über die zytostatische Vorbehandlung

	Gesamt	NHL	Plasmozytom	Andere Diagnose
Vorangegangene Chemotherapien*		2,1 (1,7-2,4)	1,5 (1,3-1,8)	1,5 (1,2-1,8)
Patienten mit keiner Chemotherapie	6	0	0	6
Patienten mit 1 Chemotherapie	41	14	15	12
Patienten mit 2 Chemotherapien	37	13	9	15
Patienten mit 3 oder mehr Chemotherapien	20	12	3	5

*angegeben sind jeweils Mittelwert und Konfidenzintervall

3.1.2. Strahlentherapeutische Vorbehandlung

Bei 27 der 104 Patienten wurde zusätzlich zur chemotherapeutischen Vortherapie noch eine Strahlentherapie durchgeführt (Tabelle 3.5, Abbildung. 3.1).

Tabelle 3.5 Verabreichte Strahlendosis

	NHL	Plasmozytom	andere Diagnose
Anzahl	13	6	8
Dosis in Gy	12-39,6	30-40	30-60

Die Lokalisation lag mit 41 % am häufigsten im Bereich Abdomen/Becken. Bei 30 % wurde der Kopf-/Halsbereich, bei 22 % der Thoraxbereich und bei 7 % die Extremitäten bestrahlt.

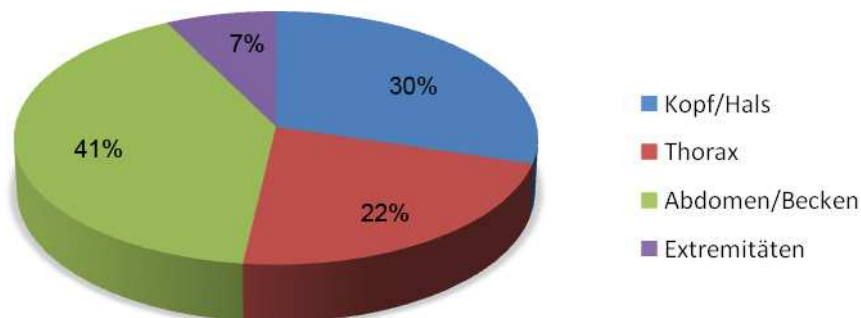


Abbildung 3.1 Lokalisation der Bestrahlung

3.2. Mobilisierungsphase

Bei allen Patienten kam vor der Stammzellseparation eine Mobilisierungs-Chemotherapie zum Einsatz. Bei fünf Patienten wurde nach dem ersten Mobilisierungszyklus ein weiterer durchgeführt, um schließlich eine erfolgreiche Apherese zu gewährleisten. Die Art und Häufigkeiten der angewendeten Mobilisierungs-Chemotherapien sind aus Tabelle 3.6 zu entnehmen (n=104).

Zusätzlich erfolgte bei allen Patienten eine Behandlung mit Wachstumsfaktoren. Dabei wurde bei 101 der 104 Patienten Filgrastim (r-metHuG-CSF) eingesetzt, bei 2 Patienten Lenograstim (rHuG-CSF) und bei einem Patienten Pegfilgrastim (pegyliertes r-metHuG-CSF). Die Filgrastimdosierung lag dabei im Mittel bei 6,7 µg/kg KG und wurde über einen Zeitraum von 11,7 Tagen verabreicht (Tabelle 3.6).

Tabelle 3.6 Mobilisierungsdaten

	NHL	Plasmozytom	andere Diagnose
Art und Häufigkeit der Mobilisierungs-Chemotherapie	19x DexaBEAM	25x IEV	5x AIG
	8x DHAP+R	3x HyperCDT	3x Mini-ICE
	6x DHAP	1x Cyclo	3x Cyclo
	2x IEV		1x Doxo/Ifo
	1x Cyclo		9x PEI
	1x CHOEP		7x DHAP
	1x ESHAP		1x IMVP
			4x HAM
			2x TAD
			1x Dexa BEAM
			1x Adria/Ifo
G-CSF Dosis ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$)	6,7 (6,0-7,4)	6,7 (5,9-7,5)	6,8 (5,9-7,7)
Dauer der G-CSF Gabe in Tagen	11,3 (10,0-12,6)	11,6 (10,3-12,9)	12,2 (10,1-14,3)

GCSF-Dosis und Dauer im Mittel (95% Konfidenzintervall)

Cyclo = Cyclophosphamid, Adria = Adriamycin, Doxo = Doxorubicin, Ifo= Ifosfamid

3.3. Apherese

Bei allen Patienten wurde mindestens eine Stammzellapherese durchgeführt. Das Apheresat von insgesamt 77 Patienten enthielt nach der ersten Apherese bereits eine Stammzelldosis von $2,0 \times 10^6$ kg KG $\text{CD}34^+$ Zellen und somit war keine weitere Stammzellsammlung nötig. Bei den übrigen Patienten konnte die Mindestmenge nicht erreicht werden und so erfolgte bei 21 Patienten eine zweite Apherese, bei 5 Patienten eine dritte. Bei einem Patienten war zur erfolgreichen Stammzellsammlung eine vierte Apherese nötig. Somit wurden im Auswertungszeitraum in der Abteilung für Transfusionsmedizin und Hämostaseologie insgesamt 137 periphere autologe Blutstammzellapheresen durchgeführt, die später bei einer autologen Transplantation eingesetzt wurden.

Alle Werte der folgenden Tabelle 3.7 beziehen sich auf die Gesamtzahl der durchgeführten Stammzellapheresate. Im Durchschnitt lag die Zahl der $\text{CD}34^+$ Zellen im peripheren Blut zum Zeitpunkt der Apherese bei $47/\mu\text{l}$. Bei einer differenzierten Betrachtung der einzelnen Diagnosen sticht die Gruppe der Plasmozytom-Patienten mit 67 Zellen/ μl hervor. Auch bei der Menge der gesammelten $\text{CD}34^+$ Zellen im Apheresat lagen die Plasmozytom-Patienten mit $8,3 \times 10^6$ Zellen/kg KG über den Ergebnissen der anderen beiden Gruppen, deren Sammlungsergebnis bei $5,4 \times 10^6$ $\text{CD}34^+$ Zellen/kg KG bzw. $5,2 \times 10^6$ $\text{CD}34^+$ Zellen/kg KG lag.

Tabelle 3.7 Eckdaten zur Blutstammzellapherese

	Gesamt	NHL	Plasmozytom	Andere Diagnose
Patienten	104	38	29	37
Mobilisationszyklen	1-4	1-3	1-3	1-4
Leukozytapheresen	137	48	40	49
Apherese pro Patient	1,3	1,2	1,4	1,4
CD34 ⁺ Zellen im peripheren Blut / μ l vor Apherese	133 (85-181) (n=134)**	169 (55-283) (n=47)**	161 (70-253) (n=38)**	79 (38-121) (n=49)**
CRP am Apheresetag	3,8 (2,5-5,1) (n=73)**	5,1 (2,5-7,7) (n=46)**	2,4 (1,1-3,7) (n=37)**	4,1 (0,9-7,3) (n=48)**
CRP in den Tagen zuvor	7,2 (4,9-9,5) (n=130)**	10,9 (5,2-16,7) (n=27)**	5,9 (2,1-7,8) (n=29)**	6,3 (2,3-10,3) (n=21)**

* gerechnet ab letztem Tag der Mobilisierungs-Chemotherapie

** Anzahl an Patienten, deren Werte vorlagen

Während der Apherese kommt es verfahrensbedingt zu einem Verlust an Zellbestandteilen. Um einschätzen zu können, ob dieser Verlust eine Gefahr für den Patienten darstellt, wird jeweils direkt vor Einleitung der Zellseparation und nach Abschluss des Vorgangs das Blutbild des Patienten bestimmt (Tabelle 3.8, 3.9).

Die Patienten der einzelnen Diagnosegruppen wiesen einen signifikanten Unterschied bei ihren Leukozytenwerten vor und nach der Apherese auf. Plasmozytom-Patienten hatten mit 19 200 Leukozyten / μ l vor der Apherese und 12 300 Leukozyten / μ l im Median nach Apherese die geringsten Zellzahlen. Die sonstigen Werte des Blutbildes vor und nach der Apherese unterschieden sich nicht signifikant voneinander.

Tabelle 3.8 Blutbild der Patienten unmittelbar vor Einleitung der Blutstammzellapherese

	Gesamt	NHL	Plasmozytom	Andere Diagnose	P*
Leukozyten x1000 / μ l	25,3 (22,9-27,7)	29,1 (23,8-34,4)	20,0 (16,3-23,7)	24,8 (20,9-28,7)	0,026
Erythrozyten in Mio. / μ l	3,4 (3,3-3,4)	3,4 (3,2-3,5)	3,3 (3,2-3,4)	3,4 (3,3-3,5)	ns
Hämoglobin in g/dl	10,3 (10,1-10,5)	10,3 (10,0-10,7)	10,3 (9,9-10,6)	10,2 (9,8-10,5)	ns
Thrombozyten in 1000 / μ l	91,9 (82,4-101,4)	88 (66-109)	98 (82-115)	86 (72-100)	ns

Alle Angaben jeweils als Mittelwert und Konfidenzintervall

* Signifikanz im Kruskal-Wallis Test

ns= nicht signifikant

Tabelle 3.9 Blutbild der Patienten unmittelbar nach erfolgter Apherese

	Gesamt	NHL	Plasmozytom	Andere Diagnose	P*
Leukozyten x1000 / μ l	18,5 (16,6-20,4)	20,6 (16,4-24,8)	13,6 (11,0-16,3)	19,0 (16,1-22,0)	0,012
Erythrozyten in Mio. / μ l	3,1 (3,0-3,1)	3,1 (2,9-3,2)	3,0 (2,8-3,1)	3,1 (3,0-3,2)	ns
Hämoglobin in g/dl	9,2 (9,0-9,5)	9,3 (8,9-9,6)	9,1 (8,7-9,5)	9,2 (8,9-9,6)	ns
Thrombozyten in 1000 / μ l	54,8 (48,8-60,7)	53 (40-66)	58 (46-69)	51 (42-60)	ns

Alle Angaben jeweils als Mittelwert und Konfidenzintervall

* Signifikanz im Kruskal-Wallis Test

ns= nicht signifikant

Eine Übersicht über die Zusammensetzung des fertigen Stammzellproduktes gibt Tabelle 3.10. Aus dieser wird ersichtlich, dass sich die Gruppen bei den Werten nukleäre Zellen, mononukleäre Zellen und in der BFU/CFU-E signifikant voneinander unterscheiden. Die Zahl der nukleären Zellen ist mit einem Wert von $7,9 \times 10^{10}$ im Mittel sowie die Zahl der mononukleären Zellen mit einem Wert von $6,4 \times 10^{10}$ im Mittel bei Plasmozytom-Patienten niedriger als bei NHL-Patienten und Patienten mit „anderer Diagnose“. Der niedrigste Wert für die BFU/CFU-E fand sich in der Gruppe „andere Diagnose“ mit $10,2 \times 10^5$ /kg KG. In den sonstigen Parametern und im Speziellen im CD34⁺ Zellgehalt unterscheiden sich die Gruppen nicht signifikant voneinander.

Tabelle 3.10 Eigenschaften der Stammzellprodukte

	Gesamt	NHL	Plasmozytom	Andere Diagnose	Signifikanz Niveau**
Anzahl	137	48	40	49	
Beutel*	2,6 (2,8-2,8)	2,6 (2,2-2,9)	2,7 (2,3-3,0)	2,6 (2,3-2,9)	ns
Volumen in ml*	393 (375-411)	384 (357-410)	384 (352-416)	409 (372-475)	ns
Körpergewicht in kg	73,9 (71,1-76,7)	72,6 (68,4-76,8)	75,3 (69,4-81,1)	74,2 (69,1-79,2)	ns
Hämoglobin in g*	10,8 (9,8-11,9)	11,1 (9,6-12,7)	9,9 (7,7-12,1)	11,3 (9,5-13,1)	ns
Thrombozyten x 1000/ μ l*	18,9 (15,9-21,9)	18,3 (12,4-24,2)	19,9 (14,2-25,7)	18,6 (14,1-23,1)	ns
Nukleäre Zellen x 10^{10}	8,8 (7,5-10,0)	10,1 (7,8-12,4)	7,9 (5,1-10,7)	8,1 (6,6-9,6)	0,020
MNC x 10^{10} *	6,9 (6,0-7,8)	7,6 (6,2-8,9)	6,4 (4,1-8,8)	6,6 (5,4-7,8)	0,046
CD34 ⁺ Zellen x 10^6 /kg*	14,6 (11,3-17,8)	15,5 (9,0-21,9)	18,6 (12,4-24,7)	10,5 (6,1-15,0)	ns
CFU-GM x 10^5 /kg KG*	12,2 (8,3-16,0)	15,4 (6,2-24,5)	13,7 (7,7-19,7)	7,8 (4,3-11,3)	ns
BFU-E/CFU-E x 10^5 /kg KG*	14,8 (11,0-18,7)	17,8 (8,1-27,5)	16,9 (11,9-22,0)	10,2 (6,9-13,4)	0,035
Viabilität in %*	97 (96-97)	96 (96-97)	97 (97-98)	96 (95-97)	ns

Angegeben sind jeweils Mittelwert und Konfidenzintervall

* Angaben beziehen sich auf das Apheresat

**p-Wert im Kruskal-Wallis Test

ns= nicht signifikant

3.3.1. Korrelationsanalyse zur Definition von vor Apherese bestimmbar prädiiktiven Laborparametern für den Ertrag an CFU-GM, BFU/CFU-E und CD34⁺ Zellen im Apheresat

Um abschätzen zu können, ob eine Apherese überhaupt zu einem Zeitpunkt sinnvoll und Erfolg versprechend ist, wurde die Korrelation von Werten, die man schon vor der Apherese leicht im Blut nachweisen und quantifizieren kann, mit den Parametern untersucht, die laut Literatur am besten den Aphereseerfolg erkennen lassen. Diese Parameter sind die Anzahl der CD34⁺ Zellen und die CFU-GM. Zusätzlich wurden die Korrelationen zwischen den potentiell prädiiktiven Parametern und der BFU/CFU-E bestimmt.

3.3.1.1. Korrelation des Blutbildes vor Apherese mit dem Ertrag an CD34⁺ Zellen, CFU-GM und BFU/CFU-E

Nur für die Zahl der Erythrozyten im Blutbild vor Apherese konnte eine geringe signifikante Korrelation mit der Zahl der gesammelten CFU-GM, der BFU/CFU-E und der CD34⁺ Zellen gefunden werden. Die restlichen Blutwerte hatten keinen Einfluss (Tabelle 3.11).

Tabelle 3.11 Einfluss des Blutbildes vor Apherese auf die gesammelten CD34⁺ Zellen, CFU-GM und BFU/CFU-E im Apheresat

	CD34 ⁺ Zellen		CFU-GM		BFU/CFU-E	
	Korrelations-Koeffizient*	Signifikanz-Niveau**	Korrelations-Koeffizient*	Signifikanz-Niveau**	Korrelations-Koeffizient*	Signifikanz-Niveau**
Leukozyten / μ l	0,037	ns	0,037	ns	0,012	ns
Erythrozyten $\times 10^6$ / μ l	0,232	0,006	0,181	0,035	0,186	0,032
HB g/dl	0,061	ns	0,076	ns	0,038	ns
Thrombozyten $\times 1000$ / μ l	0,105	ns	0,011	ns	0,061	ns

* = Korrelation nach Spearman

** = p-Wert

ns = nicht signifikant

3.3.1.2. Korrelation der zirkulierenden CD34⁺ Zellen vor Apherese mit dem Ertrag an CD34⁺ Zellen, CFU-GM und BFU/CFU-E

Wie in den vorangegangenen Auswertungen ersichtlich wird, korreliert das Blutbild vor Apherese mit der Zahl der tatsächlich gesammelten CD34⁺ Zellen im Apheresat nur gering.

Eine wesentlich höhere Korrelation lässt sich allerdings zwischen der Zahl der peripher zirkulierenden CD34⁺ Zellen und den gesammelten CD34⁺ Zellen nachweisen (Tabelle 3.12). Auch zwischen den zirkulierenden CD34⁺ Zellen und den CFU-GM und den BFU/CFU-E im Blutstammzellprodukt findet sich eine enge Korrelation (Tabelle 3.12).

Tabelle 3.12 Korrelation der zirkulierenden peripheren CD34⁺ Zellen und der gesammelten CD34⁺ Zellen, CFU-GM und BFU/CFU-E

	Gesammelte CD34 ⁺ Zellen		CFU-GM		BFU/CFU-E	
	Korrelations-Koeffizient*	Signifikanz-Niveau**	Korrelations-Koeffizient*	Signifikanz-Niveau**	Korrelations-Koeffizient*	Signifikanz-Niveau**
zirkulierende periphere CD34 ⁺ Zellen	0,947	0,000	0,754	0,000	0,729	0,000

* = Korrelation nach Spearman

** = p-Wert

ns = nicht signifikant

Die statistisch hoch signifikante Korrelation zwischen peripher zirkulierenden CD34⁺ Zellen und der Zahl der gesammelten CD34⁺ Zellen ist in Abbildung 3.2 nochmals dargestellt ($r=0,947$; $p=0,000$). Diesmal unter zusätzlicher Berücksichtigung der zugrunde liegenden Erkrankung.

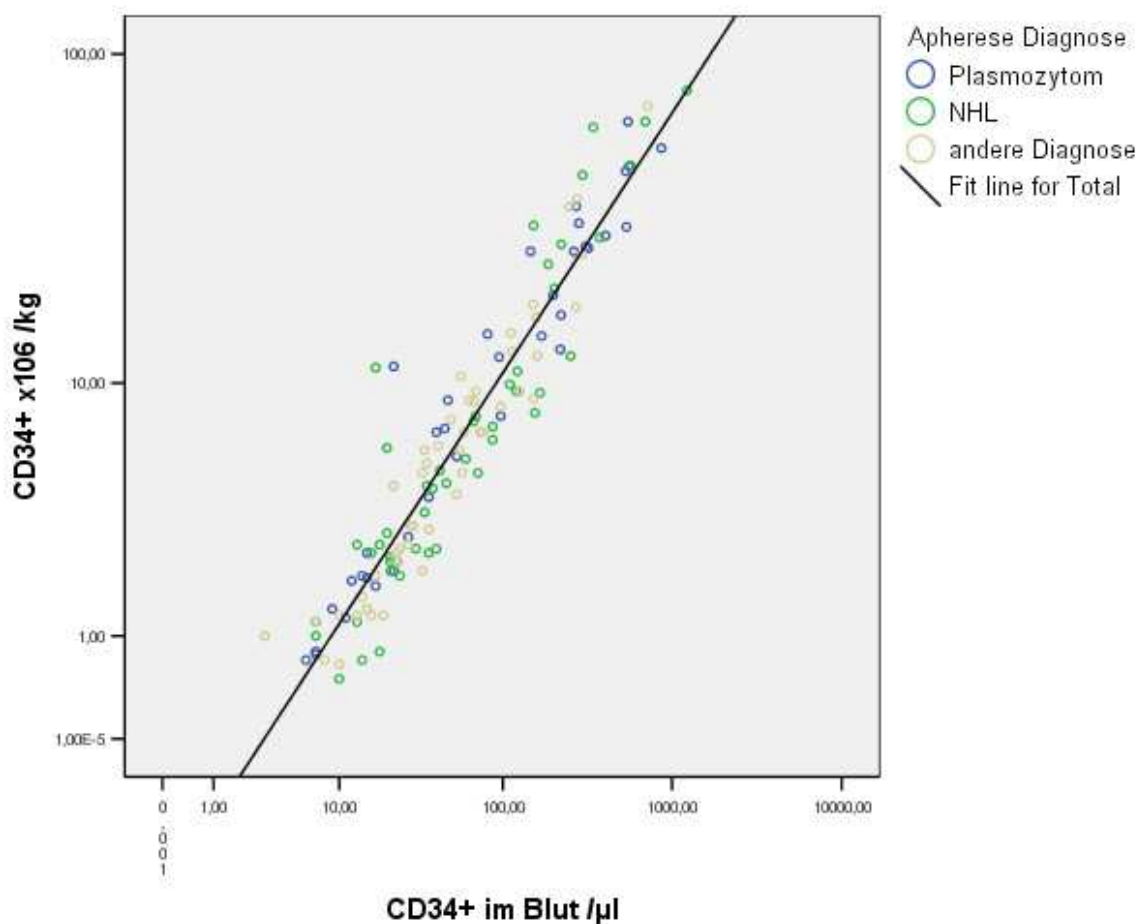


Abbildung 3.2 Korrelation zwischen zirkulierenden CD34⁺ Zellen und gesammelten CD34⁺ Zellen unter Berücksichtigung der Erkrankungen (doppelt logarithmische Darstellung)

Die Daten dieser Korrelation (Abbildung 3.2) beruhen auf der Auswertung von 133 Blutstammzellapheresen. Bei 4 Patienten konnte die Zahl der zirkulierenden CD34⁺ Zellen am Apheresetag nicht mehr ermittelt werden. Bei Patienten mit weniger als 10 CD34⁺ Zellen/ μ l im peripheren Blut wurde in der Regel keine Apherese

durchgeführt. Zur übersichtlicheren Darstellung wurde eine doppelt logarithmische Darstellung gewählt. Aus der homogenen Verteilung der einzelnen Diagnosen in Abbildung 3.2 wird ersichtlich, dass die Grunderkrankung keinen Einfluss auf die Korrelation der zirkulierenden $CD34^+$ Zellen mit den gesammelten $CD34^+$ Zellen hat und somit der Vorhersagewert nicht von der Diagnose abhängig ist. Analog dazu verhalten sich die Werte für die gesammelten CFU-GM und BFU/CFU-E (Abbildung 3.3, 3.4).

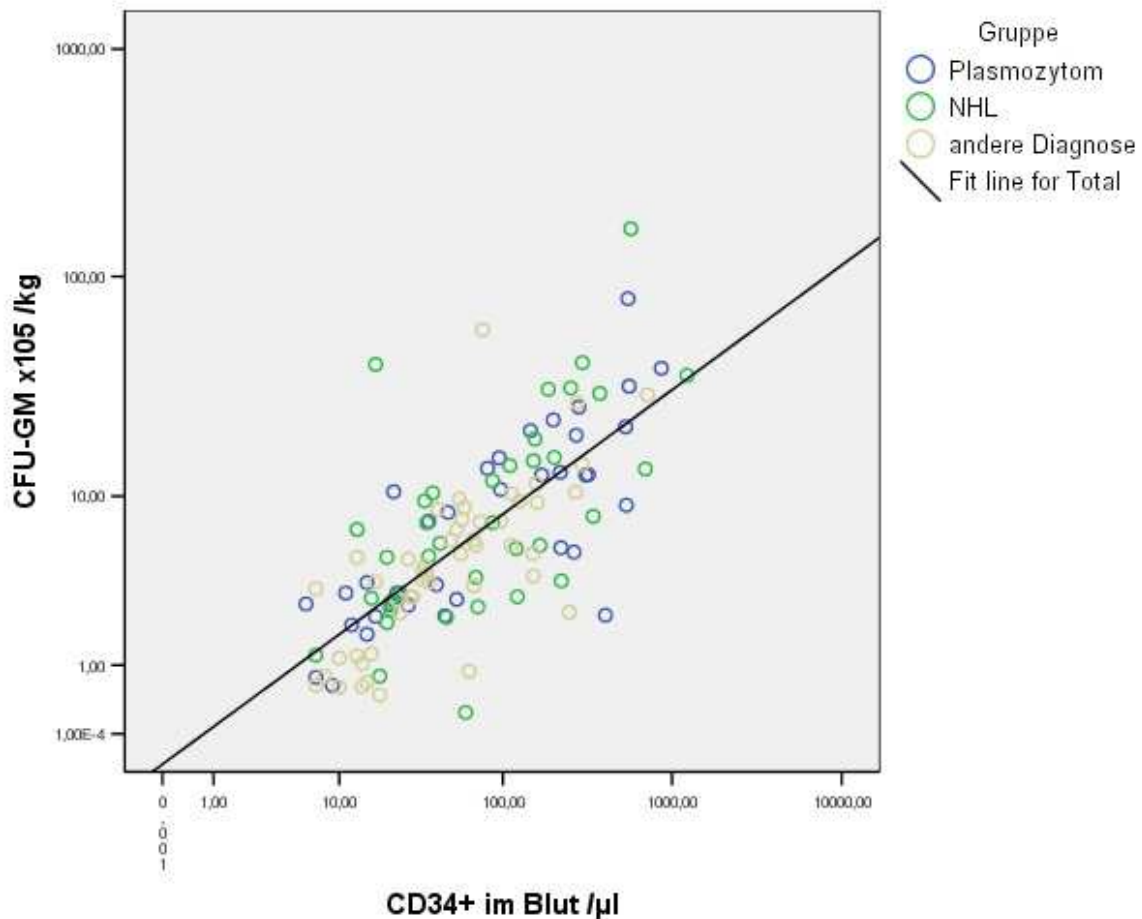


Abbildung 3.3 Korrelation zwischen zirkulierenden $CD34^+$ Zellen und CFU-GM unter Berücksichtigung der Erkrankungen (doppelt logarithmische Darstellung)

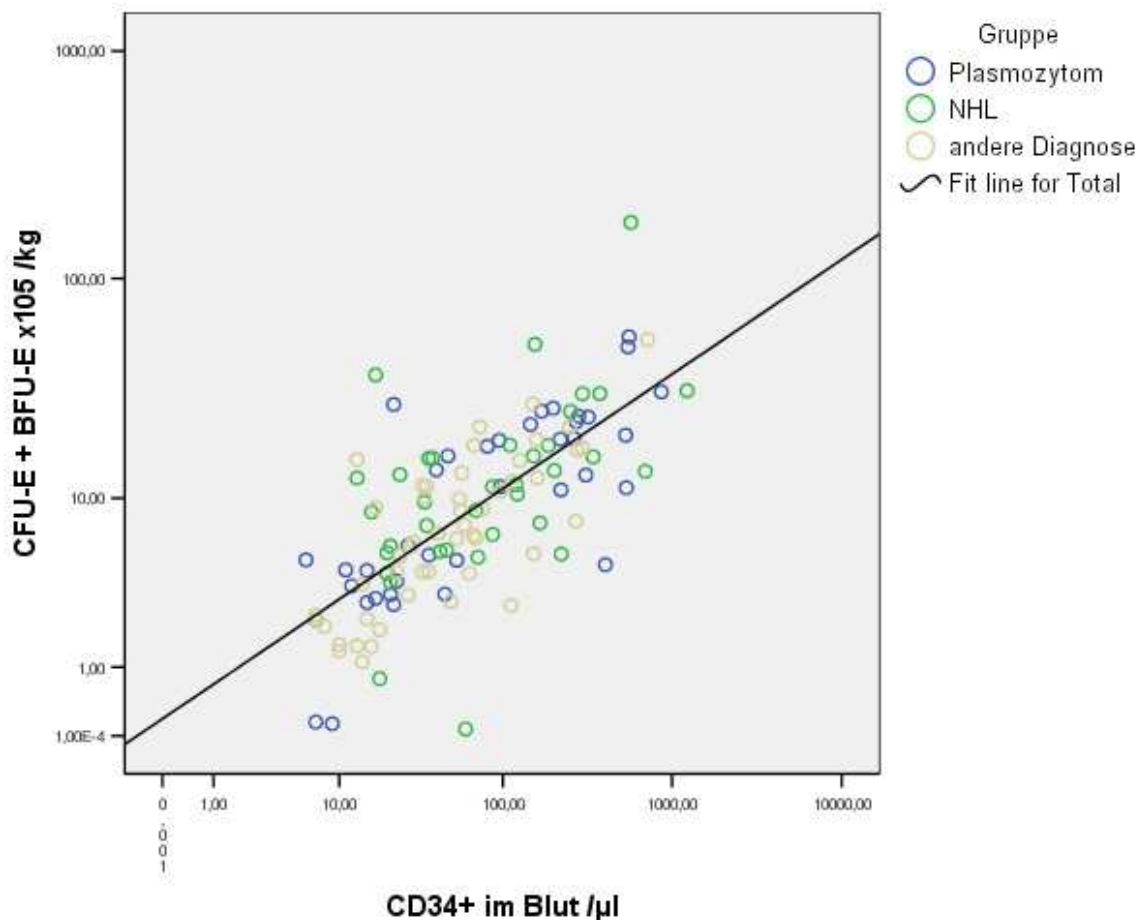


Abbildung 3.4 Korrelation zwischen zirkulierenden CD34⁺ Zellen und BFU/CFU-E unter Berücksichtigung der Erkrankungen (doppelt logarithmische Darstellung)

3.3.1.3. Grenzwertermittlung für die Durchführung einer Stammzellapherese

Die zuvor beschriebene Abhängigkeit kann dazu genutzt werden, um schon im Vorfeld Grenzwerte festzulegen, die eine Aussage über die Apherese-Tauglichkeit des Patienten ermöglichen. Die Ermittlung dieser Grenzwerte wurde nun wie im Folgenden beschrieben durchgeführt.

Abbildung 3.5 macht deutlich, dass ab einem Wert von 20 CD34⁺ Zellen /µl im peripheren Blut mit sehr großer Wahrscheinlichkeit bei einer Leukapherese mehr als $2,0 \times 10^6$ CD34⁺ Zellen /kg KG gesammelt werden können.

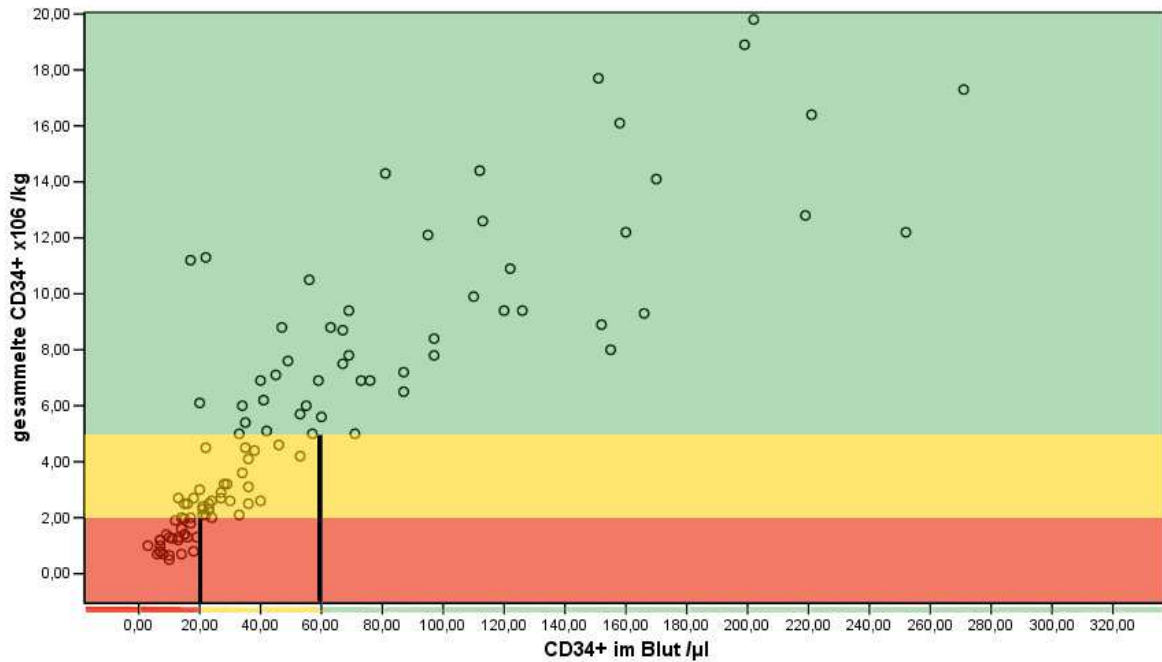


Abbildung 3.5 Grenzwertermittlung für die gesammelte CD34⁺ Zelldosis anhand der Konzentration von im peripheren Blut zirkulierenden CD34⁺ Zellen

Der Grenzwert von 5×10^6 CD34⁺ Zellen/kg KG gilt im Allgemeinen als Prädiktor für eine schnellere megakaryopoetische Rekonstitution. Um diese Menge an CD34⁺ Zellen mit hoher Wahrscheinlichkeit in einer Apheresesitzung zu erreichen, sollte nach Auswertung der vorliegenden Daten die Zahl der zirkulierenden CD34⁺ Zellen am Tag der Apherese mindestens 60 Zellen/µl betragen (Abbildung. 3.5).

In den vorher ausgeführten Auswertungen ergibt sich ein optimaler Sammelbereich, festgelegt durch die Zahl der zirkulierenden CD34⁺ Zellen im Blut am Apheresetag, von 60 Zellen/µl oder höher.

Liegt die Zahl der zirkulierenden CD34⁺ Zellen im Bereich von < 20 Zellen/µl so liegt die CD34⁺ Zellausbeute im Bereich von $0,5-2,9 \times 10^6$ CD34⁺ Zellen/kg KG, wobei die meisten Patienten die angestrebte Mindestdosis von $2,0 \times 10^6$ CD34⁺ Zellen/kg KG nicht erreichen. Das bedeutet, dass in vielen Fällen die Notwendigkeit einer weiteren Apheresesitzung gegeben ist. Abbildung 3.6 zeigt diesen Zusammenhang. Zu Gunsten einer klareren Darstellung wurde eine lineare Skala gewählt und der Ausschnitt des Datensatzes auf den entsprechenden Bereich eingengt. Aus dieser Abbildung geht außerdem hervor, dass das Sammelergebnis bei Apheresen im Bereich unterhalb von 20 CD34⁺ Zellen im peripheren Blut stark streut und deswegen keine verlässlichen Aussagen über den Aphereseerfolg zulässt.

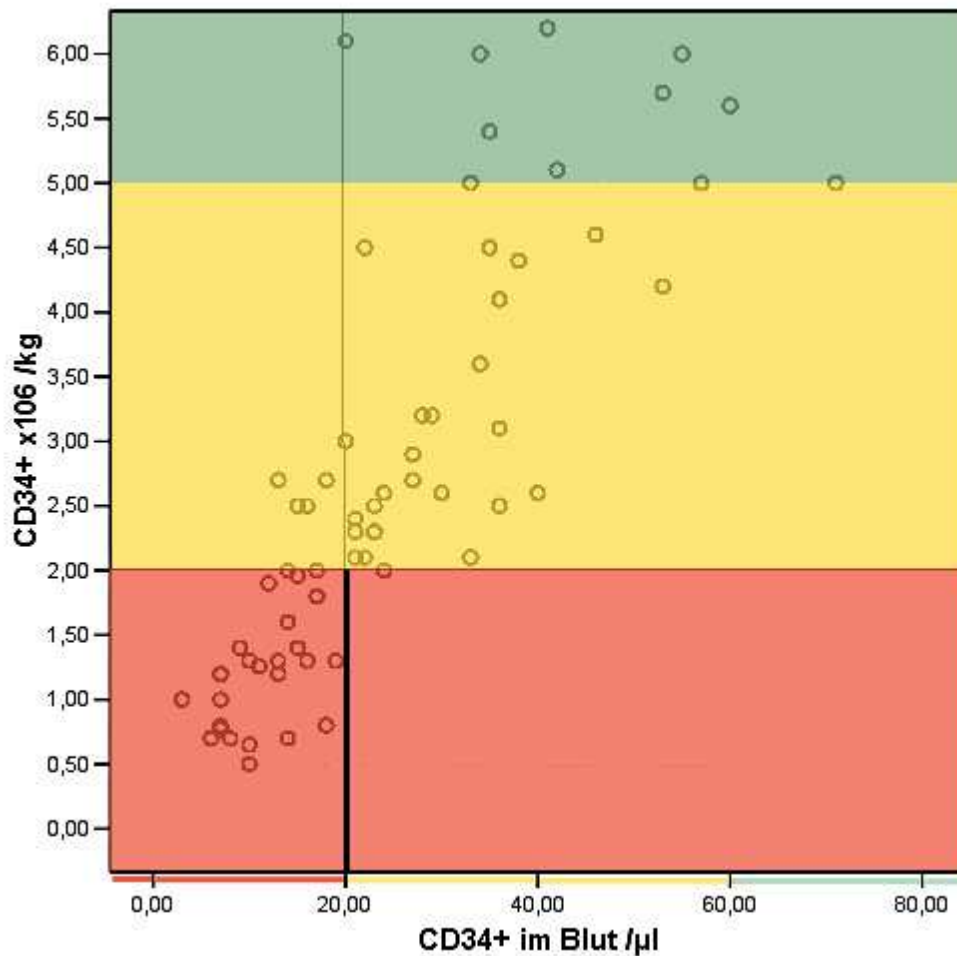


Abbildung 3.6 Vorhersage der gesammelten CD34⁺ Zelldosis bei einer Konzentration unter 20 CD34⁺ Zellen /µl im peripheren Blut

In Tabelle 3.13 sind abschließend die zuvor ermittelten Grenzwerte zusammengefasst und danach die Patienten in Gruppen eingeteilt. Die CD34⁺ Zelldosis im Stammzellprodukt steigt mit zunehmender Höhe der zirkulierenden CD34⁺ Zellen von der niedrigeren Gruppe zur nächst höheren.

Tabelle 3.13 gesammelte Zelldosis und zirkulierende CD34⁺ Zellen nach CD34⁺ Gruppen

Zirkulierende CD34 ⁺ Zellen/µl	Patienten	gesammelte CD34 ⁺ Zellen x10 ⁶ /kg KG*
<10	12	0,9 (0,8-1,1)
10-20	20	2,2 (1,1-3,2)
20-35	22	3,5 (2,5-4,4)
35-60	19	5,3 (4,4-6,1)
60-100	12	7,6 (6,6-8,6)
>100	48	27,0 (21,8-32,3)

*angegeben sind jeweils Mittelwert und Konfidenzintervall
(n=133)

Die folgende Tabelle 3.14 zeigt mit der gleichen Einteilung wie in Tabelle 3.13 die Verteilung des Aphereseerfolges, nur diesmal unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Grunderkrankungen.

Tabelle 3.14 zirkulierende CD34⁺ Zellen und gesammelte CD34⁺ Zellen nach CD34⁺ Gruppen und Diagnosen

zirkulierende CD34 ⁺ Zellen / μ l	Gesammelte CD34 ⁺ Zellen $\times 10^6$ /kg KG		
	NHL (n=38)	Plasmozytom (n=38)	Andere Diagnose (n=51)
<10	0,8 (0,4-1,2)	1,0 (0,03-1,9)	0,9 (0,7-1,2)
10-20	3,1 (-0,2-6,5)	1,9 (1,3-2,4)	1,5 (1,2-1,9)
20-35	3,3 (2,1-4,5)	4,1 (-0,8-9,1)	3,3 (2,5-4,2)
35-60	4,0 (2,8-5,1)	6,5 (4,3-8,7)	5,6 (4,3-6,8)
60-100	6,1 (4,5-7,6)	-	8,4 (7,3-9,4)
>100	28,8 (17,4-40,2)	28,1 (20,9-35,3)	23,0 (11,9-34,1)

*angegeben sind jeweils Mittelwert und Konfidenzintervall (n=133)

Bei insgesamt 101 Apheresen (74 %) lag die Zahl der zirkulierenden CD34⁺ Zellen im peripheren Blut am Tag der Leukozytapherese über 20 CD34⁺ Zellen / μ l. Bei allen wurde daraufhin eine Zelldosis von $> 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ Zellen /kg KG erreicht.

Bei der Durchführung von 60 Apheresen hatten die Patienten 60 zirkulierende CD34⁺ Zellen und mehr. Bei dieser hohen Anzahl an peripheren CD34⁺ Zellen ist ein Stammzellertrag von mindestens $5,0 \times 10^6$ CD34⁺ Zellen /kg KG zu erwarten. Tatsächlich wurde diese Erwartung auch in allen Fällen bestätigt.

In 28 Fällen gelang es nicht eine Stammzelldosis von mindestens $2,0 \times 10^6$ CD34⁺ Zellen /kg KG zu erreichen, obwohl für die Therapie mehr benötigt wurde (z.B. für eine Tripel-Chemotherapie), und es erfolgten bis zu zwei weitere Apheresesitzungen. Bei den übrigen 15 Patienten, die mehr als eine Apheresesitzung hatten, wurde aus therapeutischen Gründen mehr als $2,5 \times 10^6$ CD34⁺ Zellen /kg KG verlangt und machten deswegen die zusätzlichen Apheresen nötig.

Abschließend lassen sich besonders drei Gruppen bezüglich des Vorhersagewertes der zirkulierenden CD34⁺ Zellen ermitteln. Soll mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Zelldosis von $> 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ Zellen /kg KG gesammelt werden, sollte der Patient am Apheresetag mehr als 20 CD34⁺ Zellen / μ l im peripheren Blut aufweisen.

Beträgt die zur Therapie benötigte Zelldosis mehr als $5,0 \times 10^6$ CD34⁺ Zellen /kg KG, so ist eine Apherese erst ab einem Wert von 60 zirkulierende CD34⁺ Zellen / μ l anzustreben. Liegt der Wert leicht darunter, wie in der Gruppe mit 35-60 CD34⁺ Zellen / μ l, so ist nur noch bei circa der Hälfte der Apheresen mit dem gewünschten Ertrag zu rechnen.

Schließlich wurde mit < 20 CD34⁺ Zellen / μ l im peripheren Blut bei 82 % der Apheresen die angestrebte Stammzelldosis von $\geq 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ Zellen /kg KG verfehlt.

Wie schon in Abschnitt 3.3.1.2. gezeigt wurde, besteht zwischen der Zahl der zirkulierenden, peripheren CD34⁺ Zellen und der gesammelten BFU/CFU-E eine signifikante Korrelation ($r=0,729$, $p=0,000$). In einem späteren Abschnitt wird gezeigt werden, dass die Menge der BFU/CFU-E im Transplantat einen Einfluss auf die hämatopoetische Rekonstitution hat. In der Literatur bestehen jedoch dazu keine allgemein anerkannten Grenzwerte, weswegen an dieser Stelle ein besonderes Augenmerk auf die Werte gelegt wird, die sich als für die Ermittlung der hämatopoetischen Rekonstitution geeigneten Werte herausgestellt haben. Aus diesen Werten ergeben sich die Bereiche $< 4,0$, $4,0-10,0$ und $> 10,0 \times 10^5$ BFU/CFU-E /kg KG. In der folgenden Abbildung 3.7 ist die Beziehung zwischen zirkulierenden, peripheren CD34⁺ Zellen und gesammelten BFU/CFU-E dargestellt unter Berücksichtigung der zuvor erwähnten Dosisbereiche. Um eine bessere Übersichtlichkeit zu gewährleisten,

wurden die oberen Extremwerte weggelassen und die Abbildung auf den Bereich mit niedrigerem Sammelergebnis konzentriert.

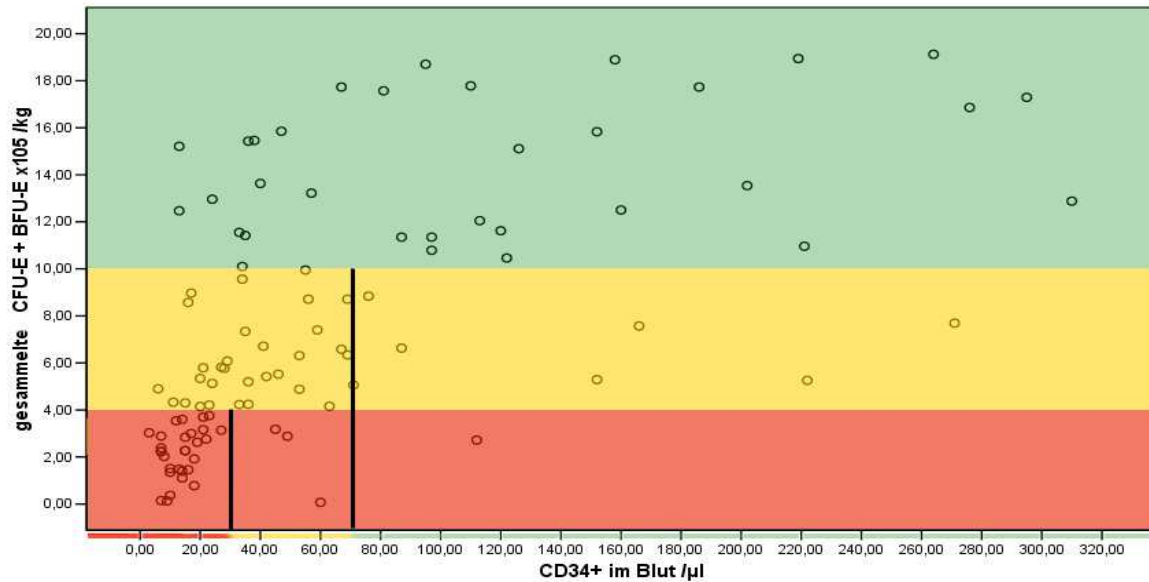


Abbildung 3.7 Grenzwertermittlung für den Ertrag an BFU/CFU-E bei einer bestimmten Konzentration von im peripheren Blut zirkulierenden CD34⁺ Zellen

Abschließend ist in Tabelle 3.15 das Sammelergebnis der BFU/CFU-E nach Gruppen sortiert dargestellt. Wie auch schon im vorangegangenen Abschnitt erfolgte die Gruppeneinteilung nach der Konzentration der im peripheren Blut zirkulierenden CD34⁺ Zellen. Bei einer Zunahme der zirkulierenden CD34⁺ Zellen steigt auch die Menge der gesammelten BFU/CFU-E. Um die BFU/CFU-E Dosis von $4,0 \times 10^5$ /kg KG zu erreichen, sollte die Apherese bei einer CD34⁺ Zellzahl von > 20 / μ l im peripheren Blut erfolgen. Liegt die Zellzahl zwischen 10-20 / μ l, so kann zwar im Mittel eine Dosis von $6,0 \times 10^5$ /kg KG apheresiert werden, jedoch erreichen 90 % der Patienten in der 10-20 Gruppe diesen Wert nicht.

Tabelle 3.15 gesammelte BFU/CFU-E Dosis und zirkulierende CD34⁺ Zellen nach Gruppen

Zirkulierende CD34 ⁺ Zellen / μ l	Patienten	gesammelte BFU/CFU-E $\times 10^5$ /kg KG*
<10	12	2,1 (1,2-3,0)
10-20	20	6,0 (2,1-9,9)
20-35	22	7,8 (4,8-10,9)
35-60	19	8,6 (6,3-10,8)
60-100	12	9,0 (5,3-12,7)
>100	48	23,3 (15,9-30,8)

*angegeben sind jeweils Mittelwert und Konfidenzintervall
(n=133)

3.4. Hochdosis-Chemotherapie und Transplantation autologer, peripherer Blutstammzellen

Wenn von den Patienten die angestrebte Mindestdosis an Blutstammzellen gesammelt worden war, erfolgte im Anschluss der Aufenthalt zur Hochdosis-Chemotherapie. Die folgenden Auswertungen beziehen sich auf die Daten der Patienten, die während dieses Zeitraumes erhoben wurden. Zur Auswertung wurden alle Aufenthalte der Patienten zu einer Hochdosis-Chemotherapie mit nachfolgender PBSZT herangezogen.

Tabelle 3.16 Auswertungsaufenthalte und Aufenthaltsdauer

	Gesamt	NHL	Plasmozytom	Andere Diagnose
Patientenzahl	104	38	29	37
Anzahl der ausgewerteten Aufenthalte	127	38	38	51
Aufenthaltsdauer in Tagen	27,4 (25,1-29,8)	32,3 (26,1-38,6)	23,3 (21,4-25,1)	26,9 (23,8-30,0)

Wenn bei Patienten mehrere aufeinanderfolgende Hochdosis-Zyklen nötig waren, wurden diese als einzelne Fälle mit in die Auswertung aufgenommen. Insgesamt stehen somit von 104 Patienten 127 Aufenthalte zur Auswertung zur Verfügung. In der Gruppe der NHL-Patienten wurde jeweils nur ein Zyklus der HDChT durchgeführt, während in der Gruppe der Plasmozytom-Patienten 9 mal ein zweiter Zyklus (Tandem Protokoll) durchgeführt wurde und sich somit die Zahl der Auswertungsaufenthalte auf 38 erhöhte. Zwei Patienten mit „anderer Diagnose“ erhielten ebenfalls einen zweiten Chemotherapiezyklus. Im Zuge der Therapie der Keimzelltumore (Gruppe: „andere Diagnose“) wurde bei sechs Patienten planmäßig ein zweiter und dritter Zyklus als Bestandteil einer Tripel-Hochdosis-Chemotherapie verabreicht. Somit ergeben sich insgesamt in der Gruppe „andere Diagnose“ 51 Auswertungsaufenthalte (Tabelle 3.16).

Die verschiedenen Hochdosis-Chemotherapie Protokolle, die in den Diagnosegruppen angewendet wurden, können aus Tabelle 3.17 entnommen werden.

Tabelle 3.17 Allgemeine Daten zur Hochdosis-Chemotherapie

HD-Chemotherapie	NHL	Plasmozytom	andere Diagnose
HD-BEAM	25	-	7
HD-Cyclophosphamid +TBI	12	-	2
HD-ICE	1	-	14
HD-PEI + Taxol	-	-	22
Busulfan/Cyclophosphamid	-	-	6
HD-Melphalan	-	38	-

3.4.1. Transplantierte Zelldosis

Im Mittel wurde in 127 Fällen nach Hochdosis-Chemotherapie $8,3 \times 10^8$ nukleäre Zellen /kg KG (1,5-42,0), $6,4 \times 10^8$ mononukleäre Zellen /kg KG (1,2-30,8), $7,8 \times 10^6$ CD34⁺ Zellen /kg KG (0,4-33,1), $6,7 \times 10^5$ CFU-GM /kg KG (0-81,3) und $8,6 \times 10^5$ BFU/CFU-E /kg KG (7,0-10,2) verabreicht. Die Verteilung der einzelnen Zelldosen in den Diagnosegruppen kann Tabelle 3.18 entnommen werden.

Die höchste CD34⁺ Zelldosis konnte unter anderem auf Grund des höheren Sammlungsertrages Plasmazytom-Patienten transfundiert werden, die sich damit allerdings nicht signifikant von den anderen Gruppen unterschied.

Tabelle 3.18 Transplantierte Zelldosis nach Hochdosis-Chemotherapie und angewendete Wachstumsfaktordosis

	Gesamt	NHL	Plasmazytom	Andere Diagnose	P*
nukleäre Zellen $\times 10^8$ /kg KG	8,3 (7,0-9,5)	10,9 (7,9-13,8)	6,1 (4,5-7,7)	8,0 (6,2-9,9)	0,004
mononukleäre Zellen $\times 10^8$ /kg KG	6,4 (5,5-7,5)	8,0 (6,2-9,8)	4,8 (3,5-6,1)	6,5 (4,7-8,1)	0,003
CD34 ⁺ Zellen $\times 10^6$ /kg KG	7,8 (6,5-9,0)	8,1 (5,5-10,7)	9,4 (6,8-12,1)	6,3 (4,9-7,8)	ns
CFU-GM $\times 10^5$ /kg KG	6,7 (5,1-8,4)	8,6 (4,1-13,1)	8,1 (5,1-11,1)	4,3 (3,3-5,3)	ns
BFU/CFU-E $\times 10^5$ /kg KG	8,6 (7,0-10,2)	10,2 (5,6-14,9)	9,7 (7,1-12,3)	6,6 (5,6-14,9)	ns
G-CSF Dosis $\mu\text{g}/\text{kg KG}$	6 (4-11)	6 (5-11)	6 (4-8)	6 (4-12)	ns

angegeben sind jeweils Mittelwert und Konfidenzintervall

* Signifikanzniveau im Kruskal-Wallis Test ns= nicht signifikant

Bei den meisten Patienten kam nach erfolgreicher Stammzellretransfusion eine Stimulation mit Wachstumsfaktor zum Einsatz. Insgesamt kam in 112 Fällen Neupogen als Wachstumsfaktor, in sechs Fällen Lenograstim und in drei Fällen Pegfilgrastim zum Einsatz. In sechs Fällen wurde auf die Anwendung eines Wachstumsfaktors verzichtet. Die G-CSF Dosis lag im Mittel bei $6\mu\text{g}/\text{kg KG}$.

In der Gruppe der an einem NHL erkrankten Patienten wurde in 33 Fällen G-CSF, in drei Fällen Lenograstim und in zwei Fällen Pegfilgrastim angewendet. Bei den Plasmazytom-Patienten wurde ausschließlich G-CSF appliziert.

3.4.2. Blutbilder bei Aufnahme und Auswirkungen auf den Verlauf

Bei der Krankenhausaufnahme zur Hochdosis-Chemotherapie stellten sich die Blutbilder der Patienten wie in Tabelle 3.19 dar. Die Werte der Leukozyten lagen im Durchschnitt bei 5 800 / μ l, der Hämoglobinwert bei 11,2 g/dl und die Thrombozytenzahl betrug 227 000 / μ l. Die Werte in den Diagnosegruppen unterschieden sich davon nicht signifikant und sind somit vergleichbar.

Tabelle 3.19 Blutbild bei Aufnahme

	Gesamt	NHL	Plasmozytom	Andere Diagnose	P*
Leukozyten x1000 / μ l	5,8 (4,9-6,7)	4,8 (4,0-5,7)	4,6 (3,9-5,2)	7,5 (5,3-9,6)	ns
Hämoglobin in g/dl	11,2 (10,9-11,5)	11,0 (10,3-11,6)	11,8 (11,3-12,3)	11,0 (10,6-11,5)	ns
Thrombozyten x1000 / μ l	227 (206-248)	198 (167-228)	215 (183-248)	257 (217-297)	ns

Angegeben sind jeweils Mittelwert und Konfidenzintervall

* Signifikanzniveau im Kruskal-Wallis Test

ns= nicht signifikant

Zwischen der Höhe des Hämoglobinspiegels vor Beginn der Hochdosis-Chemotherapie und der Dauer der erythropoetischen Rekonstitution besteht eine negative Korrelation ($r=-0,606$, $p=0,000$). Je höher der Ausgangs-Hb-Wert ist, desto weniger Zeit benötigen die Patienten um nicht mehr unter einen Hb-Wert von 9 g/dl zu fallen. Ebenso besteht ein Zusammenhang zwischen dem Aufnahme-Hb-Wert und dem EK- und TK-Bedarf (Tabelle 3.20).

Tabelle 3.20 Korrelation des Hämoglobinspiegels bei Aufnahme mit der Anämiedauer, dem EK- und TK-Bedarf

	Hb bei Aufnahme	
	Korrelations-Koeffizient*	Signifikanz-Niveau**
erythropoetische Rekonstitution	-0,606	0,000
EK Bedarf	-0,634	0,000
TK Bedarf	-0,315	0,000

* = Korrelation nach Spearman

** = p-Wert

ns = nicht signifikant

Im Folgenden wurde nun das Gesamtkollektiv in eine Gruppe mit niedrigem und eine mit hohem Ausgangs Hb-Wert geteilt, wobei die Grenze der Mittelwert bildet. Dieser lag gerundet bei 11,0 g/dl. Aus Tabelle 3.21 wird damit ersichtlich, dass sich bei einem Hb-Ausgangswert von mehr als 11,0 g/dl die erythropoetische Rekonstitution von durchschnittlich 16,2 Tagen auf 7,8 Tage verkürzen lässt. Auch die megakaryopoetische Rekonstitution verkürzt sich um einen Tag von 12,9 auf 11,9 Tage. Allerdings ist dies nicht signifikant. Der EK-Bedarf sinkt von 5,3 verabreichten Konzentraten auf 1,8 und auch der TK-Bedarf verringert sich von 5,1 auf 3,3. Somit zeigt sich deutlich, dass ein höherer Ausgangs-Hb-Wert mit einer schnelleren erythropoetischen Rekonstitution verbunden ist, wobei der Patient mit weniger Tagen zu rechnen hat, an denen der Hb-Wert unter

9 g/dl fällt. Bei einem Hämoglobinspiegel über 11 g/dl bei Aufnahme zur Hochdosis-Chemotherapie müssen signifikant weniger EKs und TKs verabreicht werden.

Tabelle 3.21 Ausgangs Hb-Wert eingeteilt in zwei Gruppen (≤ 11 g/dl, >11 g/dl)

	niedriger Ausgangs-Hb	hoher Ausgangs-Hb	P*
erythropoetische Rekonstitution	16,2 (13,5-18,9)	7,8 (5,5-10,1)	0,000
megakaryopoetische Rekonstitution	12,9 (11,1-14,7)	11,9 (10,4-13,4)	ns
EK Bedarf	5,3 (4,1-6,6)	1,8 (1,3-2,8)	0,000
TK Bedarf	5,1 (3,4-6,9)	3,3 (2,3-4,3)	0,009

angegeben sind jeweils Mittelwert und Konfidenzintervall

* Signifikanzniveau im Mann-Whitney-U Test

ns= nicht signifikant

3.4.3. Veränderung der Leukozytenwerte während der Hochdosis-Chemotherapie und Rekonstitution der Leukozyten

Durch die Verabreichung der Hochdosis-Chemotherapie und der Blutstammzellretransfusion ergeben sich gravierende Veränderungen des Blutbildes, die an dieser Stelle tabellarisch aufgeführt sind (Tabelle 3.22). Die reine Leukopeniedauer, das heißt die Anzahl der Tage, an denen die Patienten weniger als 1 000 Leukozyten/ μ l hatten, betrug 10 Tage. Mit durchschnittlich 7,8 Tagen war dabei die Leukopeniedauer der Plasmozytom-Gruppe signifikant kürzer als in den anderen beiden Gruppen. Dieser Unterschied lässt sich durch die Verabreichung der unterschiedlichen Chemotherapieschemata erklären, die sich auch darin widerspiegeln, dass der Leukozytentiefstwert in der Plasmozytom-Gruppe am spätesten eintrat und der Tiefstwert insgesamt auf Grund der verschiedenen Chemotherapeutika in den Gruppen signifikant variiert.

Die Dauer der Leukozytenrekonstitution, als Ausdruck des Zeitraums zwischen Gabe des Stammzellpräparates bis zum Erreichen von stabilen Leukozytenwerten oberhalb von 1 000/ μ l, unterschied sich nicht signifikant in den Diagnosegruppen und lag durchschnittlich bei 11 Tagen.

Tabelle 3.22 Leukozyten während der HDChT

	Gesamt	NHL	Plasmozytom	andere Diagnose	P*
Leukopeniedauer in Tagen	10,3 (9,5-11,1)	12,5 (10,3-14,8)	7,8 (6,9-8,7)	10,5 (9,7-11,4)	0,000
Leukozytenrekonstitution in Tagen nach PBSZT	11,0 (10,5-11,6)	11,8 (10,5-13,0)	10,5 (9,8-11,2)	10,9 (9,9-11,8)	ns
Leukozyten Tiefstwert in Zellen/ μ l	42 (33-50)	17 (13-21)	25 (22-30)	72 (54-89)	0,000
Zeitpunkt Tiefstwert in Tagen nach PBSCT	5,7 (5,5-6,0)	5,3 (4,9-5,7)	6,6 (6,3-6,9)	5,5 (5,0-5,9)	0,000
Leukozyten bei Entlassung in 1000/ μ l	6,2 (5,0-7,4)	4,7 (3,5-5,9)	5,6 (3,8-7,5)	7,7 (5,1-10,4)	ns

angegeben sind jeweils Mittelwert und Konfidenzintervall

* Signifikanzniveau im Kruskal-Wallis Test

ns= nicht signifikant

3.4.3.1. Einfluss der transfundierten CD34⁺ Zelldosis auf die Leukozytenrekonstitution

Um einen Parameter zu finden, der es ermöglicht, die Dauer bis zur Rekonstitution der Leukopoese abzuschätzen, wurde im folgenden der Zusammenhang zwischen der Menge an transfundierten CD34⁺ Zellen und der Leukozytenrekonstitution untersucht. Abbildung 3.8 stellt diese Abhängigkeit der beiden Parameter dar.

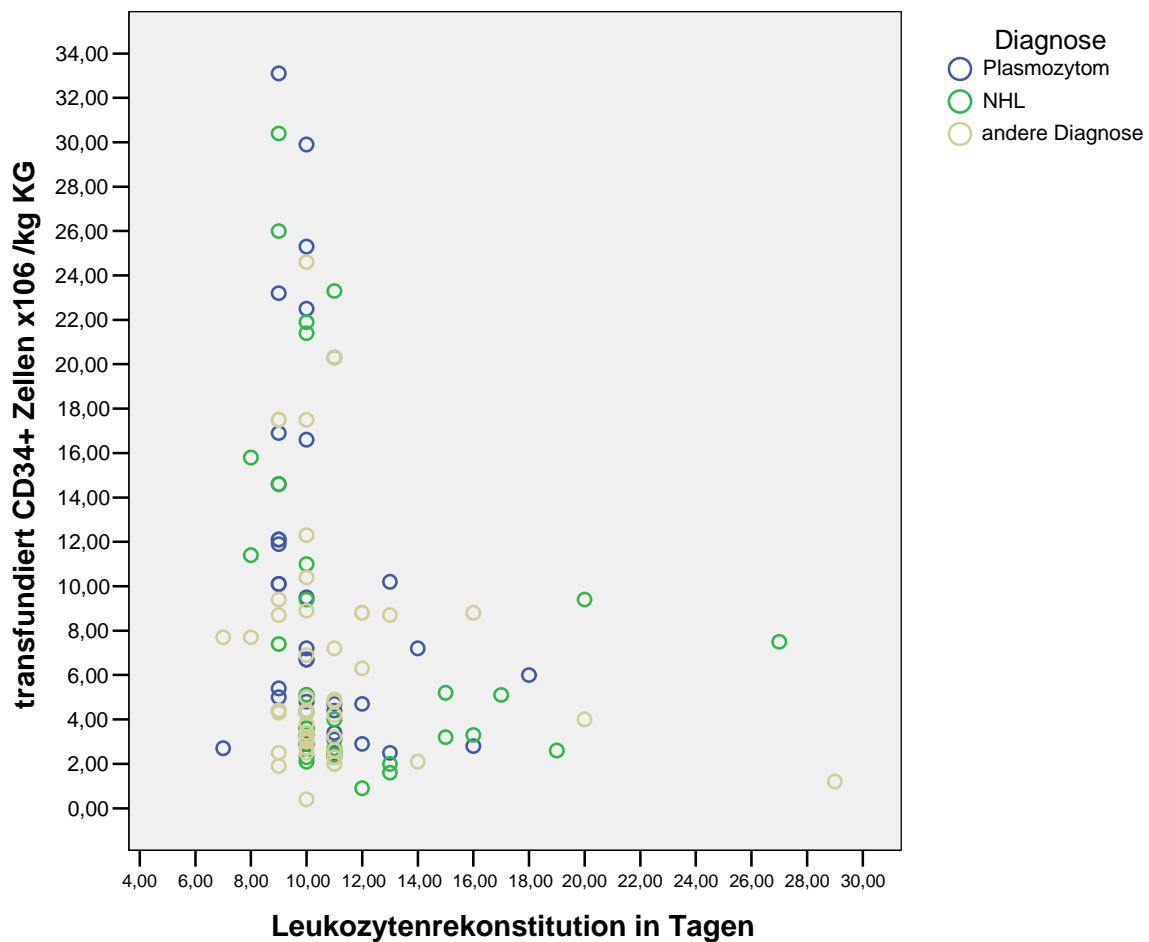


Abbildung 3.8 Leukozytenrekonstitution in Abhängigkeit von der CD34⁺ Transfusionsdosis

Aus Abbildung 3.9 wird ersichtlich, dass sich unterhalb einer CD34⁺ Zelldosis von 8×10^6 Zellen/kg KG nur bedingt Aussagen bezüglich der Leukopeniedauer treffen lassen. Liegt der Wert der transfundierten Zellen jedoch über 8×10^6 CD34⁺ Zellen/kg KG, so kann mit hoher Wahrscheinlichkeit davon ausgegangen werden, dass die Dauer bis zur Leukozytenrekonstitution die Grenze von 13 Tagen nicht überschreitet. Bei lediglich 2 Patienten (2,5 %) traf diese Aussage nicht zu.

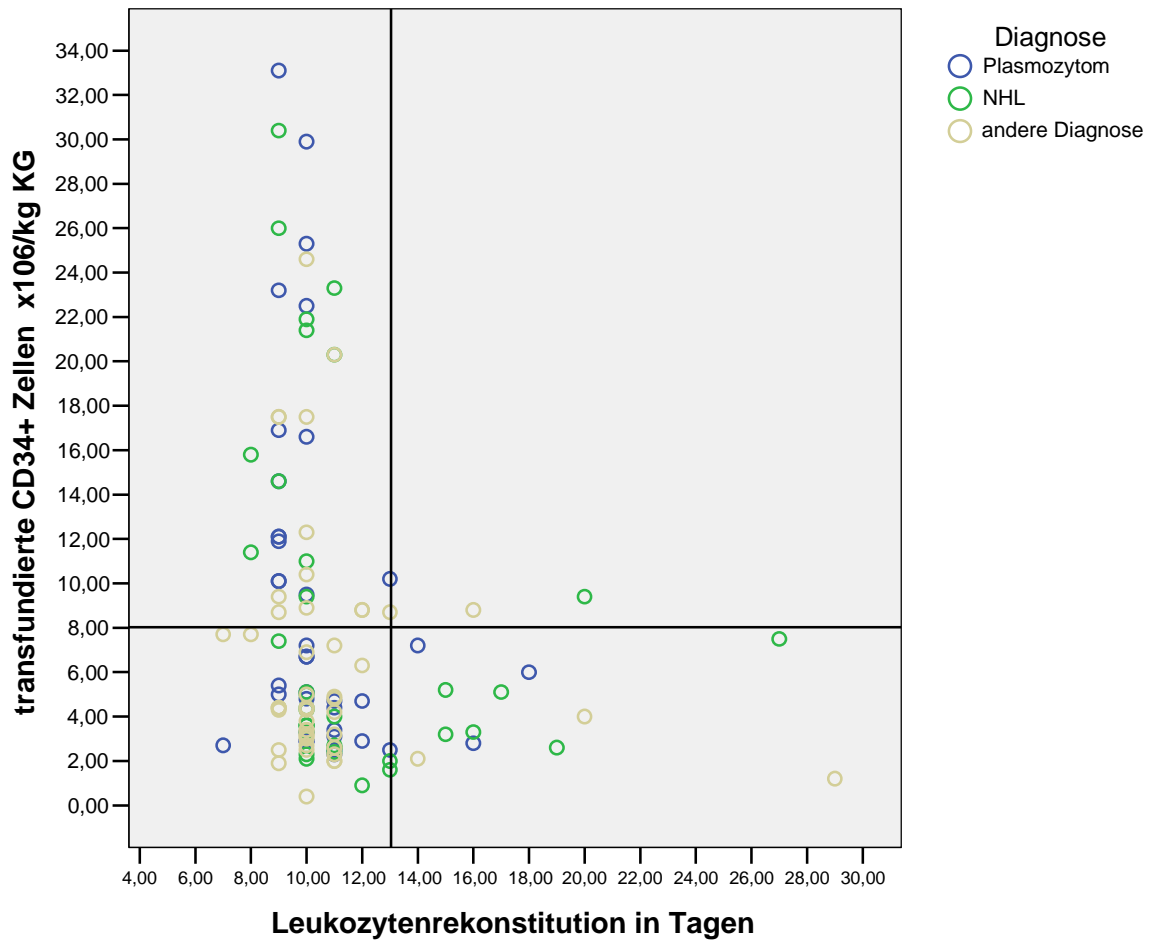


Abbildung 3.9 Leukozytenrekonstitution in Abhängigkeit von der CD34⁺ Transfusionsdosis

Sollte die transfundierte CD34⁺ Zelldosis sogar über 10 x10⁶ CD34⁺ Zellen /kg KG gelegen haben, ist mit einer Rekonstitutionsdauer für Leukozyten von höchstens 11 Tagen zu rechnen, wie in Abbildung 3.10 zu sehen ist.

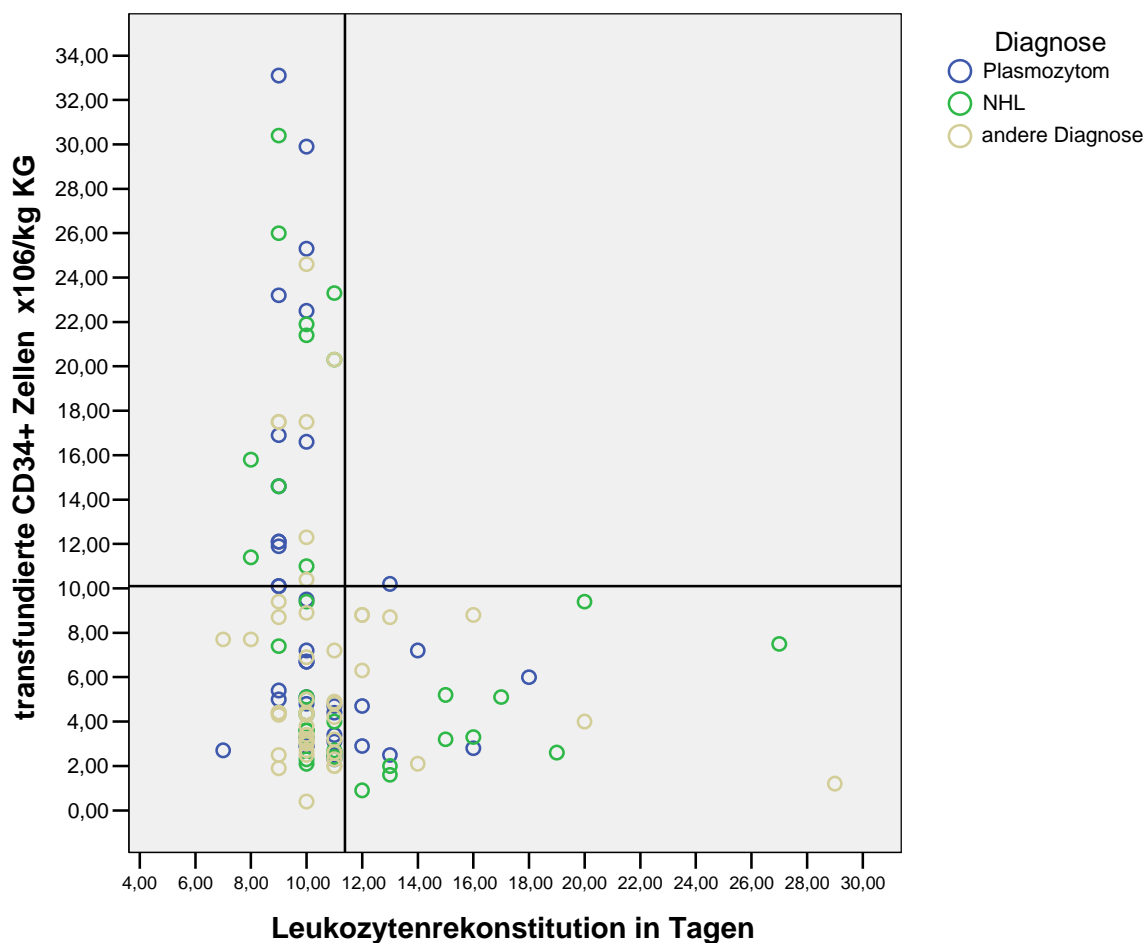


Abbildung 3.10 Leukozytenrekonstitution in Abhängigkeit von der CD34⁺ Transfusionsdosis

Tabelle 3.23 transfundierte CD34⁺ Zelldosis und Tage bis zur Leukozytenrekonstitution nach CD34⁺ Gruppen

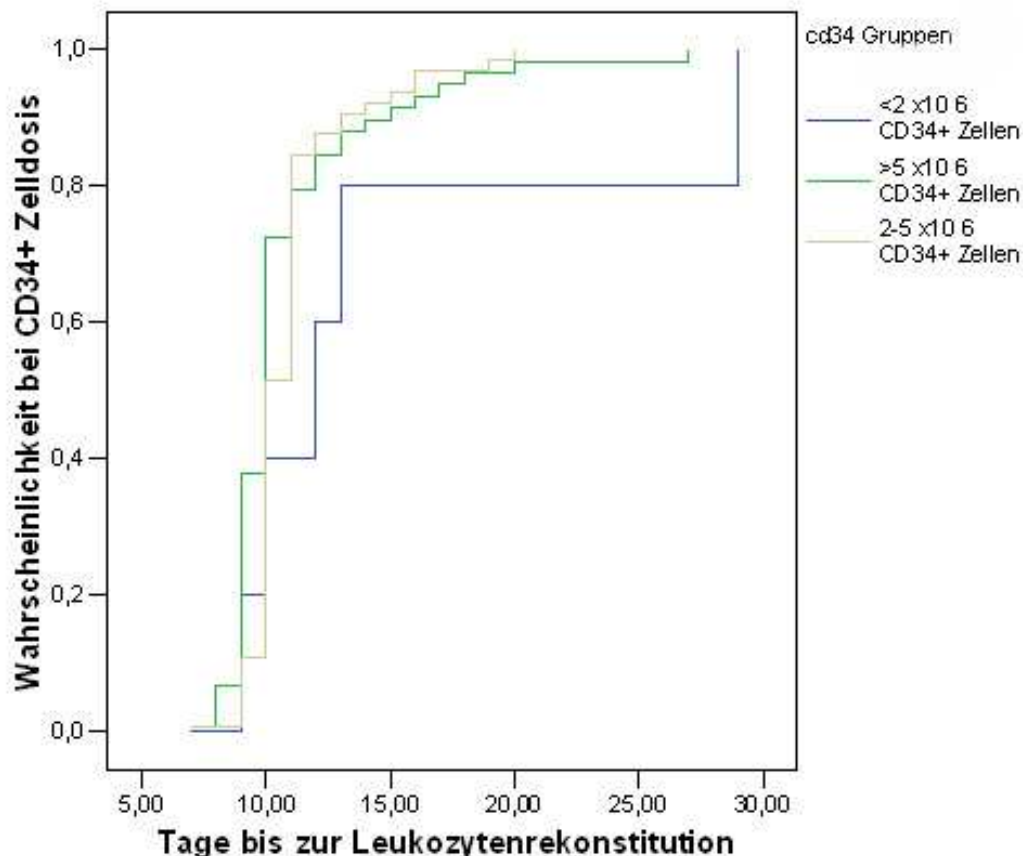
transfundierte CD34 ⁺ Zellen x10 ⁶ /kg KG	Auswertungsfälle	Leukozytenrekonstitution In Tagen nach HDChT*
<2,0	5	14,6 (4,4-24,8)
2,0-5,0	64	11,0 (10,4-11,5)
>5,0	58	10,8 (9,9-11,7)

*angegeben sind jeweils Mittelwert und Konfidenzintervall

In der Gruppe der Patienten, die weniger als 2×10^6 CD34⁺ Zellen/kg KG erhielten, lag die mittlere Leukozytenrekonstitutionsdauer bei 14,6 Tagen. In der Gruppe mit $2,0-5,0 \times 10^6$ CD34⁺ Zellen/kg KG betrug die Rekonstitutionsdauer 11,0 Tage und bei Patienten, denen mehr als $5,0 \times 10^6$ CD34⁺ Zellen/kg KG transfundiert wurden, ergab sich eine Dauer von 10,8 Tagen. Statistisch signifikant war mit einem p-Wert von 0,008 der Unterschied zwischen den Gruppen $2,0-5,0 \times 10^6$ /kg KG und $>5,0 \times 10^6$ /kg KG. Es wird deutlich, dass mit steigender CD34⁺ Zelldosis die Zahl der Leukopenietage abnimmt.

Ein weiteres Ergebnis ist, dass ab einem Wert von 12×10^6 CD34⁺ Zellen/kg KG die Schwankungen in der Leukopeniedauer weniger stark ausgeprägt sind. Hierbei variierten die Werte nur zwischen 8 und 11 Tagen, während bei niedrigeren CD34⁺ Dosen die Ergebnisse in den Extremen zwischen 7 und 27 Tage schwankten.

In der folgenden Abbildung 3.11 ist unter Betrachtung des Gesamtkollektivs die Wahrscheinlichkeit der jeweiligen $CD34^+$ Gruppe dargestellt, an einem bestimmten Zeitpunkt die Leukozytenrekonstitution zu erreichen.



Log Rank Test $p=0,0853$
 Dosisgruppen analog zu Tabelle 3.24

Abbildung 3.11 Wahrscheinlichkeit des Erreichens der Leukozytenrekonstitution in Abhängigkeit zur $CD34^+$ Zelldosis und zu einem bestimmten Zeitpunkt

Tabelle 3.24 transfundierte $CD34^+$ Dosis und Tage bis zur Leukozytenrekonstitution nach Gruppen und Diagnosen

transfundierte $CD34^+$ Zellen $\times 10^6$ /kg KG	Leukozytenrekonstitution in Tagen nach HDChT*		
	NHL (n=38)	Plasmozytom (n=38)	Andere Diagnose (n=51)
<2,0	12,5 (6,1-18,8)	11,7 (8,8-14,5)	16,0 (-12,0-44,0)
2,0-5,0	11,5 (10,3-12,7)	10,8 (9,5-12,0)	10,6 (9,8-11,4)
>5,0	11,9 (9,3-14,6)	10,2 (9,3-11,2)	10,4 (9,4-11,4)

*angegeben sind jeweils Mittelwert und Konfidenzintervall

Außer in der Gruppe der NHL-Patienten ergab sich bei steigender $CD34^+$ Zelldosis im Mittel eine verkürzte Leukozytenrekonstitutionsdauer (Tabelle 3.24). Bei NHL Patienten war dieser Rückgang zwischen $< 2,0 \times 10^6$ $CD34^+$ Zellen/kg KG und $2,0-5,0 \times 10^6$ $CD34^+$ Zellen/kg KG nachweisbar. Die Gruppen unterschieden sich dabei nicht signifikant voneinander. Die Daten sind in der Boxplot-Darstellung in Abbildung 3.12 graphisch

dargestellt. Hierbei stellt die fette Linie den Median, die obere und untere Begrenzung der Box die obere bzw. untere Quartile dar.

Daraus wird ersichtlich, dass Median und Quartilen bei steigender CD34⁺ Dosis sinken.

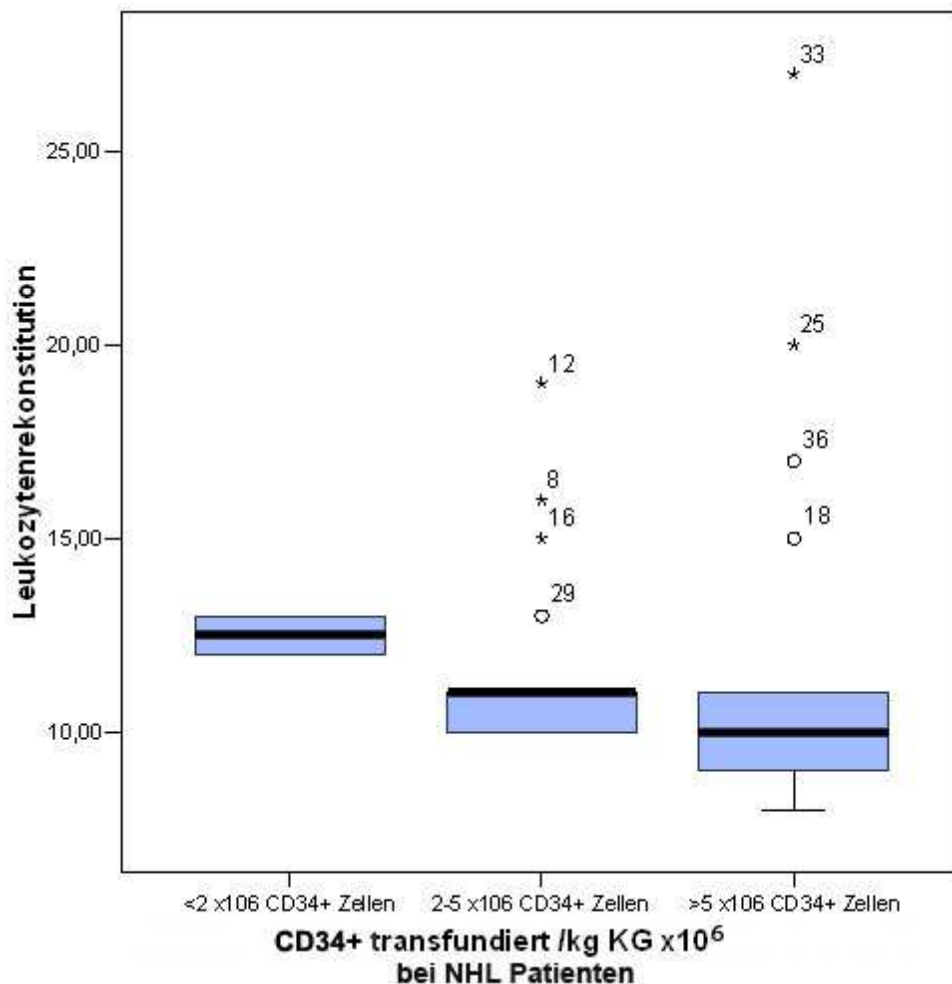


Abbildung 3.12 Leukozytenrekonstitution in Tagen nach HDChT bei Patienten mit NHL nach CD34⁺ Gruppen sortiert

Bei alleiniger Betrachtung der Patienten mit der Diagnose Plasmozytom lässt sich auch hier der Rückgang der Leukozytenrekonstitutionsdauer mit steigender CD34⁺ Zelldosis feststellen (Tabelle 3.24). Die Boxplotdarstellung des Medians und der Quartilen in Abbildung 3.13 bestätigen dies. Die Gruppe <2,0 unterschied sich signifikant von der Gruppe >5,0 (p=0,030) und bei der Gruppe 2,0-5,0 fand sich ein signifikanter Unterschied zur Gruppe >5,0 (p=0,050).

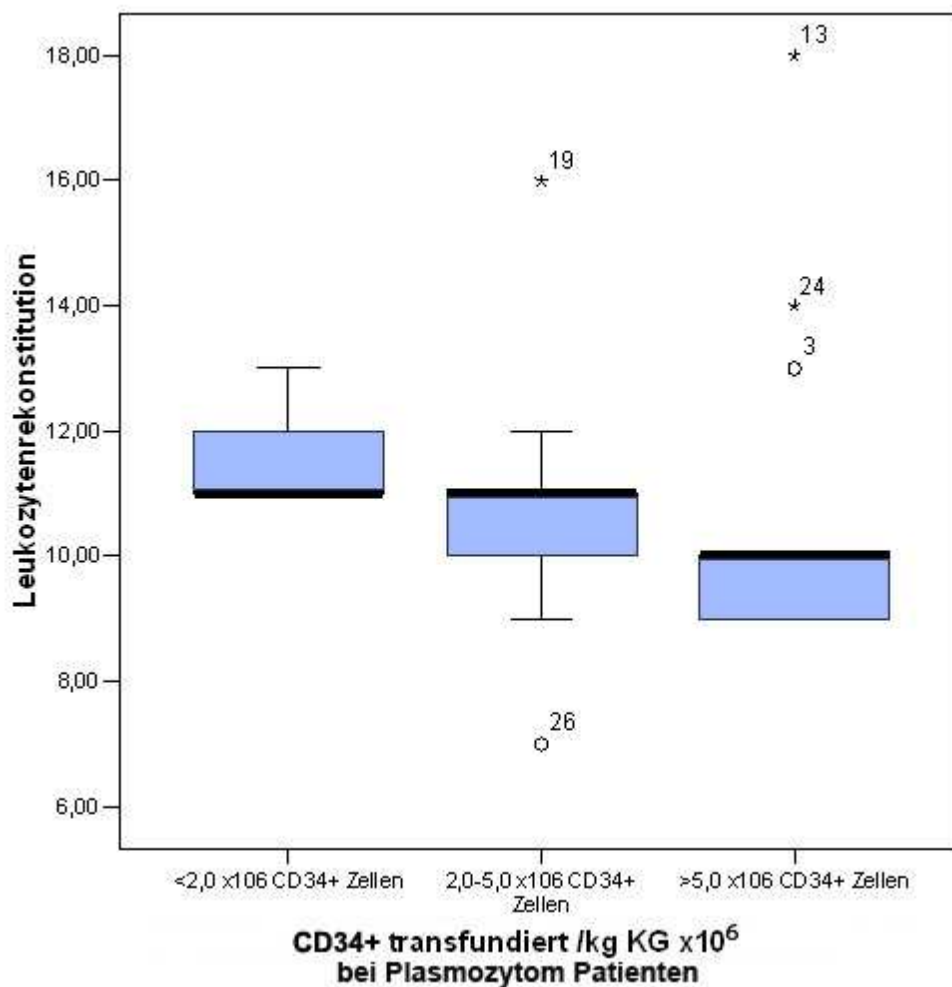


Abbildung 3.13 Leukozytenrekonstitution in Tagen bei Patienten mit Plasmozytom nach CD34⁺ Gruppen sortiert

Bei den Patienten mit einer anderen Diagnose als NHL oder Plasmozytom konnte man im Mittel einen verkürzten Zeitraum bis zum Wiederanstieg der Leukozyten mit zunehmender Transplantationsdosis beobachten (Tabelle 3.24). Bei Betrachtung des Medians lässt sich dies nicht demonstrieren, wie in der Boxplotdarstellung 3.14 ersichtlich wird. Beim Vergleich der Gruppen untereinander ergab sich kein signifikanter Unterschied.

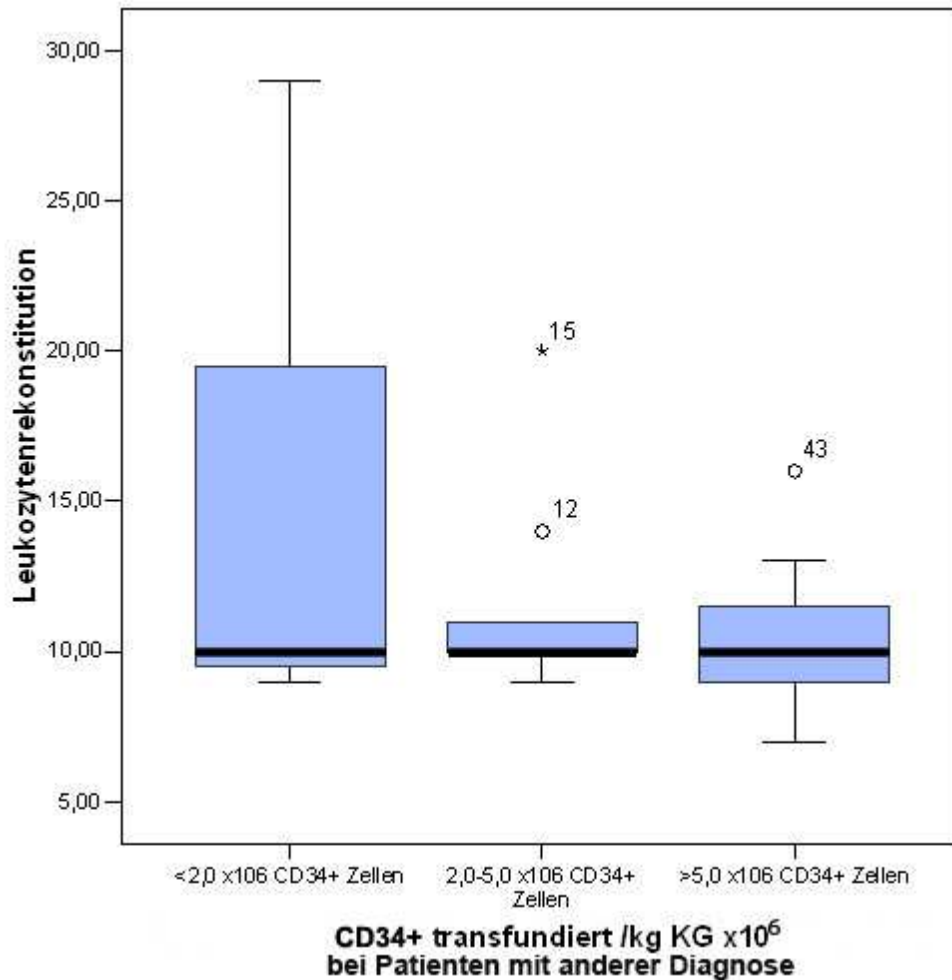


Abbildung 3.14 Leukozytenrekonstitution in Tagen bei Patienten mit „anderer Diagnose“ nach CD34⁺ Gruppen sortiert

3.4.3.2. Einfluss der gemessenen CFU-GM Dosis auf die Leukozytenrekonstitution

Wie schon zuvor erwähnt besteht zwischen der Anzahl der CFU-GM und der CD34⁺ Zellzahl im Apheresat eine hohe Korrelation. Wie zu erwarten besteht diese auch zwischen der für das Transplantat ermittelten CFU-GM Dosis und der CD34⁺ Zelldosis (Tabelle 3.25).

Tabelle 3.25 Korrelation zwischen transfundierter CD34⁺ Zelldosis und CFU-GM

	Transfundierte CD34 ⁺ Zellen	
	Korrelations-Koeffizient*	Signifikanz-Niveau**
CFU-GM Dosis	0,606	0,000

* = Korrelation nach Pearson

** = p-Wert

Zur Auswertung wurden die Patienten in 3 Gruppen, analog zur CD34⁺ Gruppierung in den vorangegangenen Kapiteln, eingeteilt. Die Gruppen bestanden aus <math>< 4,0</math>, $4,0-10,0$ und $> 10,0 \times 10^5$ CFU-GM /kg KG. In dieser Einteilung brauchten Patienten mit <math>< 4,0 \times 10^5</math> CFU-GM /kg KG im Mittel 11 Tage bis zur Rekonstitution ihrer Leukozytenwerte und unterschieden sich damit signifikant von der Gruppe mit $4,0-10,0 \times 10^5$ CFU-GM /kg KG

($p=0,020$) und von der $> 10,0 \times 10^5$ CFU-GM /kg KG Gruppe ($p=0,002$). In den beiden anderen Gruppen dauerte die Leukozytenrekonstitution im Mittel 10 Tage. Sie unterschieden sich dabei nicht signifikant voneinander.

Als prädiktiver Grenzwert lässt sich eine Dosis von $4,0 \times 10^5$ CFU-GM /kg KG festlegen. Liegt die CFU-GM Dosis darüber, so dauerte es höchstens 10 Tage bis zum Anstieg der Leukozyten. Lag sie darunter, dauerte es bis zu 20 Tagen. In 7 Fällen (9 %) konnte diese Beziehung nicht gezeigt werden.

Bei der Einteilung der CFU-GM Zelldosis in Gruppen können ähnlich zur CD34⁺ Zelldosis Gruppeneinteilung zwei Aussagen getroffen werden. Erstens dauert die Leukozytenrekonstitution bei einer CFU-GM Zelldosis $< 4 \times 10^6$ /kg KG im Mittel 11,5 Tage und sinkt signifikant bei einer höheren Dosis auf 10,8 bzw. 10,0 Tage und zweitens unterliegt die Leukopeniedauer weniger Schwankungen (Tabelle 3.26).

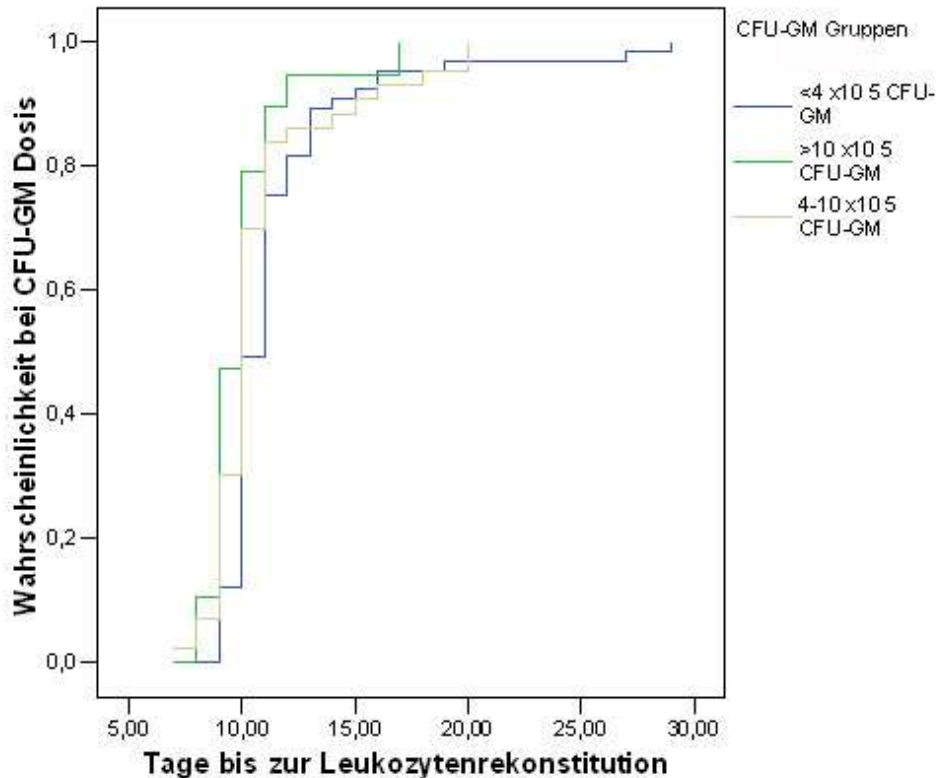
Tabelle 3.26 CFU-GM Dosis und Tage bis zur Leukozytenrekonstitution nach CFU-GM Gruppen sortiert

CFU-GM Dosis $\times 10^5$ /kg KG	Auswertungsfälle	Leukozytenrekonstitution in Tagen nach HDChT
<4	65	11,5 (10,6-12,4)
4-10	43	10,8 (9,9-11,7)
>10	19	10,0 (9,0-11,0)
P*		0,003

angegeben sind Mittelwert und Konfidenzintervall

* Signifikanzniveau im Kruskal-Wallis Test

Aus den Daten des Gesamtkollektivs wird in einer Kaplan-Meier Darstellung die Wahrscheinlichkeit zu einem bestimmten Zeitpunkt die Leukozytenrekonstitution erreicht zu haben im Bezug auf die transfundierte CFU-GM Dosis ersichtlich (Abbildung 3.15). Der Unterschied zwischen den Gruppen war im Log Rank Test ebenfalls signifikant.



Log Rank Test $p=0,0211$

Abbildung 3.15 Wahrscheinlichkeit des Erreichens der Leukozytenrekonstitution in Abhängigkeit zur CFU-GM Dosis des Transplantats und zu einem bestimmten Zeitpunkt

3.4.3.3. Einfluss der transfundierten $CD34^+$ Zelldosis auf den Leukozyten Tiefstwert

Ein weiterer für den Patienten wichtiger Parameter zur Beurteilung der Leukopeniephase ist der Minimalwert der Leukozyten. Dieser Wert stellt den niedrigsten gemessenen Wert an Leukozyten in der Phase der Leukopenie dar.

In der Analyse zwischen der Zahl der transfundierten $CD34^+$ Zellen /kg KG und dem Tiefstwert während der Leukopenie ergab sich lediglich eine nicht signifikante, negative Korrelation ($r=-0,144$, $p=0,105$). Bei näherer Betrachtung der Verteilung der Werte lassen sich keine für eine Vorhersage relevanten Aussagen aus dieser Beziehung ableiten.

3.4.4. Veränderungen und Rekonstitution der Erythropoese

Der Hämoglobinwert bei Aufnahme zur HDChT und bei Entlassung war in den Diagnosegruppen nicht signifikant unterschiedlich. In der Dauer der Anämie, im Hb-Tiefstwert und im Zeitpunkt, an dem dieser auftrat, gab es Unterschiede.

Tabelle 3.27 Hämoglobinwerte während der HDChT

	Gesamt	NHL	Plasmozytom	andere Diagnose	P*
Anämie-Tage (Hb < 10 g/dl)	13,6 (12,0-15,1)	15,6 (12,6-18,6)	9,0 (6,9-11,1)	15,4 (13,0-17,9)	0,000
Anämie-Tage (Hb < 9 g/dl)	11,3 (9,4-13,2)	14,1 (9,9-18,3)	6,4 (4,0-8,9)	12,8 (10,0-15,7)	0,000
Anämie-Tage (Hb < 8 g/dl)	4,6 (3,3-5,8)	5,8 (3,2-8,4)	1,4 (0,8-1,9)	6,0 (3,6-8,4)	0,001
Hb-Tiefstwert (in g/dl)	7,7 (7,5-7,9)	7,5 (7,3-7,7)	8,3 (7,9-8,7)	7,4 (7,1-7,7)	0,000
Zeitpunkt Hb-Tiefstwert in Tagen nach PBSCT	6,6 (5,6-7,7)	6,2 (3,9-8,6)	8,8 (7,8-9,9)	5,3 (3,4-7,1)	0,000
Hämoglobin bei Entlassung (in g/dl)	10,0 (9,8-10,2)	10,2 (9,7-10,6)	10,3 (9,9-10,7)	9,6 (9,3-9,9)	ns

angegeben sind jeweils Mittelwert und Konfidenzintervall

* Signifikanzniveau im Kruskal-Wallis Test

ns= nicht signifikant

In der Tabelle 3.27 sind die zur Rekonstitution benötigten Zeiträume nach Gruppen sortiert dargestellt. Im Mittel befand sich der Hämoglobinspiegel der Patienten der Gesamt-Gruppe 13,6 Tage lang unter 10 g/dl, 11,3 Tage unter 9 g/dl und 4,6 Tage unter 8 g/dl. In der NHL-Gruppe war der Hb-Wert durchschnittlich 15,6 Tage unter 10 g/dl, 14,1 Tage unter 9 g/dl und 5,8 Tage unter 8 g/dl. Die Patienten der Plasmozytom-Gruppe lagen 9,0 Tage unter 10 g/dl, 6,4 Tage unter 9 g/dl und 1,4 Tage unter 8 g/dl. Die Durchschnittswerte lagen in der Gruppe mit anderer Diagnose bei 15,4 Tagen unter 10 g/dl, 12,8 unter 9 g/dl und 6,0 Tage unter 8 g/dl. Die kürzeste Erholungsdauer der erythropoetischen Rekonstitution, definiert als den Zeitraum, in dem der Hämoglobinspiegel den Wert von 9 g/dl nicht mehr unterschritt, trat dabei mit 6,4 Tagen in der Gruppe der Plasmozytom-Patienten auf. Die anderen Gruppen unterschieden sich davon signifikant. Der Tiefstwert des Hämoglobinspiegels wurde in der Plasmozytom-Gruppe am 9. Tag nach PBSZT signifikant später erreicht und war mit 8,8 g/dl signifikant höher als in den anderen beiden Gruppen.

3.4.4.1. Einfluss der transfundierten CD34⁺ Zelldosis auf die erythropoetische Rekonstitution

Bei der Darstellung der Gruppen nach steigender CD34⁺ Zelldosis erkennt man eine immer kürzere Dauer der Anämie (Hb < 9 g/dl). In der < 2,0 Gruppe lag die Anzahl im Mittel bei 21,9 Tagen, in der 2,0-5,0 Gruppe bei 11,2 Tagen und in der > 5,0 Gruppe bei 10,5 Tagen. Ein signifikanter Unterschied zwischen diesen Gruppen konnte nicht nachgewiesen werden (Tabelle 3.28).

Tabelle 3.28 transfundierte CD34⁺ Zelldosis und Tage bis zur erythropoetischen Rekonstitution nach CD34⁺ Gruppen sortiert

transfundierte CD34 ⁺ Zellen x10 ⁶ /kg KG	Auswertungsfälle	erythropoetische Rekonstitution
<2,0	5	21,8 (-0,37-44,0)
2,0-5,0	64	11,2 (8,8-13,5)
>5,0	68	10,5 (7,6-13,5)
P*		ns

angegeben sind jeweils Mittelwert und Konfidenzintervall

* Signifikanzniveau im Kruskal-Wallis Test

ns= nicht signifikant

3.4.4.2. Einfluss der BFU/CFU-E Dosis im Transplantat auf die erythropoetische Rekonstitution

Die Anzahl der BFU/CFU-E in der Zellkultur ist ein Maß für die Fähigkeit des Stammzellproduktes Vorläuferzellen der erythropoetischen Reihe hervorzubringen. Im Folgenden findet sich eine Zusammenstellung der Rekonstitutionsdauer der erythropoetischen Reihe im Gesamtkollektiv sowie nach Diagnosen aufgeschlüsselt (Tabelle 3.29). Zur Definition der Rekonstitution diente wie zuvor auch die Anzahl der Tage, an denen der Hämoglobinspiegel des Patienten unter 9 g/dl lag.

Bei Betrachtung des Gesamtkollektivs wird ein Rückgang der Dauer mit steigender BFU/CFU-E Dosis ersichtlich. Sie verringerte sich von 14 Tagen bei einer Dosis von $< 4,0 \times 10^5$ BFU/CFU-E /kg KG über 11 Tage bei $4,0-10,0 \times 10^5$ BFU/CFU-E /kg KG bis hin zu 10 Tagen bei Dosen jenseits von $10,0 \times 10^5$ BFU/CFU-E/kg KG, wobei der Unterschied zwischen den Gruppen nicht signifikant war. Ähnlich verhielt es sich bei gesonderter Betrachtung der Diagnosegruppen bei Patienten mit anderer Diagnose. In der NHL- und in der Plasmozytom-Gruppe wurde hingegen kein Rückgang gezeigt. Hier zeigte sich teilweise eine Zunahme (Tabelle 3.29).

Tabelle 3.29 BFU/CFU-E Dosis und Tage bis zur erythropoetischen Rekonstitution nach Gruppen und Diagnosen

BFU-E/CFU-E Dosis x10 ⁵ /kg KG	Auswertungsfälle	Erythropoetische Rekonstitution in Tagen nach HDChT*			
		Gesamt	NHL (n=38)	Plasmozytom (n=38)	Andere Diagnose (n=51)
<4	30	14 (9-19)	13 (7-19)	7 (0-14)	19 (8-29)
4-10	59	11 (8-14)	17 (6-28)	3 (2-5)	12 (10-15)
>10	38	10 (7-13)	12 (6-18)	9 (4-15)	8 (3-12)

*angegeben sind jeweils Mittelwert und Konfidenzintervall

In den folgenden Boxplotdarstellungen (Abbildung 3.16, 3.17) lässt sich erkennen, dass sich die mediane erythropoetische Rekonstitutionsdauer bei Betrachtung des Gesamtkollektivs und in der Diagnosegruppe „andere Diagnose“ im Gegensatz zu den Diagnosegruppen NHL und Plasmozytom verringert. Eine Erklärung hierfür liefert, besonders in der Plasmozytomgruppe, der hohe Interquartilenabstand der auf eine breite Streuung der Werte hinweist.

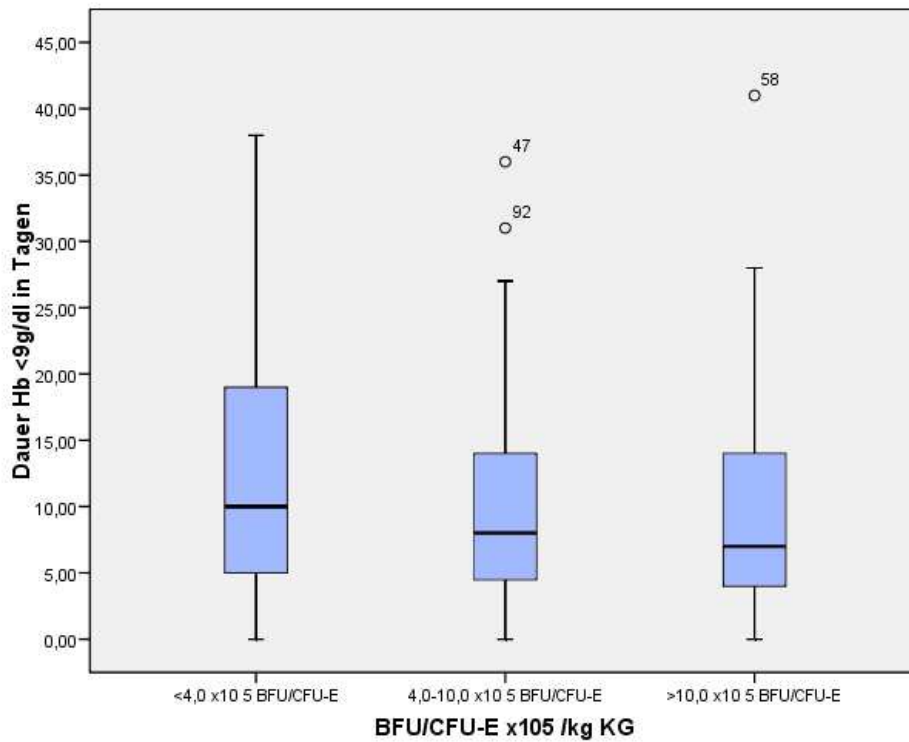


Abbildung 3.16 Erythropoetische Rekonstitution in Tagen nach BFU/CFU-E Gruppen sortiert

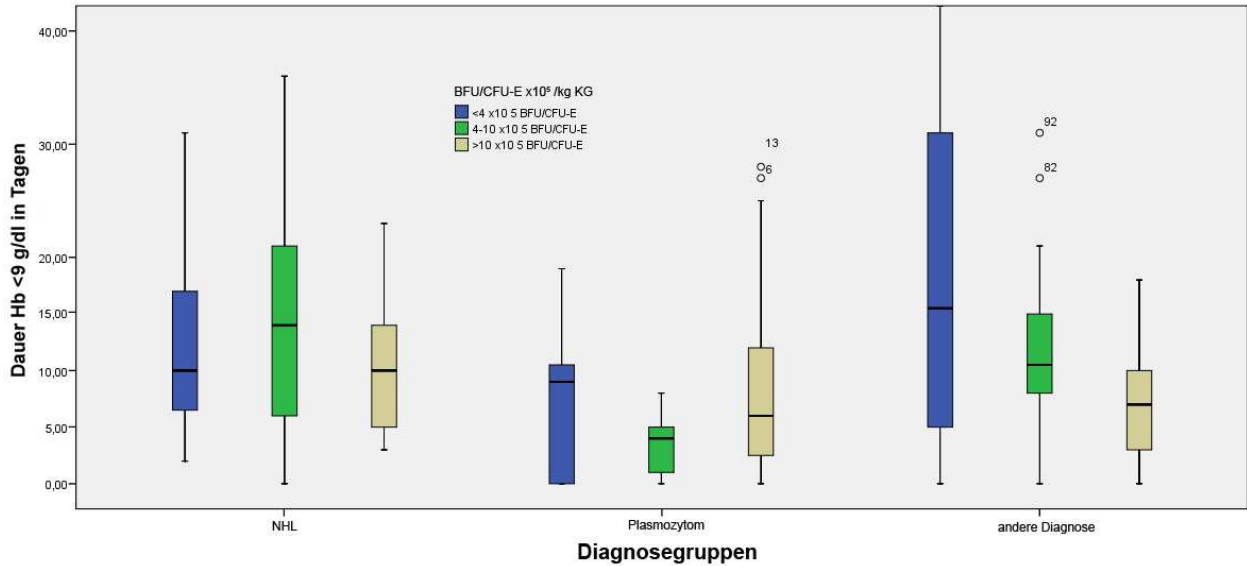


Abbildung 3.17 Erythropoetische Rekonstitution in Tagen nach BFU /CFU-E Gruppen und Diagnosen sortiert

3.4.5. Veränderung der Thrombozytenwerte und megakaryopoetische Rekonstitution

Die Tabelle 3.30 gibt eine Übersicht über die Daten, die in die Auswertung eingeflossen sind. Bei der Aufnahme zur Hochdosis-Chemotherapie lag die Thrombozytenzahl im Gesamtkollektiv zwischen 175 000 / μ l und 223 000 / μ l. Der Zeitpunkt, an dem sich die Megakaryopoese wieder erholt hatte und die Thrombozytenzahl im peripheren Blut nicht mehr unter 20 000 / μ l fiel, lag im Durchschnitt bei Tag 12. Der durch die myelotoxische

Hochdosistherapie verursachte Tiefstwert lag bei 8 300 / μ l und trat im Median am 8. Tag nach der PBSZT auf. Bei der Entlassung nach erfolgter PBSZT lagen die Thrombozytenzahlen im Median bei 74 000 / μ l. Die einzelnen Diagnosegruppen unterschieden sich nicht signifikant voneinander.

Tabelle 3.30 Thrombozytenzahlen während der HDChT

	Gesamt	NHL	Plasmozytom	andere Diagnose	P*
Thrombozyten bei Aufnahme in 1000 / μ l	227 (206-248)	198 (167-228)	215 (183-148)	257 (217-297)	ns
Rekonstitution der Megakaryopoese in Tagen nach PBSZT (<20 000 / μ l)	12,3 (11,2-13,5)	14,8 (12,1-17,5)	10,8 (10,1-11,5)	11,7 (9,7-13,6)	ns
Thrombozyten Tiefstwert in 1000 / μ l	8,3 (7,7-8,8)	7,8 (6,7-8,9)	9,0 (8,1-9,9)	8,0 (7,0-9,1)	ns
Zeitpunkt Tiefstwert in Tagen nach PBSZT	8,4 (7,6-9,1)	8,4 (6,6-10,2)	8,6 (8,1-9,0)	8,2 (7,0-9,4)	ns
Thrombozyten bei Entlassung in 1000 / μ l	74 (59-89)	64 (39-89)	93 (62-124)	66 (44-89)	ns

angegeben sind jeweils Mittelwert und Konfidenzintervall

* Signifikanzniveau im Kruskal-Wallis Test

ns= nicht signifikant

Im Zeitraum, in dem die Thrombozytenzahlen der Patienten im Bereich unter 20 000 Thrombozyten / μ l lagen und sie somit einem besonders erhöhten Blutungsrisiko ausgesetzt waren, unterschied sich die NHL-Gruppe signifikant von der Plasmozytom-Gruppe ($p=0,045$) und der Gruppe mit anderer Diagnose ($p=0,014$). Sonst fand sich kein signifikanter Unterschied. In der NHL-Gruppe dauerte die megakaryopoetische Rekonstitution im Mittel 14,8 Tage, während sie in den anderen beiden Gruppen bei 10,8 bzw. 11,7 Tagen lag (Tabelle 3.31).

Tabelle 3.31 megakaryopoetische Rekonstitution

	Gesamt	NHL	Plasmozytom	andere Diagnose
Thrombozyten < 20 000 / μ l in Tagen nach Transplantation	12,3 (11,2-13,5)	14,8 (12,1-17,5) #=0,045*,##=0,014*	10,8 (10,1-11,5)	11,7 (9,7-13,6)

angegeben sind jeweils Mittelwert und Konfidenzintervall

* Signifikanzniveau im Mann-Whitney U-Test,

=Signifikanz gegenüber Plasmozytom, ## = Signifikanz gegenüber andere Diagnose

3.4.5.1. Einfluss der transfundierten CD34⁺ Zellzahl auf die megakaryopoetische Rekonstitution

Bei Betrachtung des Zusammenhangs zwischen transfundierter CD34⁺ Zellzahl und der megakaryopoetischen Rekonstitution findet sich eine signifikante negative Korrelation ($r=-0,21$ $p=0,019$). Dieser Zusammenhang wird aus Abbildung 3.18 deutlicher.

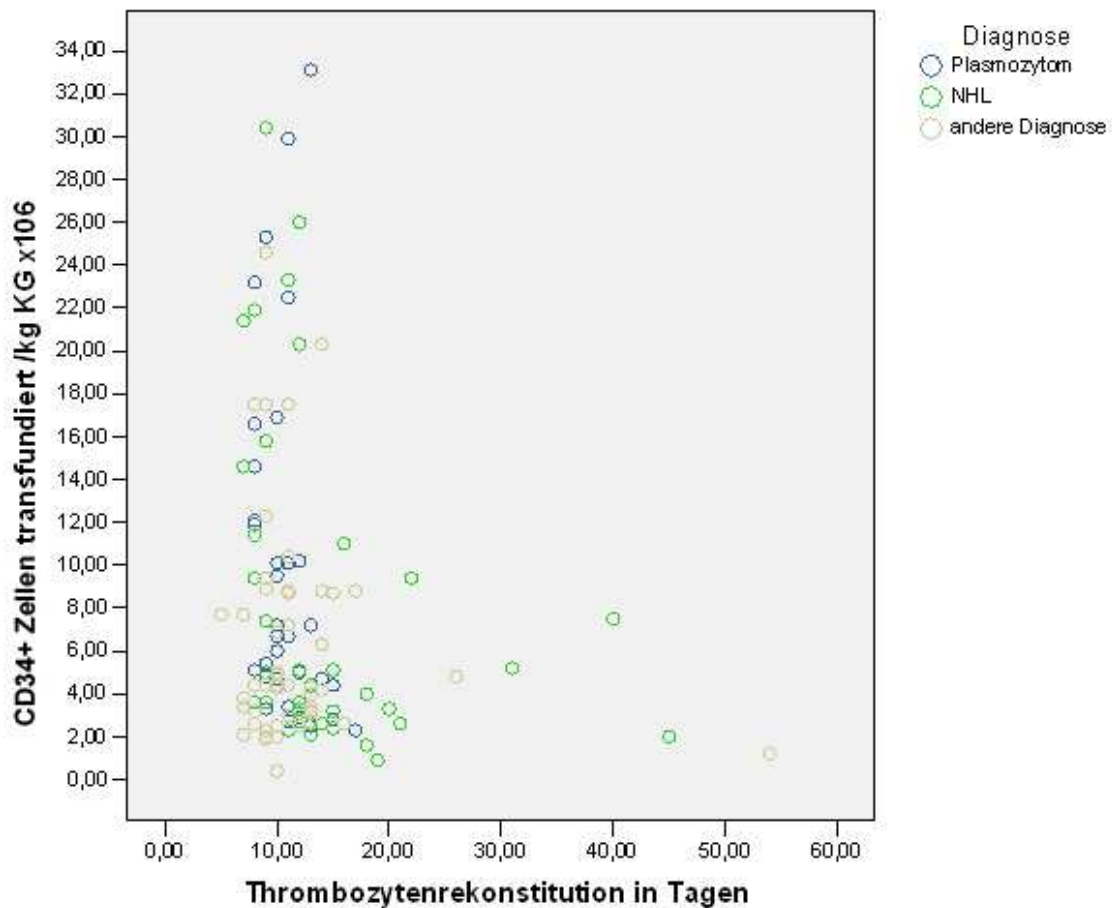


Abbildung 3.18 megakaryopoetische Rekonstitution in Abhängigkeit von der CD34⁺ Transfusionsdosis

Bei Patienten, die eine $CD34^+$ Zelldosis von 10×10^6 Zellen /kg KG erhalten hatten, lässt sich bezüglich der megakaryopoetischen Rekonstitution eine Dauer von höchstens 13 Tagen ermitteln. Bei lediglich zwei Patienten (2,5 %) dauerte es trotz der Verabreichung der oben genannten Zelldosis 14 bzw. 16 Tage (Abbildung 3.19).

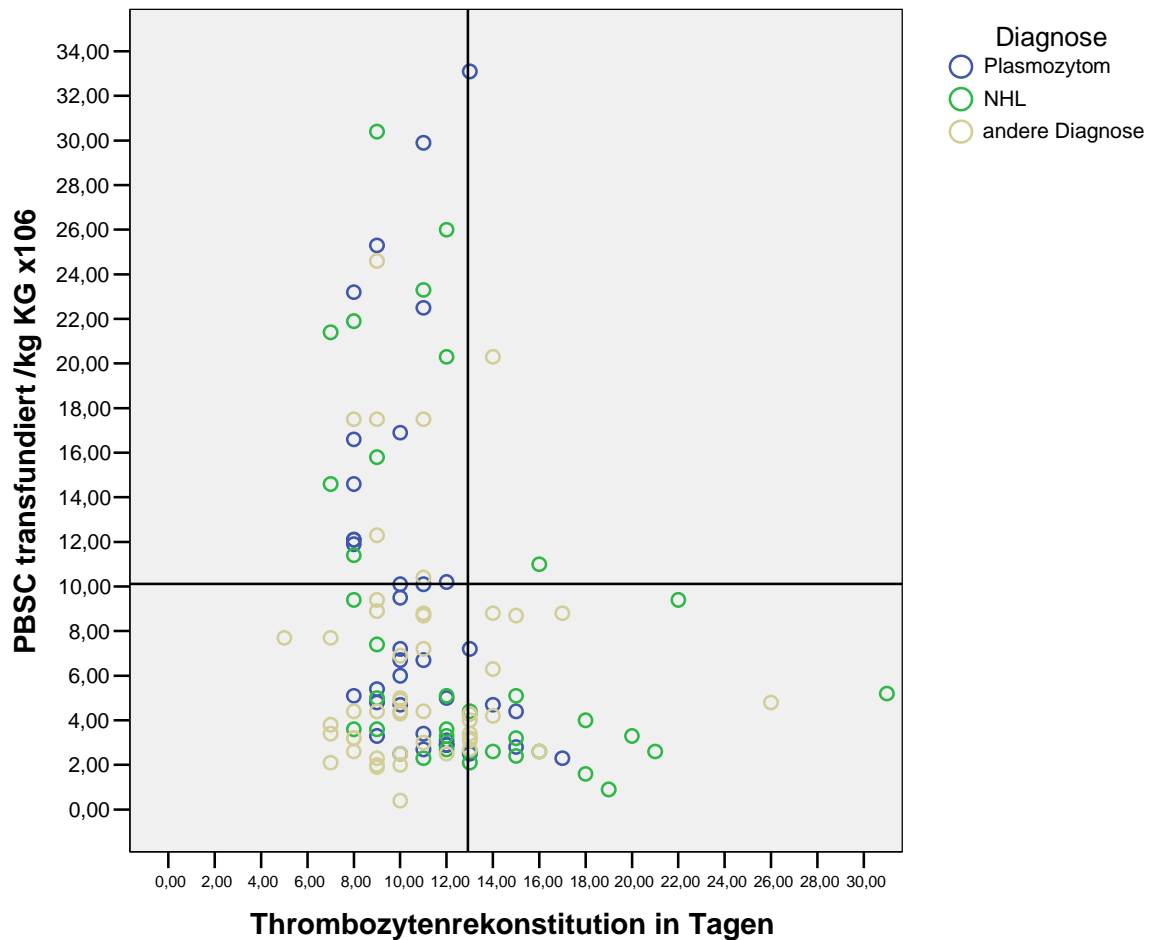


Abbildung 3.19 Grenzwertermittlung der megakaryopoetische Rekonstitution anhand der $CD34^+$ Transfusionsdosis

Bei einer Einteilung des gesamten Patientenkollektivs in Gruppen mit steigender $CD34^+$ Dosis, analog zu den vorangegangenen Kapiteln, zeigt sich bei $< 2,0 \times 10^6$ $CD34^+$ /kg KG Zelldosis eine Thrombozytenrekonstitutionsdauer von 22 Tagen, in der 2,0-5,0 Gruppe eine Dauer von 12,5 Tagen und schließlich in der $>5,0$ Gruppe eine Dauer von 11,3 Tagen (Tabelle 3.32). Der Unterschied der Rekonstitutionsdauer ist zwischen der 2,0-5,0 Gruppe und der $>5,0$ Gruppe signifikant ($p=0,011$). Damit zeigt sich eine verkürzte Rekonstitutionsdauer mit steigender $CD34^+$ Zelldosis. Dies ist auch im Kaplan–Meier Plot (Abbildung 3.20) bei einem signifikanten Log Rank Test ersichtlich.

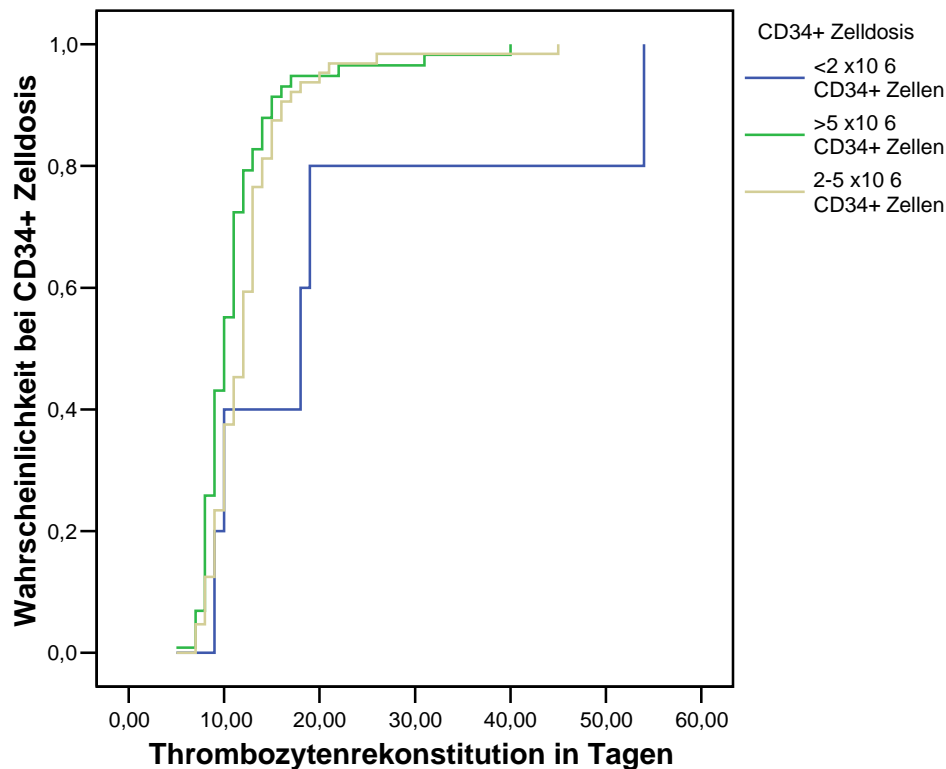
Tabelle 3.32 transfundierte CD34⁺ Zelldosis und Tage bis zur megakaryopoetischen Rekonstitution nach Gruppen und Diagnosen

transfundierte CD34 ⁺ Zellen x10 ⁶ /kg KG	Patienten	megakaryopoetischen Rekonstitution in Tagen nach HDChT*			
		Auswertungsfälle	Gesamt	NHL (n=38)	Plasmozytom (n=38)
< 2,0	5	22,0 (0,9-44,9)	18,5 (12,1-24,9)	13,3 (4,6-22,1)	24,3 (-39,9-88,2)
2,0-5,0	64	12,5 (11,2-13,9)	15,2 (11,4-19,1)	11,8 (10,7-13,0)	11,0 (9,6-12,4)
> 5,0	58	11,3 (9,9-12,8)	13,9 (9,2-18,6)	9,8 (9,1-10,5)	10,8 (9,3-12,2)

*angegeben sind jeweils Mittelwert und Konfidenzintervall

Zieht man zur Auswertung selektiv Patienten mit einer bestimmten Diagnose heran, wird deutlich, dass die Rückläufigkeit der Rekonstitutionsdauer mit steigender CD34⁺ Zelldosis nicht von der Art der Erkrankung abhängig ist. Im Falle der NHL-Gruppe liegt die Rekonstitutionsdauer in der < 2,0 Gruppe bei 18,5 Tagen, in der 2,0-5,0 Gruppe bei 15,2 Tagen und in der > 5,0 Gruppe bei 13,9 Tagen. Bei Patienten mit Plasmozytom findet sich eine megakaryopoetische Rekonstitutionsdauer von 13,3 Tagen in der < 2,0 Gruppe, von 11,8 Tagen in der 2,0-5,0 Gruppe und von 9,8 Tagen in der > 5,0 Gruppe. Der Unterschied zwischen der Dauer der Rekonstitution in der 2,0-5,0 Gruppe und der > 5,0 Gruppe ist mit einem p-Wert von 0,004 signifikant. In der Gruppe der Patienten mit anderer Diagnose lag die megakaryopoetischen Rekonstitutionsdauer bei einer CD34⁺ Zelldosis von < 2,0 x10⁶ CD34⁺ Zellen /kg KG bei 24,3 Tagen, bei 2,0-5,0 x10⁶ CD34⁺ Zellen /kg KG bei 11,0 Tagen und bei > 5,0 x10⁶ CD34⁺ Zellen /kg KG bei 10,8 Tagen.

Insgesamt weisen die Patienten mit der Diagnose Plasmozytom im Vergleich zu den NHL-Patienten eine hoch signifikant kürzere Rekonstitutionsdauer auf (p=0,002).



Log-Rank Test $p=0,0152$

Abbildung 3.20 Wahrscheinlichkeit des Erreichens der megakaryopoetischen Rekonstitution in Abhängigkeit zur transplantierten CD34⁺ Zelldosis zu einem bestimmten Zeitpunkt

3.4.5.2. Einfluss der transfundierten CFU-GM auf die megakaryopoetische Rekonstitution

Zwischen der Rekonstitutionsdauer der Megakaryopoese und der transfundierten CFU-GM Dosis /kg KG zeigte sich eine negative Korrelation von $r=-0,24$ mit einem Signifikanz Niveau von $p=0,008$. Dieses Resultat zeigt, dass bei einer höheren CFU-GM Dosis die Zeit bis zur Rekonstitution der Plättchenzahlen abnimmt. Aus diesem Grund folgte eine Betrachtung des Gesamtkollektivs mit einer Einteilung in 3 Gruppen nach steigender CFU-GM Dosis analog zu den vorher durchgeführten Gruppierungen. Dabei lag die mittlere Thrombozyten Rekonstitutionsdauer in der $< 4,0 \times 10^5$ CFU-GM /kg KG Gruppe bei 13,5 Tagen, in der $4,0-10,0 \times 10^5$ CFU-GM /kg KG Gruppe bei 11,5 Tagen und in der $> 10,0 \times 10^5$ CFU-GM /kg KG Gruppe bei 10,3 Tagen (Tabelle 3.33). Ein signifikanter Unterschied ergab sich zwischen der $< 4,0 \times 10^5$ CFU-GM /kg KG Gruppe und der $4,0-10,0 \times 10^5$ CFU-GM /kg KG Gruppe ($p=0,041$), ebenso wie zwischen der $< 4,0 \times 10^5$ CFU-GM /kg KG und der $> 10,0 \times 10^5$ CFU-GM /kg KG Gruppe ($p=0,025$).

Unter selektiver Betrachtung der NHL-Patienten mit oben beschriebener Gruppeneinteilung lag die Rekonstitutionsdauer in der $< 4,0 \times 10^5$ CFU-GM /kg KG Gruppe bei 17,3 Tagen, in der $4,0-10,0 \times 10^5$ CFU-GM /kg KG Gruppe bei 15,1 Tagen und in der $> 10,0 \times 10^5$ CFU-GM /kg KG Gruppe bei 9,9 Tagen (Tabelle 3.33). Dabei ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen der $< 4,0 \times 10^5$ CFU-GM /kg KG Gruppe und der $> 10,0 \times 10^5$ CFU-GM /kg KG Gruppe ($p=0,003$) und zwischen der $4,0-10,0 \times 10^5$ CFU-GM /kg KG Gruppe und der $> 10,0 \times 10^5$ Gruppe $\times 10^5$ CFU-GM /kg KG ($p=0,043$).

Bei der Einteilung der Patienten mit Plasmozytom in die gleichen CFU-GM Gruppen liegt die mittlere Rekonstitutionsdauer in der $< 4,0 \times 10^5$ CFU-GM /kg KG Gruppe bei 11,7 Tagen, in der $4,0-10,0 \times 10^5$ CFU-GM /kg KG Gruppe bei 9,9 Tagen und in der $> 10,0 \times 10^5$ CFU-GM /kg KG Gruppe bei 10,4 Tagen (Tabelle 3.33). Dabei wiesen die Gruppe $< 4,0 \times 10^5$ CFU-GM /kg KG und $4,0-10,0 \times 10^5$ CFU-GM /kg KG einen signifikanten Unterschied auf ($p=0,008$).

Im Teilkollektiv der Patienten mit anderer Diagnose ergab die Auswertung der Rekonstitutionsdauer in der $< 4,0 \times 10^5$ CFU-GM /kg KG Gruppe einen Mittelwert von 12,2 Tagen, in der $4,0-10,0 \times 10^5$ CFU-GM /kg KG Gruppe einen Mittelwert von 10,8 Tagen und in der $> 10,0 \times 10^5$ CFU-GM /kg KG Gruppe einen Mittelwert von 11,5 Tagen.

Somit kann festgehalten werden, dass gerade bei Betrachtung des Gesamtkollektivs bei steigender transfundierter CFU-GM Dosis die Thrombozytenrekonstitutionsdauer abnimmt. Bei Patienten mit Plasmozytom erfolgte die Rekonstitution durchschnittlich am schnellsten. Eine Ausnahme bildet jeweils die Gruppe mit mehr als $10,0 \times 10^5$ CFU-GM /kg KG bei Plasmozytom-Patienten und in der Gruppe mit „anderer Diagnose“. Hier stieg die Rekonstitutionsdauer im Mittel leicht an.

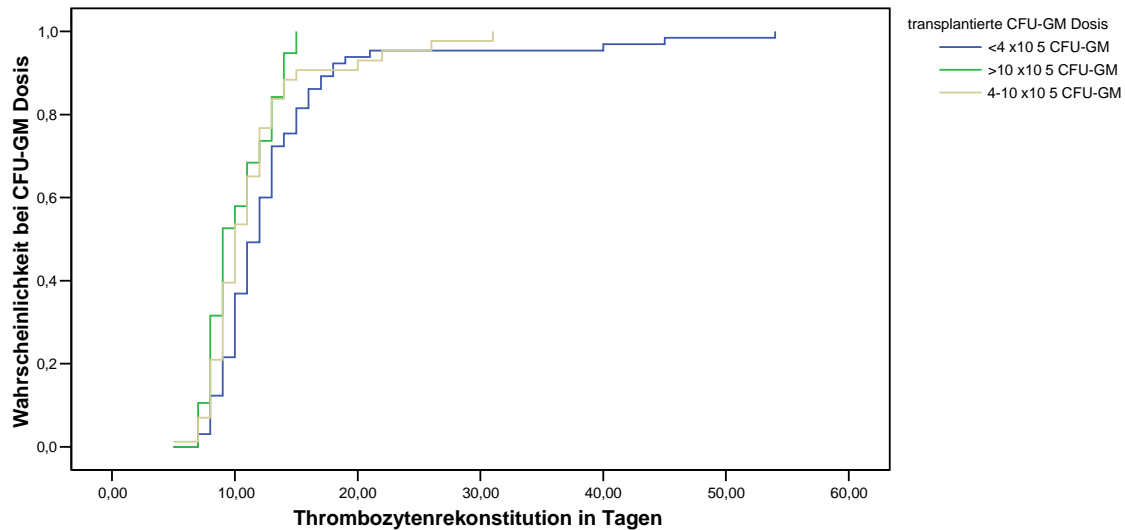
Tabelle 3.33 transfundierte CFU-GM Dosis und Tage bis zur megakaryopoetischen Rekonstitution nach Gruppen und Diagnosen

transfundierte CFU-GM $\times 10^5$ /kg KG	Auswertungsfälle	megakaryopoetischen Rekonstitution in Tagen nach HDChT*			
		Anzahl	Gesamt	NHL (n=38)	Plasmozytom (n=38)
<4,0	65	13,5 (11,5-15,5)	17,3 (12,4-22,2)	11,7 (10,6-12,8)	12,2 (9,1-15,3)
4,0-10,0	43	11,5 (10,0-13,0)	15,1 (10,0-20,2)	9,9 (8,7-11,0)	10,8 (8,7-13,0)
>10,0	19	10,3 (9,0-11,5)	9,9 (7,9-11,9)	10,4 (8,2-12,6)	11,5 (-20,3-43,3)

*angegeben sind jeweils Mittelwert und Konfidenzintervall

Wie auch schon im Abschnitt zum Einfluss der transplantierten CFU-GM Dosis auf die Leukozyten Rekonstitution, zeigt sich der Grenzwert von $4,0 \times 10^5$ CFU-GM /kg KG auch im Bezug auf die Thrombozyten Rekonstitution als sinnvoll. In 121 von 127 Fällen fielen die Thrombozytenwerte der Patienten nach höchsten 15 Tagen nicht mehr unter 20 000 Thrombozyten / μ l, wenn ihnen mehr als $4,0 \times 10^5$ CFU-GM /kg KG verabreicht wurden.

Die folgende Abbildung 3.21 stellt abschließend die Wahrscheinlichkeit dar, zu einem bestimmten Zeitpunkt die Thrombozytenwerte von $> 20\ 000$ / μ l wieder erreicht zu haben.



Log-Rank Test $p=0,034$

Abbildung 3.21 Wahrscheinlichkeit des Erreichens der megakaryopoetischen Rekonstitution in Abhängigkeit zur transplantierten CFU-GM Zelldosis zu einem bestimmten Zeitpunkt

3.4.5.3. Einfluss der transfundierten BFU/CFU-E auf die megakaryopoetische Rekonstitution

Zwischen der Rekonstitutionsdauer der Megakaryopoese und der transfundierten BFU/CFU-E Dosis /kg KG fand sich eine negative Korrelation von $r=-0,29$ mit einem Signifikanz Niveau von $p=0,001$. Dieses Resultat zeigt, dass bei einer höheren BFU/CFU-E Dosis die Zeit bis zur Rekonstitution der Plättchenzahlen abnimmt. Dieser Zusammenhang legte eine Betrachtung des Gesamtkollektivs mit einer Einteilung in 3 Gruppen nach steigender BFU/CFU-E Dosis analog den vorher durchgeführten Gruppierungen nahe. Dabei lag die mittlere Thrombozyten Rekonstitutionsdauer in der $<4,0 \times 10^5$ BFU/CFU-E /kg KG Gruppe bei 14,7 Tagen, in der $4,0-10,0 \times 10^5$ BFU/CFU-E /kg KG Gruppe bei 11,9 Tagen und in der $>10,0 \times 10^5$ BFU/CFU-E /kg KG Gruppe bei 11,1 Tagen (Tabelle 3.34). Der Unterschied war mit einem P-Wert von 0,001 im Kruskal-Wallis Test statistisch signifikant.

Unter selektiver Betrachtung der NHL-Patienten mit oben beschriebener Gruppeneinteilung lag die Rekonstitutionsdauer in der $<4,0 \times 10^5$ BFU/CFU-E /kg KG Gruppe bei 15,3 Tagen, in der $4,0-10,0 \times 10^5$ BFU/CFU-E /kg KG Gruppe bei 15,6 Tagen und in der $>10,0 \times 10^5$ BFU/CFU-E /kg KG Gruppe bei 13,6 Tagen (Tabelle 3.34).

Bei der Einteilung der Patienten mit Plasmozytom in dieselben BFU/CFU-E Gruppen liegt die mittlere Rekonstitutionsdauer in der $<4,0 \times 10^5$ BFU/CFU-E /kg KG Gruppe bei 12,0 Tagen, in der $4,0-10,0 \times 10^5$ BFU/CFU-E /kg KG Gruppe bei 11,3 Tagen und in der $>10,0 \times 10^5$ BFU/CFU-E /kg KG Gruppe bei 9,7 Tagen (Tabelle 3.34). Dabei wiesen die Gruppe einen signifikanten Unterschied auf ($p=0,039$).

Im Teilkollektiv der Patienten mit „anderer Diagnose“ ergab die Auswertung der Rekonstitutionsdauer in der $<4,0 \times 10^5$ BFU/CFU-E /kg KG Gruppe einen Mittelwert von 15,8 Tagen, in der $4,0-10,0 \times 10^5$ BFU/CFU-E /kg KG Gruppe einen Mittelwert von 10,7 Tagen und in der $>10,0 \times 10^5$ BFU/CFU-E /kg KG Gruppe einen Mittelwert von 9,3 Tagen.

Somit kann festgehalten werden, dass bei Betrachtung des Gesamtkollektivs bei steigender transfundierter BFU/CFU-E Dosis die Thrombozytenrekonstitutionsdauer signifikant abnimmt. Damit stellt die Höhe der

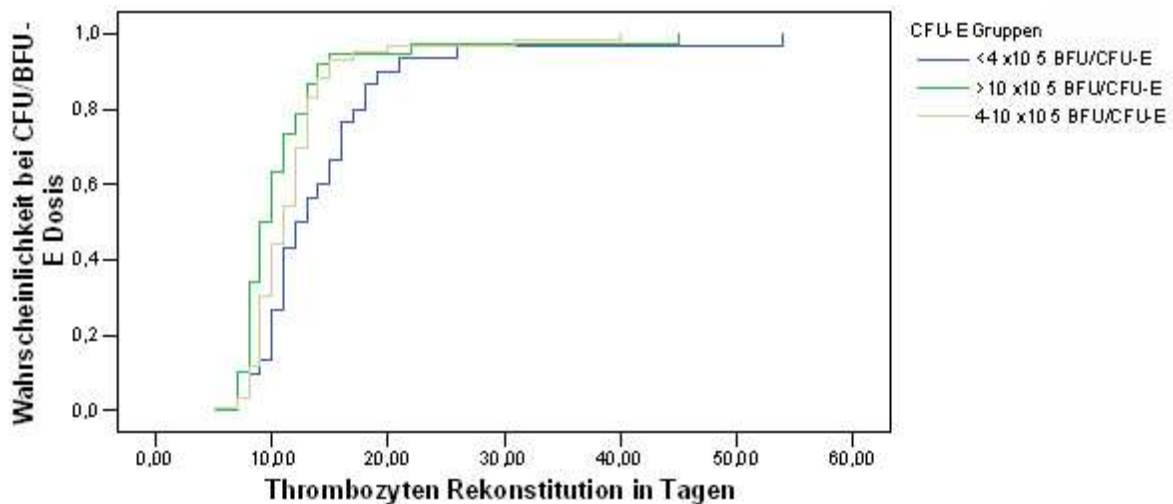
BFU/CFU-E einen prädiktiven Faktor für die Rekonstitution der Megakaryopoese dar. Eingeteilt nach steigender BFU/CFU-E Dosis erfolgte die Rekonstitution bei Patienten mit Plasmozytom durchschnittlich schneller als in der NHL-Gruppe. In der NHL Gruppe reduziert sich die Rekonstitutionsdauer erst ab $10,0 \times 10^5$ BFU/CFU-E /kg KG.

Tabelle 3.34 transfundierte BFU/CFU-E Dosis und Tage bis zur megakaryopoetischen Rekonstitution nach Gruppen und Diagnosen

transfundierte BFU/CFU-E $\times 10^5$ /kg KG	Auswertungsfälle Anzahl	megakaryopoetischen Rekonstitution in Tagen nach HDChT*			
		Gesamt	NHL (n=38)	Plasmozytom (n=38)	Andere Diagnose (n=51)
<4,0	30	14,7 (11,5-17,9)	15,3 (12,7-17,8)	12,0 (9,2-14,8)	15,8 (7,6-24,1)
4,0-10,0	59	11,9 (10,6-13,3)	15,6 (9,8-21,4)	11,3 (10,3-12,2)	10,7 (9,7-11,7)
>10,0	38	11,1 (9,0-13,2)	13,6 (8,0-19,3)	9,7 (8,7-10,8)	9,3 (7,7-11,0)

*angegeben sind jeweils Mittelwert und Konfidenzintervall

Die folgende Abbildung 3.22 verdeutlicht den Zusammenhang zwischen BFU/CFU-E Dosis und der Wahrscheinlichkeit die megakaryopoetische Rekonstitution in einem bestimmten Zeitraum erfolgreich abzuschließen. Besonders im Intervall von Tag 8 bis Tag 15 nach der Stammzelltransplantation resultiert aus einer höheren BFU/CFU-E Dosis eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit stabile Thrombozytenwerte über $20\ 000/\mu\text{l}$ zu erreichen, wie aus Abbildung 3.22 ersichtlich wird (Log Rank Test $p=0,0075$).



Log-Rank Test $p=0,0075$

Abbildung 3.22 Wahrscheinlichkeit des Erreichens der megakaryopoetischen Rekonstitution in Abhängigkeit zur transplantierten BFU/CFU-E Zelldosis zu einem bestimmten Zeitpunkt

3.4.6. Infektionen und Supportivtherapie

3.4.6.1. Verbrauch an Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten

Betrachtet man das Gesamtkollektiv und die NHL-Gruppe im Hinblick auf die Anzahl der transfundierten Erythrozytenkonzentrate (EK), so wurden im Durchschnitt 4,4 EKs den Patienten verabreicht. Der Zeitpunkt, an dem die Patienten substitutionspflichtig wurden, lag im Mittel bei 4,0 Tagen. In der Plasmozytom-Gruppe benötigten die Patienten durchschnittlich 2,6 EKs und damit signifikant weniger als die anderen Diagnosegruppen. Bei den Patienten, die ein EK benötigten, wurde das erste an Tag 5 nach PBSZT gegeben.

Bezüglich der transfundierten Thrombozytenkonzentrate (TK) wurden in der Gesamt-Gruppe im Mittel 5,1 verabreicht, in der NHL-Gruppe 7,3, in der Plasmozytom-Gruppe 1,9 und in der Gruppe mit „anderer Diagnose“ 4,7. Damit wurden signifikant weniger TKs bei Plasmozytom-Patienten benötigt als in den übrigen Gruppen. Der Zeitpunkt, an dem die Patienten erstmals substitutionspflichtig wurden, lag im Gesamtkollektiv am 4. Tag, in der NHL-Gruppe ebenfalls am 4. Tag, in der Plasmozytom-Gruppe am 7. Tag und der Gruppe „andere Diagnose“ am 5. Tag.

Zusammenfassend wird daraus ersichtlich, dass Patienten mit der Diagnose Plasmozytom durchschnittlich signifikant weniger EKs und TKs benötigten und diese erst zu einem späteren Zeitpunkt (Tabelle 3.35).

Tabelle 3.35 Verbrauch von Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten während der HDChT

	Gesamt	NHL	Plasmozytom	Andere Diagnose	P*
Anzahl der Erythrozytenkonzentrate	4,4 (3,5-5,2)	5,2 (3,4-7,0)	2,6 (1,8-3,3)	4,5 (3,4-5,6)	0,000
Tag der erstmaligen Substitutionspflicht in Tagen nach der PBSZT	4,0 (3,1-4,9)	3,9 (2,5-5,2)	4,8 (2,3-7,3)	3,6 (2,2-5,0)	ns
Anzahl der Thrombozytenkonzentrate	5,1 (3,8-6,4)	7,3 (4,4-10,2)	1,9 (1,5-2,4)	4,7 (3,4-6,0)	0,000
Tag der erstmaligen Substitutionspflicht in Tagen nach der PBSZT	4,9 (4,4-5,3)	3,8 (3,2-4,3)	6,7 (6,1-7,3)	4,9 (4,2-5,6)	0,000

Angegeben sind jeweils Mittelwert und Konfidenzintervall

* Signifikanzniveau im Kruskal-Wallis Test

ns= nicht signifikant

Der Zusammenhang zwischen transfundierten EKs, der CD34⁺ Zelldosis und der Erkrankung wird aus Abbildung 3.23 ersichtlich. Ab einer CD34⁺ Zelldosis von 10×10^6 CD34⁺ Zellen /kg KG kann man davon ausgehen, dass der Patient in den Tagen nach PBSZT nicht mehr als 6 EKs benötigt.

Hatten die Patienten weniger als $2,0 \times 10^6$ CD34⁺ Zellen /kg KG bei der Transplantation erhalten, so lag ihr EK Bedarf durchschnittlich bei 2,8. Erhielten sie eine höhere CD34⁺ Zelldosis, lag der Bedarf leicht darüber bei 3,2 bzw. 3,4 (Tabelle 3.36). Damit ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Höhe der CD34⁺ Zelldosis und dem EK Bedarf.

Tabelle 3.36 Zusammenhang zwischen transfundierter CD34⁺ Zelldosis in Gruppen und der Menge an verabreichten EK und TK

transfundierte CD34 ⁺ Zelldosis x10 ⁶ Zellen /kg KG	Anzahl EK*	Anzahl TK*
< 2,0	2,8 (-1,0-6,6)	7,6 (-3,4-18,6)
2,0-5,0	3,2 (2,4-4,1)	3,7 (2,9-4,5)
> 5,0	3,4 (2,2-4,4)	4,2 (2,5-5,9)
P*	ns	ns

angegeben sind Mittelwert und Konfidenzintervall

* Signifikanz im Kruskal-Wallis Test ns= nicht signifikant

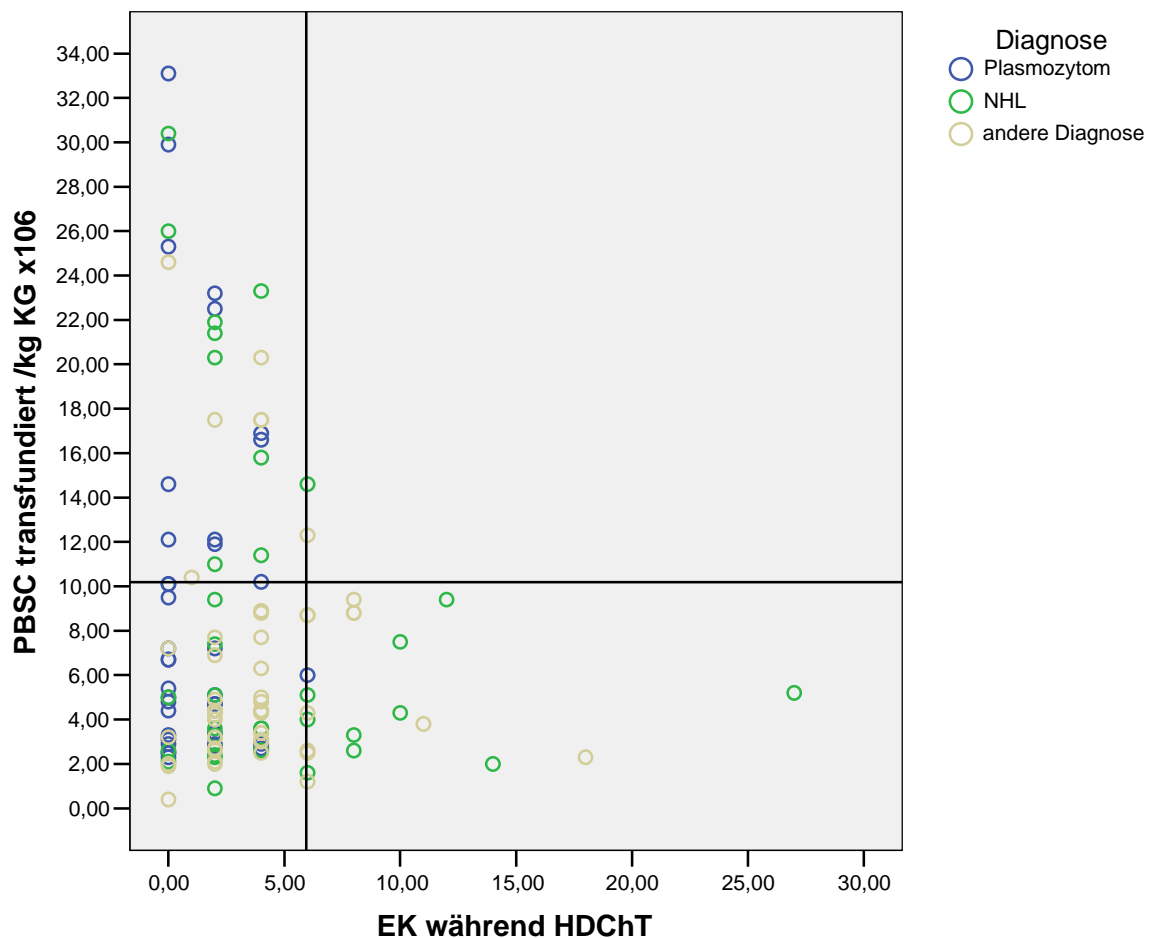


Abbildung 3.23 Zusammenhang zwischen transfundierter CD34⁺ Zelldosis, EK Bedarf und Erkrankung

In der Analyse des TK Bedarfs im Bezug zu den CD34⁺ Gruppen ergab sich in der < 2,0 x10⁶ CD34⁺ Zellen /kg KG Gruppe eine TK Anzahl von 7,6, in der 2,0-5,0 x10⁶ CD34⁺ Zellen /kg KG Gruppe von 3,7 und in der > 5,0 x10⁶ CD34⁺ Zellen /kg KG Gruppe von 4,2 (Tabelle 3.36). Damit zeigt sich eine nicht signifikante Abnahme des TK Bedarfs ab einem Wert von 2,0 x10⁶ /kg KG transplantierten CD34⁺ Zellen. Eine weitere Steigerung der CD34⁺ Zelldosis scheint keinen direkten Einfluss auf den TK Bedarf zu haben.

Erst bei der Betrachtung des Zusammenhangs zwischen transplantierten CD34⁺ Zellen ab einem Wert jenseits der 10 x10⁶ /kg KG Grenze wird deutlich, dass dabei nicht mehr als 5 TKs nötig waren (Abbildung 3.24).

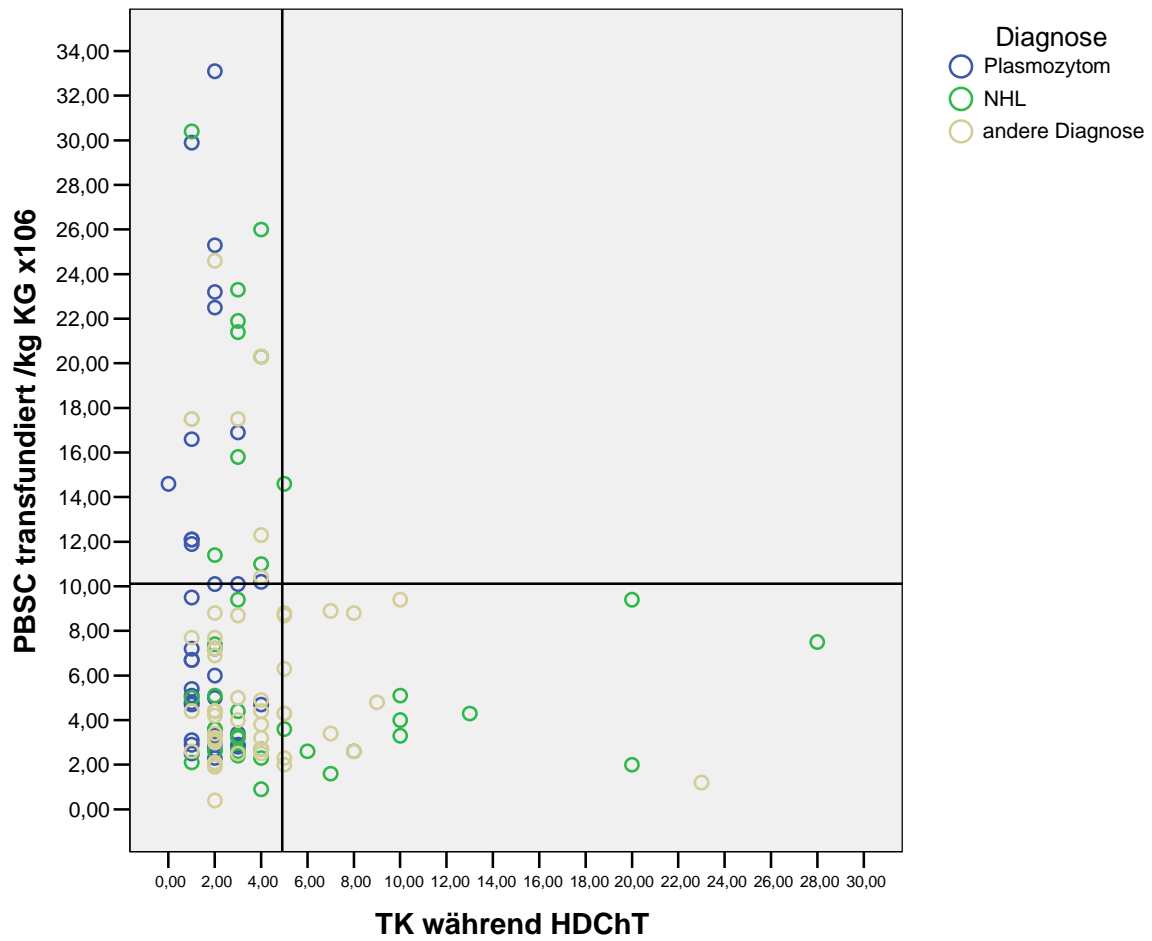
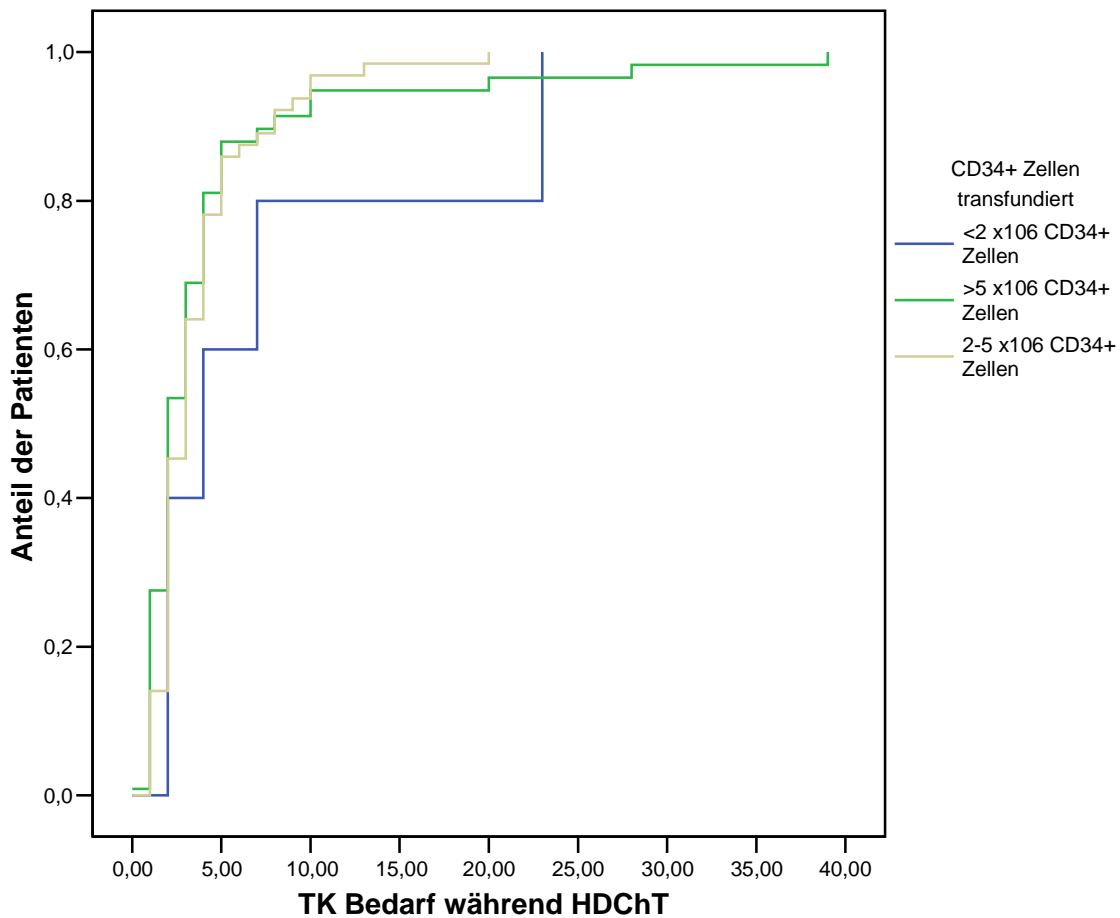


Abbildung 3.24 Zusammenhang zwischen transfundierter CD34⁺ Zellzahl und TK Bedarf

Abbildung 3.25 zeigt, dass nur circa 60 % der Patienten, die eine niedrige CD34⁺ Zelldosis von $< 2,0 \times 10^6$ /kg KG bekamen, mit 5 TKs ausreichend substituiert waren, während bei höherer Zelldosis ($> 2,0 \times 10^6$ Zellen) circa 85 % ausreichend versorgt waren.



Log-Rank Test $p=0,4838$

Abbildung 3.25 Anteil der Patienten, die mit einer bestimmten TK Anzahl ausreichend substituiert waren, nach verabreichter CD34⁺ Zelldosis

Bei der Betrachtung des Thrombozytenkonzentratverbrauchs in Abhängigkeit von der transfundierten BFU/CFU-E Dosis ergab sich ein signifikanter Unterschied ($p=0,006$) im Kruskal-Wallis Test zwischen Patienten, die mehr als $4,0 \times 10^5$ BFU/CFU-E /kg KG erhalten hatten und Patienten die eine geringere Dosis verabreicht bekamen (Tabelle 3.37). Im Durchschnitt lag der TK Verbrauch bei der höheren Dosis bei 3,8 TKs im Vergleich zu 4,9 TKs bei niedriger Dosis. Somit wurde durch Verabreichung der höheren Dosis durchschnittlich 1 TK eingespart. Allerdings bewirkte eine weitere Erhöhung der BFU/CFU-E Dosis über $10,0 \times 10^5$ /kg KG keine zusätzliche Verringerung des TK Bedarfs.

Tabelle 3.37 Zusammenhang zwischen transfundierter BFU/CFU-E Zelldosis in Gruppen und der Menge an verabreichten TK

transfundierte BFU/CFU-E Zelldosis $\times 10^5$ Zellen /kg KG	Anzahl TK*
< 4,0	4,9 (3,3-6,4)
4,0-10,0	3,8 (2,3-5,4)
> 10,0	3,8 (2,3-5,3)

* angegeben sind Mittelwert und Konfidenzintervall

3.4.6.2. Auftreten von Fieber und Infektionen

Durch den Hochdosis-Chemotherapie-induzierten myelosuppressiven Effekt und den Abfall der Leukozytenzahlen sind die Patienten äußerst anfällig für Infektionen. Trotz antibiotischer Prophylaxe kann es so zu leichten, aber auch schweren Infektionen kommen. Nicht jede Fieberepisode ist allerdings gleichzusetzen mit einer Infektion. So kann sich Fieber auch ohne Erregernachweis als Fieber unbekannter Genese oder im Zuge eines Engraftmentsyndroms manifestieren. Trotzdem stellt das Fieber aufgrund seiner Belastung für den Organismus eine vermeidenswerte Komplikation dar.

Im ausgewerteten Kollektiv zeigte sich, dass bei 101 (73,7 %) Patienten eine Episode mit Fieber (Temperatur > 38,5 °C) auftrat. In den Diagnosegruppen trat in 23 (60,5 %) Fällen der Plasmozytom-Gruppe Fieber auf und damit signifikant seltener als in der NHL-Gruppe mit 32 (84,2 %) Fällen und in der Gruppe mit anderer Diagnose mit 46 (90,2 %) Fällen. Im Mittel trat diese Fieberphase 4,5 Tage nach erfolgter Stammzelltransplantation auf und war damit in der Gruppe „andere Diagnose“ signifikant früher (Tabelle 3.38).

Im Verlauf des Serumspiegels des C-reaktiven Proteins (CRP) kann man die auftretenden Infektionen nachvollziehen. Die Patienten begannen die Hochdosis-Chemotherapie im Mittel mit normalem oder leicht erhöhtem CRP-Spiegel. Ab 5 mg/dl liegt, wie in Kapitel 2.3.9. beschrieben, mit hoher Wahrscheinlichkeit eine bakterielle Infektion vor [2, 86]. Im Verlauf der Therapie überstieg der CRP-Wert in 112 Fällen diesen Wert und befand sich für durchschnittlich 9,2 Tage darüber. Dabei wurde im Mittel ein maximaler CRP-Spiegel von 17,7 mg/dl erreicht. Bei Plasmozytom-Patienten war die Phase der CRP-Erhöhung signifikant kürzer und es wurden signifikant niedrigere Maximalwerte beobachtet. Zum Zeitpunkt der Entlassung betrug der CRP-Spiegel im Mittel noch 3,3 mg/dl und war wiederum mit 1,3 mg/dl bei Plasmozytom-Patienten niedriger als in den übrigen Diagnosegruppen.

Tabelle 3.38 Fieber und CRP-Verlauf während der HDChT

	Gesamt	NHL	Plasmozytom	andere Diagnose	P*
Fieber > 38,5°C	101	32	23	46	0,008
Anteil der Patienten (in %)	(73,7%)	(84,2%)	(60,5%)	(90,2%)	
Auftreten des Fiebers in Tagen nach der PBSZT	4,5 (3,8-5,2)	4,4 (3,3-5,5)	6,3 (4,9-7,6)	3,6 (2,5-4,8)	0,001
Dauer des Fiebers in Tagen	6,1 (5,2-7,0)	7,4 (5,1-9,8)	4,6 (3,6-5,6)	5,9 (4,7-7,1)	ns
CRP bei Aufnahme in mg/dl	0,9	0,7	< 0,5	1,4	0,048
CRP > 5 mg/dl in Tagen	9,2 (7,6-10,8)	11,3 (7,6-15,0)	5,4 (4,0-6,8)	9,6 (7,3-11,9)	0,004
Höchster CRP-Wert in mg/dl	17,7 (16,0-19,3)	20,6 (17,2-24,0)	15,1 (11,8-18,4)	16,9 (14,7-19,1)	0,003
CRP bei Entlassung in mg/dl	3,3 (2,3-4,4)	3,5 (1,5-5,5)	1,3 (0,5-2,2)	4,2 (2,5-6,0)	0,000

angegeben sind jeweils Mittelwert und Konfidenzintervall

* Signifikanzniveau im Kruskal-Wallis Test

ns= nicht signifikant

3.4.6.2.1. Analysen zum Auftreten von Fieber

Betrachtet man den Zusammenhang zwischen transfundierter CD34⁺ Zelldosis und der Fieberhäufigkeit, so stellt man fest, dass bei einer CD34⁺ Zelldosis unter $2,0 \times 10^6$ CD34⁺ Zellen /kg KG in 100 % der Fälle Fieber auftrat. Wohingegen bei höheren Zelldosen die Häufigkeit bei nur 84 % bzw. 86 % lag. Gleichzeitig war die Dauer des Fiebers mit steigender CD34⁺ Dosis ebenfalls rückläufig. Unterhalb von $2,0 \times 10^6$ CD34⁺ Zellen /kg KG wurde eine Fieberdauer von 7,6 Tage beobachtet, im Bereich von $2,0-5,0 \times 10^6$ CD34⁺ Zellen /kg KG lag die Fieberdauer im Mittel bei etwas über 6 Tagen, ähnlich wie in der $> 5,0 \times 10^6$ CD34⁺ Zellen /kg KG Gruppe. Diese Unterschiede sind im Vergleich der Gruppen untereinander nicht signifikant. Im Bereich über 8×10^6 CD34⁺ Zellen /kg KG beträgt die Dauer des Fiebers im Durchschnitt nur 5 Tage bzw. bei über 12×10^6 CD34⁺ Zellen /kg KG etwas über 4 Tage.

Die Fieberdauer nach CD34⁺ Zelldosisgruppen sortiert, ist in Tabelle 3.39 dargestellt.

Tabelle 3.39 Zusammenhang zwischen transfundierter CD34⁺ Zelldosis in Gruppen und Häufigkeit und Dauer des Fiebers

transfundierte CD34 ⁺ Zelldosis x10 ⁶ Zellen /kg KG	Fieberhäufigkeit	Dauer des Fiebers*
< 2,0	5 (100%)	7,6 (1,2-14,0)
2,0-5,0	54 (84%)	6,3 (4,9-7,7)
> 5,0	50 (86%)	6,0 (4,6-7,4)

* angegeben sind Mittelwert und Konfidenzintervall

Tabelle 3.40 zeigt das Verhalten der Fieberdauer bezüglich der Grunderkrankung und der CD34⁺ Zelldosis. Es ist erkennbar, dass ab einem Wert von mehr als $2,0 \times 10^6$ CD34⁺ Zellen /kg KG die Fieberdauer auch in den Diagnosegruppen rückläufig war. Jedoch schwanken die Werte im Bereich darüber, sodass in diesem Bereich keine verlässliche Aussage über die Abhängigkeit zur CD34⁺ Zelldosis möglich war.

Tabelle 3.40 transfundierte CD34⁺ Zelldosis und Dauer des Fiebers in Tagen nach CD34⁺ Gruppen und Diagnosen sortiert

transfundierte CD34 ⁺ Zellen x10 ⁶ /kg KG	Dauer des Fiebers*		
	NHL (n=38)	Plasmozytom (n=38)	Andere Diagnose (n=51)
< 2,0	12,0 (6,5-15,4)	-	5,0 (2,1-20,1)
2,0-5,0	7,1 (3,8-10,3)	4,9 (3,0-6,8)	2,9 (1,2-4,6)
> 5,0	8,1 (4,2-12,0)	4,8 (3,2-6,5)	4,3 (2,9-5,7)

*angegeben sind jeweils Mittelwert und Konfidenzintervall

Ein möglicher prädiktiver Parameter und Grenzwert für die Dauer von Fieberepisoden stellen 10×10^6 transfundierte CD34⁺ Zellen / kg KG dar. Erhielten die Patienten des Kollektivs mindestens diese Dosis, trat kein Fieber auf, das länger als 9 Tage dauerte (Abbildung 3.26). Bezüglich der unteren Grenze ist eine Zelldosis von mehr als $2,0 \times 10^6$ CD34⁺ Zellen /kg KG zu empfehlen, da hierbei die kürzesten Fieberepisoden beobachtet wurden.

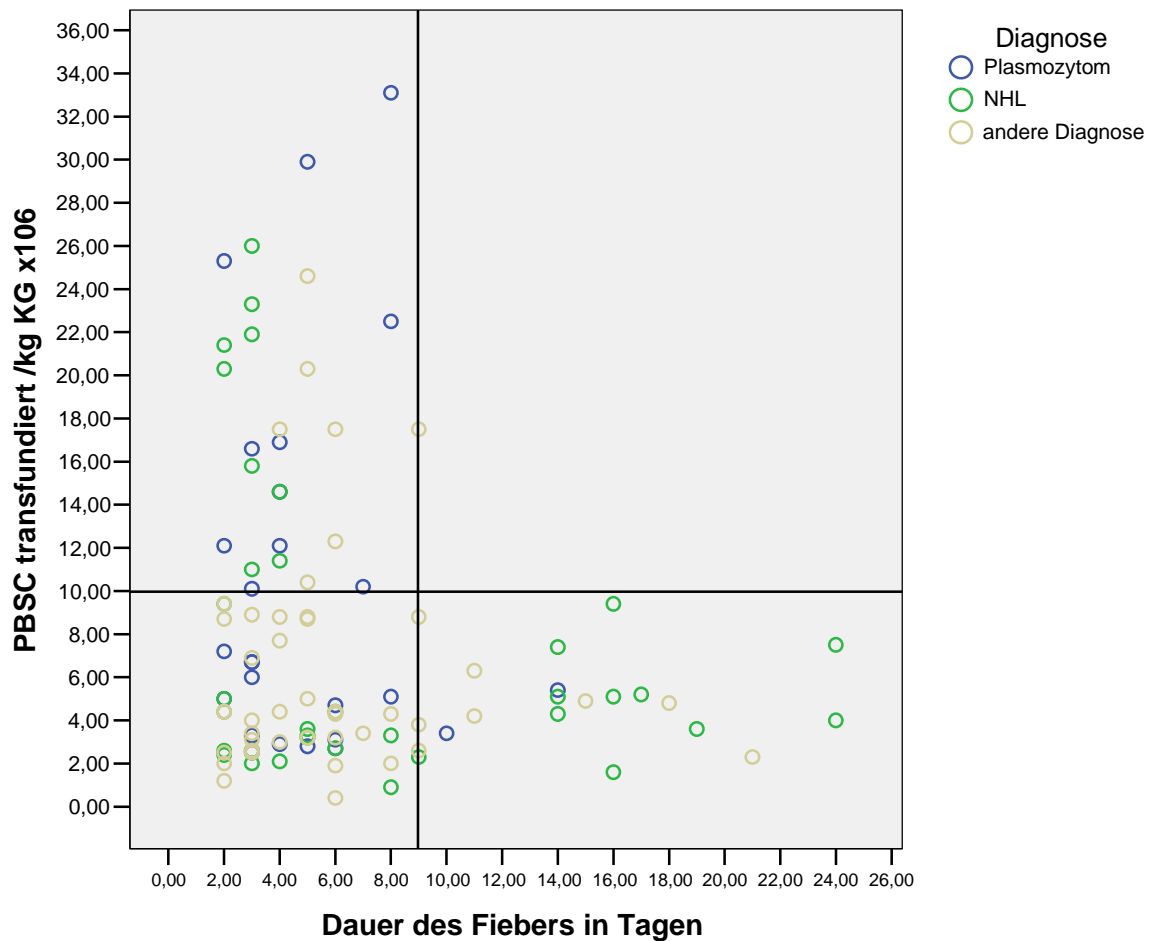


Abbildung 3.26 Korrelation der transfundierten $CD34^+$ Zellen mit der Dauer des Fiebers

3.4.6.2.2. Analysen zur Erhöhung des CRP-Wertes > 5mg/dl

Als Hinweis auf eine vorhandene Infektion kann der CRP-Wert herangezogen werden. Bei über 80 % der Patienten war ein Anstieg des CRP-Wertes > 5 mg/dl mit einer Dauer von durchschnittlich 8,6 Tage festzustellen. Mit steigender transfundierter $CD34^+$ Zelldosis verkürzte sich die Dauer der CRP-Erhöhung > 5mg/dl (Tabelle 3.41). Diese Phase dauerte bei Patienten, die eine $CD34^+$ Zelldosis von weniger als $2,0 \times 10^6$ Zellen /kg KG erhalten hatten, im Durchschnitt 12,2 Tage und damit signifikant länger als bei Patienten mit $2,0-5,0 \times 10^6$ $CD34^+$ Zellen /kg KG ($p=0,037$), bei denen sie durchschnittlich nur 8,7 Tage anhielt. In der Gruppe $>5,0 \times 10^6$ $CD34^+$ Zellen /kg KG reduzierte sich noch einmal die Dauer der CRP-Erhöhung signifikant ($p=0,024$) auf 7,9 Tage.

Die maximale Höhe des CRP-Spiegels ging mit steigender $CD34^+$ Transfusionsdosis zurück, besonders ab einer Dosis von $> 2,0 \times 10^6$ $CD34^+$ Zellen /kg KG. Der Unterschied zwischen den einzelnen Dosisgruppen war jedoch nicht signifikant.

Tabelle 3.41 Zusammenhang zwischen transfundierter CD34⁺ Zelldosis in Gruppen und dem CRP-Wert

transfundierte CD34 ⁺ Zelldosis x10 ⁶ Zellen /kg KG	Häufigkeit CRP-Wert > 5mg/dl n=112 (87%)	Dauer des CRP- Anstiegs über 5 mg/dl	maximaler CRP- Wert
< 2,0	5 (100%)	12,2 (7,1-17,3)	20,3 (9,2-31,3)
2,0-5,0	58 (91%)	8,7 (6,7-10,7) p=0,037*	16,4 (14,6-18,2) ns
> 5,0	49 (85%)	8,2 (5,7-10,7) p=0,024*	17,3 (14,4-20,1) ns

angegeben sind Mittelwert und Konfidenzintervall

* Signifikanz im Mann-Whitney-U Test zur Gruppe >2,0

ns=nicht signifikant

Betrachtet man die einzelnen Diagnosen getrennt voneinander, so fällt auf, dass die Phase der CRP-Erhöhung bei Plasmozytom-Patienten generell mit einer Dauer von 4,3-6,4 Tagen am kürzesten war (Tabelle 3.42). Die Dauer in den anderen beiden Gruppen ist besonders bei Patienten mit > 5,0 x10⁶ CD34⁺ Zelldosis /kg KG deutlich kürzer. Hier bestand die CRP-Erhöhung bei NHL-Patienten für 12,9 Tage und bei Patienten mit anderer Diagnose für nur 7,7 Tage (Tabelle 3.42).

Tabelle 3.42 transfundierte CD34⁺ Zelldosis und Dauer CRP > 5mg/dl nach Gruppen und Diagnosen

transfundierte CD34 ⁺ Zellen x10 ⁶ /kg KG	Dauer der CRP-Erhöhung*		
	NHL (n=38)	Plasmozytom (n=38)	Andere Diagnose (n=51)
< 2,0	9,0 (-3,7-21,7)	6,0	14,3 (4,3-24,4)
2,0-5,0	9,3 (5,8-12,8)	6,4 (3,6-9,2)	9,3 (6,0-12,8)
> 5,0	12,9 (5,5-20,2)	4,3 (3,1-5,6)	7,7 (5,1-10,3)

*angegeben sind jeweils Mittelwert und Konfidenzintervall

Die Boxplotdarstellung (Abbildung 3.27) verdeutlicht das Verhalten der CRP-Erhöhung mit steigender CD34⁺ Zelldosis bezüglich der Grunderkrankung. Plasmozytompatienten waren dabei auf einem gleichbleibend niedrigen Niveau. Bei Patienten mit anderer Diagnose reduzierte sich die Dauer der Erhöhung besonders ab einer CD34⁺ Dosis von 2,0 x10⁶ CD34⁺ Zellen /kg KG. Wohingegen diese Beobachtung für NHL Patienten nicht zutreffen scheint.

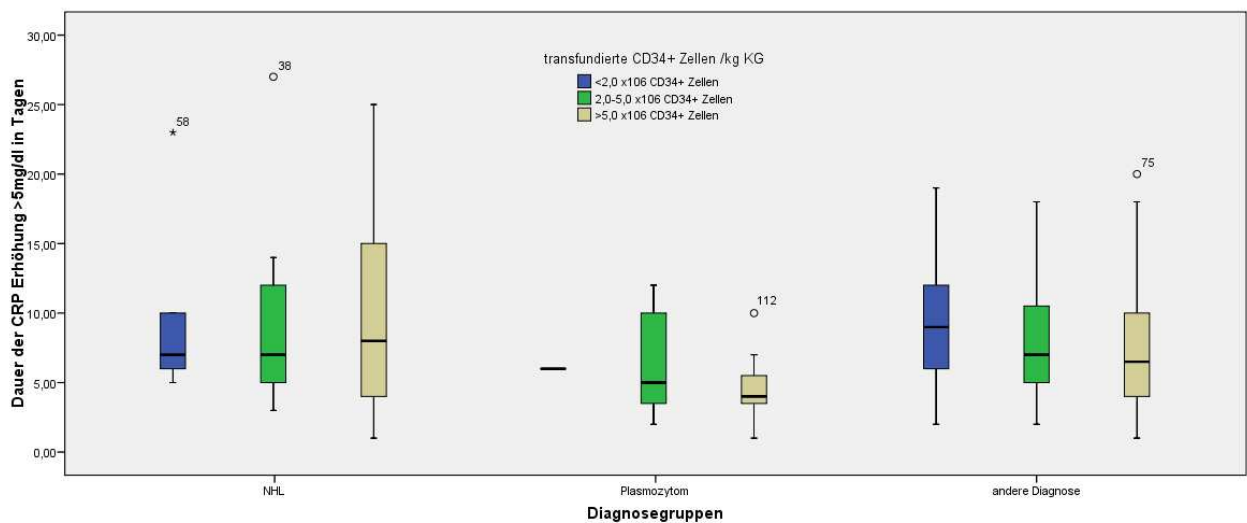


Abbildung 3.27 Boxplotdarstellung der CRP-Erhöhung nach Diagnosen sortiert und in CD34⁺ Gruppen eingeteilt

Möchte man sichergehen, dass die Phase des CRP-Anstiegs $> 5\text{mg/dl}$ und damit die potentielle Dauer des Auftretens von mittleren bis schweren Infektionen 12 Tage nicht überschreitet, so ergibt sich aus der Auswertung der Daten des vorliegenden Kollektivs die Notwendigkeit zur Transfusion von mindestens $10,0 \times 10^6$ CD34^+ Zellen /kg KG. Mit dieser Zelldosis dauerte die Phase der CRP-Erhöhung höchstens 12 Tage mit einer Ausnahme (Abbildung 3.28) Eine Mindestdosis von $> 2,0 \times 10^6$ CD34^+ Zellen /kg KG scheint nur für die Gruppe „andere Diagnose“ sinnvoll.

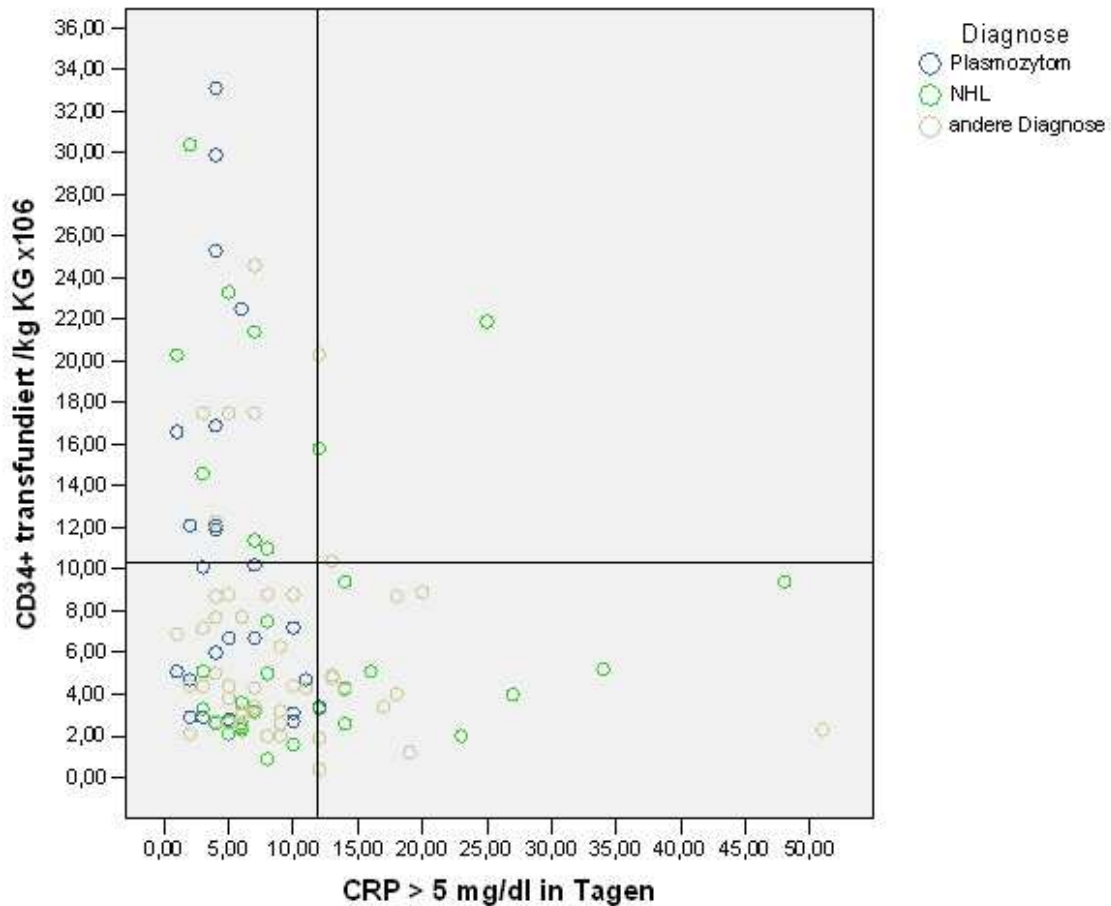


Abbildung 3.28 Korrelation der transfundierten CD34^+ Zellen mit der Dauer $\text{CRP} > 5\text{mg/dl}$

3.4.6.3. Antibiotika- und Antimykotikatherapie

Bei Anzeichen für eine Infektion wurden zusätzlich zu einer prophylaktischen antiinfektiösen Therapie weitere Antibiotika bzw. Antimykotika verabreicht. Indikatoren für eine Infektion sind z.B. ein Fieberanstieg, ein Symptome des Patienten, oder auch ein Anstieg der laborchemischen Entzündungsparameter. Wurde die antibiotische bzw. antimykotische Therapie häufig verändert, wurde dies als Hinweis auf Superinfektionen oder komplizierte Infekte gewertet. Aus diesem Grund wurden die Antibiotikawechsel im Folgenden analysiert.

Es zeigte sich, dass im Mittel 2,9-mal ein Therapiewechsel stattfand. Bei Plasmozytom-Patienten und Patienten mit „anderer Diagnose“ wurde durchschnittlich nur 2,5-mal bzw. 2,8-mal gewechselt (Tabelle 3.43).

Tabelle 3.43 Zahl der Antibiotikawechsel

	Gesamt	NHL	Plasmozytom	andere Diagnose	P*
Anzahl der Antibiotikawechsel	2,9 (2,6-3,2)	3,4 (3,0-3,9)	2,5 (1,9-3,0)	2,8 (2,4-3,2)	0,018

angegeben sind jeweils Mittelwert und Konfidenzintervall

* Signifikanzniveau im Kruskal-Wallis Test

ns= nicht signifikant

Im Zuge der antibakteriellen Therapie wurde am häufigsten Piperacillin (83 Mal) für eine durchschnittliche Dauer von 7 Tagen eingesetzt, gefolgt von Meropenem und Vancomycin mit jeweils 55 Anwendungen für eine Dauer von 10 bzw. 9 Tagen. Das dritt-häufigste Antibiotikum war Ciprofloxacin mit 43 Anwendungen für eine mittlere Dauer von 10 Tagen (Tabelle 3.44).

Bei der antimykotischen Therapie wurde besonders häufig Fluconazol (38 Anwendungen) durchschnittlich über 10 Tage eingesetzt (Tabelle 4.44).

Tabelle 3.44 applizierte Antibiotika

	Wirkstoff	Häufigkeit	durchschn. Dauer der Anwendung in Tagen
Antibiotikum			
Penicillin G	Benzylpenicillin	1	10
Tazobac	Piperacillin	83	7
Meropenem	Meropenem	55	10
Vancomycin	Vancomycin	55	9
Ciprobay	Ciprofloxacin	43	10
Gernebcin	Tobramycin	12	6
Clont	Metronidazol	20	7
Bactrim forte	Trimethoprim-Sulfamethoxazol	1	8
Augmentan	Amoxicillin	12	5
Nebacetin	Neomycin	2	11
Rocephin	Ceftriaxon	1	10
Staphylex	Flucloxacillin	1	8
Avalox	Moxifloxacin	3	12
Sobelin	Clindamycin	7	10
Targocid	Teicoplanin	2	11

Antimykotikum			
Diflucan	Fluconazol	38	10
VFEND	Voriconazol	5	10
Sempera	Itraconazol	10	15
Nystatin	Nystatin	11	10

Um herauszufinden, ob die Anzahl der transfundierten CD34⁺ Zellen einen Einfluss auf die Häufigkeit der Antibiotika-/ Antimykotikawechsel oder die Anzahl der Antibiotika / Antimykotika hatte, die insgesamt verabreicht werden mussten, wurde eine Korrelationsanalyse durchgeführt. Diese ergab keinen signifikanten Zusammenhang zwischen den Parametern ($r=0,042$, $p=0,643$).

3.4.6.4. Schmerztherapie und parenterale Ernährung

Im Zuge der Supportivtherapie war bei einem Teil der Patienten eine Schmerztherapie und eine parenterale Ernährung (PE) nötig. In die Berechnung der Therapiedauer gingen jeweils nur die Patienten ein, die tatsächlich auch diese Therapie bekamen.

Bei knapp der Hälfte des gesamten Patientenkollektivs (49 %) war es nötig, Analgetika zu verabreichen. Genauso verhielt es sich in der NHL-Gruppe, in der der Anteil der Patienten mit Schmerztherapie ebenfalls bei 49% lag. Bei Patienten mit der Diagnose Plasmozytom hingegen wurden nur 40 % mit Analgetika behandelt.

In den meisten Fällen kam Morphin intravenös zur Anwendung. Die durchschnittliche Applikationsdauer betrug in allen Gruppen ca. 8-10 Tage, die sich damit nicht signifikant voneinander unterschieden (Tabelle 3.45).

Eine der Hauptindikationen für eine Schmerztherapie waren schwere Mukosiden im Bereich des Gastro-Intestinal Traktes. In dieser Situation ist bei auftretenden, starken Beschwerden während der Nahrungsaufnahme ebenfalls die Verabreichung einer parenteralen Ernährung gegeben. Wie aus der Tabelle 3.45 zu entnehmen ist, wurde eine parenterale Ernährung in der Hälfte der Fälle im gesamten Kollektiv, sowie in der NHL-Gruppe eingesetzt. Im Falle der Plasmozytom-Gruppe lag auch hier der Anteil der Patienten mit 36 % unter dem der Vergleichsgruppen. Die Dauer der parenteralen Ernährung betrug im Mittel in allen Gruppen 10-15 Tage ohne signifikante Unterschiede.

Tabelle 3.45 Schmerztherapie und parenterale Ernährung während der HDChT

	Gesamt	NHL	Plasmozytom	Andere Diagnose	P*
Schmerztherapie Anzahl der Patienten (in %)	62 (49%)	19 (49%)	15 (40%)	27 (55%)	
Dauer der Analgetika-Therapie in Tagen	7 (1-30)	10,2 (5,9-14,5)	9,6 (2,8-16,3)	8,1 (5,9-10,3)	ns
Parenterale Ernährung Anteil der Patienten (in %)	66 (52%)	20 (51%)	14 (36%)	32 (63%)	
Dauer der parenteralen Ernährung in Tagen	9 (1-49)	14,5 (7,3-21,6)	10,6 (4,8-16,3)	9,8 (7,7-11,9)	ns

angegeben sind Mittelwert und Konfidenzintervall

* Signifikanzniveau im Kruskal-Wallis Test

ns= nicht signifikant

3.4.6.4.1. Einfluss der transfundierten CD34⁺ Zelldosis auf die Dauer der Schmerztherapie und der parenteralen Ernährung

Unter Betrachtung der Schmerztherapiedauer in den CD34⁺ Dosisgruppen fand sich eine durchschnittliche Dauer von 5,6 Tagen in der < 2,0 x10⁶ CD34⁺ Zellen /kg KG Gruppe. In der 2,0-5,0 x10⁶ CD34⁺ Zellen /kg KG Gruppe belief sich die Schmerztherapiedauer auf 3,1 Tage und in der > 5,0 x10⁶ CD34⁺ Zellen /kg KG Gruppe auf 5,3 Tage (Tabelle 3.46).

Die Dauer der parenteralen Ernährung lag in der < 2,0 x10⁶ CD34⁺ Zellen /kg KG Gruppe durchschnittlich bei 5,8 Tagen, in der 2,0-5,0 x10⁶ CD34⁺ Zellen /kg KG Gruppe bei 4,8 Tagen und in der > 5,0 x10⁶ CD34⁺ Zellen /kg KG Gruppe bei 6,9 Tagen (Tabelle 3.46).

Aus diesen Daten ließ sich eine Reduktion der Dauer der Schmerztherapie sowie der parenteralen Ernährung ab einer CD34⁺ Zelldosis von mehr als 2,0 x10⁶ CD34⁺ Zellen /kg KG ableiten.

Tabelle 3.46 Zusammenhang zwischen transfundierter CD34⁺ Zelldosis in Gruppen und Dauer der Schmerztherapie und der Dauer der parenteralen Ernährung

transfundierte CD34 ⁺ Zelldosis x10 ⁶ Zellen /kg KG	Dauer der Schmerztherapie*	Dauer der parenteralen Ernährung*
< 2,0	5,6 (0,7-10,5)	5,8 (-5,2-16,7)
2,0-5,0	3,1 (1,8-4,4)	4,8 (3,1-6,5)
> 5,0	5,3 (3,3-7,3)	6,9 (4,5-9,3)

* angegeben sind Mittelwert und Konfidenzintervall

3.4.6.4.2. Korrelationsanalysen zur Dauer der Schmerztherapie und der transfundierten CD34⁺ Zelldosis

Im Bereich zwischen 2,5 und 8,0 x10⁶ CD34⁺ Zellen /kg KG, in dem die meisten Patienten lagen, scheint die CD34⁺ Zelldosis keine Rolle für die Dauer der Schmerztherapie zu spielen. In der graphischen Darstellung der Korrelationsanalyse zeigen sich in diesem Bereich große Schwankungen in der Therapiedauer (Abbildung 3.29). Es lässt sich aber feststellen, dass ab einer CD34⁺ Zelldosis von über 10,0 x10⁶ CD34⁺ Zellen /kg KG mit zwei Ausnahmen kein Fall mit einer Schmerztherapie von mehr als 11 Tagen (Abbildung 3.29).

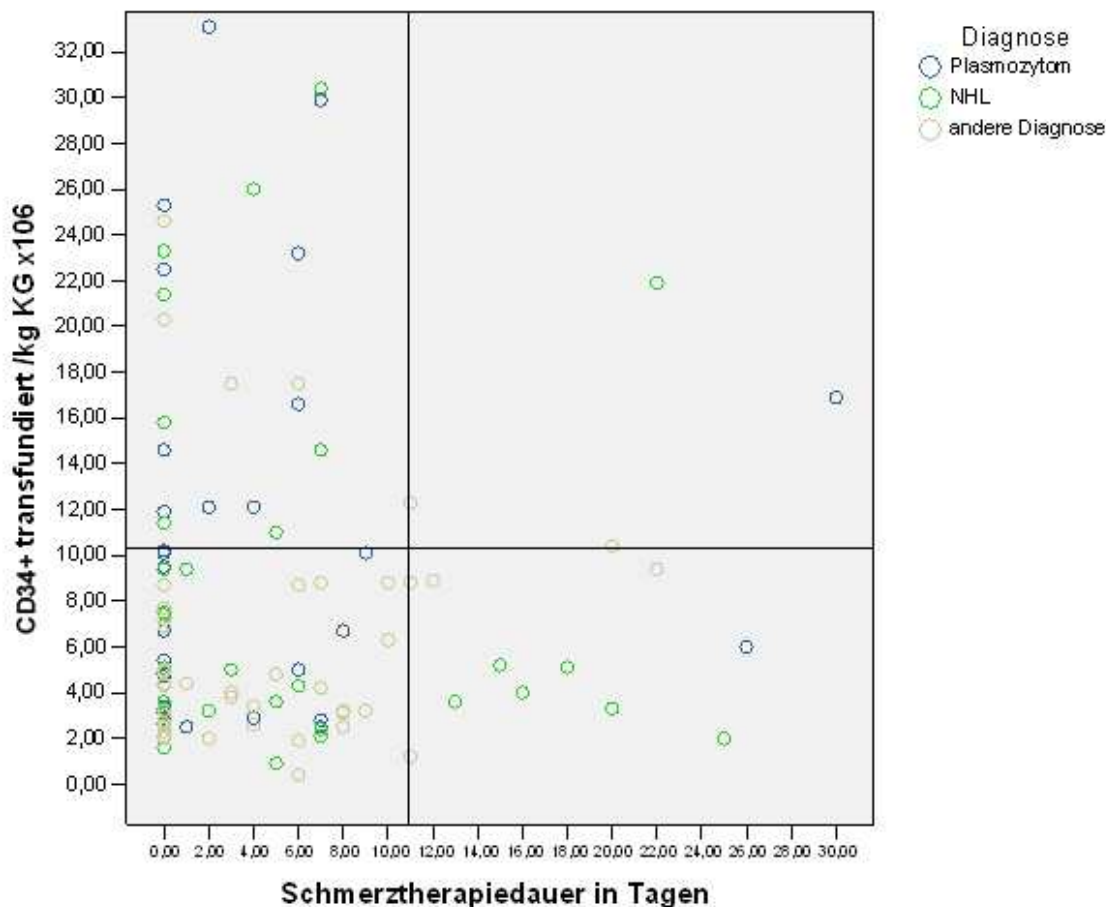


Abbildung 3.29 Korrelation zwischen transfundierter CD34⁺ Zelldosis /kg KG und Dauer der Schmerztherapie

3.4.7. Aufenthaltsdauer

Im Durchschnitt waren die Patienten 27 Tage für die Durchführung der Stammzelltransplantation in stationärer Behandlung. Den längsten Aufenthalt wiesen dabei die Patienten der NHL-Gruppe auf, gefolgt von Patienten mit „anderer Diagnose“. Die signifikant kürzeste, mittlere Aufenthaltsdauer mit 23,3 Tagen hatten Patienten mit Plasmozytom (Tabelle 3.47).

Tabelle 3.47 durchschnittliche Aufenthaltsdauer

	Gesamt	NHL	Plasmozytom	Anderer Diagnose	P*
Aufenthaltsdauer in Tagen	27,4 (25,1-29,8)	32,3 (26,1-38,6)	23,3 (21,4-25,1)	26,9 (23,8-30,0)	0,001

angegeben sind Mittelwert und Konfidenzintervall

* Signifikanzniveau im Kruskal-Wallis Test ns= nicht signifikant

Bei der Auswertung der Aufenthaltsdauer nach CD34⁺ Dosisgruppen ergab sich in der < 2,0 x10⁶ CD34⁺ Zellen /kg KG Gruppe eine Aufenthaltsdauer von 36,2 Tagen, in der 2,0-5,0 x10⁶ CD34⁺ Zellen /kg KG Gruppe eine Dauer von 27,9 Tagen und in der > 5,0 x10⁶ CD34⁺ Zellen /kg KG Gruppe von 26,2 Tagen. Durchschnittlich verkürzte sich folglich die Aufenthaltsdauer mit steigender, transfundierter CD34⁺ Zelldosis (Tabelle 3.48).

Dabei war der Unterschied zwischen der Aufenthaltsdauer von Patienten, die $< 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ Zellen /kg KG erhalten hatten, signifikant länger als bei Patienten, die eine höhere Dosis transplantiert bekamen ($p=0,042$).

Daraus resultiert, dass auch für die Aufenthaltsdauer eine Mindestdosis von $2,0 \times 10^6$ CD34⁺ Zellen /kg KG zu empfehlen ist

Tabelle 3.48 Zusammenhang zwischen transfundierter CD34⁺ Zelldosis in Gruppen und der Aufenthaltsdauer

transfundierte CD34 ⁺ Zelldosis $\times 10^6$ Zellen /kg KG	Aufenthaltsdauer*
< 2,0	36,2 (15,5-56,9)
2,0-5,0	27,9 (23,8-32,0)
> 5,0	26,2 (24,1-28,4)

* angegeben sind Mittelwert und Konfidenzintervall

3.4.8. Regressionsanalyse multipler, prädiktiver Faktoren

In die binäre logistische Regression zur Ermittlung prädiktiver Faktoren für die Blutstammzelltransplantation flossen folgende in den Tabellen 3.49 und 3.50 aufgelisteten Prädiktoren und Ausgangsvariablen ein. Die Ausgangsvariablen wurden anhand des Medians und unter Berücksichtigung klinischer Aspekte dichotomisiert. Im Gegensatz zu den vorangegangenen Analysen flossen in diese bei Vollständigkeit der Daten nur maximal 104 Datensätze ein, da nur bei diesen eine Vergleichbarkeit der Werte vor und nach Stammzelltransplantation gegeben war.

Tabelle 3.49 mögliche Prädiktoren (unabhängige Variable)

Prädiktoren
Geschlecht
BMI
Diagnose
Anzahl vorangegangener Chemotherapien
Anzahl Apheresen
CD34 ⁺ Zellen/ μ l im peripheren Blut am Apheresetag
Leukozyten im Blutbild bei Aufnahme vor HDChT / μ l
Erythrozyten im Blutbild bei Aufnahme vor HDChT / μ l
Thrombozyten im Blutbild bei Aufnahme vor HDChT / μ l
transfundierte CD34 ⁺ Zellen $\times 10^6$ /kg
transfundierte CFU-GM $\times 10^5$ /kg (gruppiert)
transfundierte BFU/CFU-E $\times 10^5$ /kg (gruppiert)
Dauer der G-CSF Gabe nach HDChT

Tabelle 3.50 Verlaufparameter (abhängige Variable)

Verlaufparameter	Akzeptabel	Nicht akzeptabel
Leukozytenrekonstitution	≤ 10 Tage	> 10 Tage
Megakaryopoetische Rekonstitution	≤ 11 Tage	> 11 Tage
Aufenthaltsdauer in Tagen	≤ 24 Tage	> 24 Tage
Erythrozytenkonzentrat Bedarf	≤ 2 Einheiten	> 2 Einheiten
Thrombozytenkonzentrat Bedarf	≤ 3 Einheiten	> 3 Einheiten

Als prädiktive Faktoren für die Länge der Leukozytenrekonstitution (≤ 10 Tage, > 10 Tage) waren von den 13 möglichen Prädiktoren (siehe Tabelle 3.49) nur 3 relevant: die Zahl der Thrombozyten bei Aufnahme, die Dosis der transfundierten CD34⁺ Zellen und die Dauer der G-CSF Gabe. Dabei verkürzten die Thrombozyten bei Aufnahme und die CD34⁺ Transfusionsdosis die Länge der Rekonstitution (Tabelle 3.51). Den größten Einfluss auf die Eingruppierung hatte die Anzahl der transfundierten CD34⁺ Zellen, bei deren Erhöhung um $1,0 \times 10^6$ Zellen /kg KG die Wahrscheinlichkeit einer Rekonstitutionsdauer von 10 Tagen oder weniger um 11% ansteigt, wie an einem Exp (B) Wert von unter 1 (0,894) zu erkennen ist (Tabelle 3.51). Denn erhöht sich die Variable um eine Einheit, so gibt $1 - \text{Exp (B)}$ die Wahrscheinlichkeit zur schnelleren Rekonstitution an.

Tabelle 3.51 Einflussfaktoren auf die Leukozytenrekonstitution

Faktoren	B	S.E.	Wald	Sig.	Exp (B)
Thrombozyten bei Aufnahme	-0,004	0,002	4,450	0,035	0,996
CD34 ⁺ transfundiert	-0,112	0,041	7,526	0,006	0,894
G-CSF Dauer	0,109	0,040	7,437	0,006	1,115
Konstante	0,217	0,624	1,704	0,728	1,242

Versucht man nun unter Zuhilfenahme dieser Parameter die Patienten nach der Rekonstitutionsdauer einzuteilen, so lässt sich die Zugehörigkeit zur Gruppe mit weniger als 10 Tagen Rekonstitutionsdauer bei 66 % der beobachteten Fälle richtig berechnen bzw. bei 73 % der Beobachtungen die Zugehörigkeit zur Gruppe mit mehr als 10 Tagen richtig ermitteln (Tabelle 3.52).

Tabelle 3.52 Modellvorhersage für die Dauer der Leukozytenrekonstitution

Daten Beobachtung	Modell Vorhersage* (n=103)		richtige Vorhersagen
	≤ 10 Tage	> 10 Tage	
≤ 10 Tage	38	20	66 %
> 10 Tage	12	33	73 %
Gesamt			69 %

*Cut-Off=0,44

Die Dauer der megakaryopoetischen Rekonstitution (≤ 11 Tage, > 11 Tage) ist von der Art der Grunderkrankung, dem Wert der Thrombozyten bei Aufnahme, der Dosis der transfundierten CD34⁺ Zellen und der Dauer der G-CSF Gabe abhängig. Patienten mit der Diagnose Plasmozytom haben eine um den Faktor 1,4 erhöhte Wahrscheinlichkeit eine längere Rekonstitutionsdauer aufzuweisen. Bei Patienten mit einem anderen NHL ist die Wahrscheinlichkeit sogar 4fach größer. Bezüglich der Dosis der transfundierten CD34⁺ Zellen bewirkt eine Steigerung um $1,0 \times 10^6$ Zellen /kg KG eine Erhöhung der Wahrscheinlichkeit einer schnellen megakaryopoetischen Rekonstitution um 11 % (Tabelle 3.53).

Tabelle 3.53 Einflussfaktoren auf die megakaryopoetische Rekonstitution

Faktoren	B	S.E.	Wald	Sig.	Exp (B)
Plasmozytom	0,349	0,592	0,347	0,556	1,417
NHL	1,389	0,580	5,745	0,017	4,012
Thrombozyten bei Aufnahme	-0,005	0,002	4,908	0,027	0,995
CD34 ⁺ transfundiert	-0,121	0,042	8,458	0,004	0,886
G-CSF Dauer	0,101	0,044	5,182	0,023	1,106
Konstante	0,001	0,740	0,000	0,999	1,001

Unter Verwendung dieser Parameter lassen sich die Patienten anhand ihrer voraussichtlichen Rekonstitutionsdauer zu 78 % richtig klassifizieren. Betrachtet man ausschließlich die Patienten, die weniger als 11 Tage benötigen, so werden diese zu 86 % richtig eingruppiert. Patienten mit verlängerter megakaryopoetischer Rekonstitution werden in 67 % der Fälle richtig klassifiziert (Tabelle 3.54).

Tabelle 3.54 Modellvorhersage für die Dauer der megakaryopoetischen Rekonstitution

Daten Beobachtung	Modell Vorhersage* (n=103)		richtige Vorhersagen
	≤ 11 Tage	> 11 Tage	
≤ 11 Tage	50	8	86 %
> 11 Tage	15	30	67 %
Gesamt			78 %

*Cut-Off=0,49

Für die Menge der benötigten Erythrozytenkonzentrate (≤ 2 Einheiten, > 2 Einheiten) war die Grunderkrankung sowie der Hämoglobinspiegel bei Aufnahme von Relevanz. Im Vergleich zu Patienten mit „anderer Diagnose“ verringert sich die Wahrscheinlichkeit für einen hohen EK Bedarf bei Plasmozytom-Patienten um den Faktor 0,18 und bei Patienten mit NHL um den Faktor 0,6. Die Höhe des Hämoglobinspiegels verringert die Wahrscheinlichkeit um den Faktor 0,4 (Tabelle 3.55).

Tabelle 3.55 Einflussfaktoren auf die Menge der benötigten Erythrozytenkonzentrate

Faktoren	B	S.E.	Wald	Sig.	Exp (B)
Plasmozytom	-1,743	0,679	6,584	0,010	0,175
NHL	-0,500	0,574	0,759	0,384	0,607
Hb bei Aufnahme	-0,925	0,195	22,471	0,000	0,397
Konstante	10,543	2,227	22,419	0,000	37904,701

Damit lässt sich ein niedriger EK Bedarf unter Verwendung dieses Modells mit einer Wahrscheinlichkeit von 77 % vorhersagen bzw. ein höherer Bedarf mit 86 %. Insgesamt beträgt die Wahrscheinlichkeit für eine richtige Klassifikation nach diesem Modell 81 % (Tabelle 3.56).

Tabelle 3.56 Modellvorhersage für die Menge der benötigten Erythrozytenkonzentrate

Daten Beobachtung	Modell Vorhersage* (n=100)		richtige Vorhersagen
	≤ 2 Einheiten	> 2 Einheiten	
≤ 2 Einheiten	46	14	77 %
> 2 Einheiten	6	34	86 %
Gesamt			81 %

*Cut-Off=0,36

Die Menge der verabreichten Thrombozytenkonzentrate (≤ 3 Einheiten, > 3 Einheiten) ist abhängig von der Grunderkrankung, dem Hb bei Aufnahme, der Dosis zirkulierender CD34⁺ Zellen im peripheren Blut, der BFU/CFU-E Dosis und der G-CSF Applikationsdauer. Einen großen Einfluss übt auch hier die Grunderkrankung auf den Bedarf aus. Plasmozytom-Patienten haben eine um den Faktor 0,18 reduzierte Wahrscheinlichkeit für einen hohen TK Verbrauch. Bei NHL-Patienten liegt der Faktor bei 0,61. Mit der Verabreichung von 4,0-10,0 x10⁵ BFU/CFU-E /kg KG verringert sich die Wahrscheinlichkeit eines TK Bedarfs von mehr als 3 Einheiten um 58 % im Vergleich zu BFU/CFU-E Dosen unter 4,0 x10⁵ /kg KG (Tabelle 3.57).

Tabelle 3.57 Einflussfaktoren auf die Menge der benötigten Thrombozytenkonzentrate

Faktoren	B	S.E.	Wald	Sig.	Exp (B)
Plasmozytom	-3,480	1,154	9,098	0,003	0,031
NHL	-0,431	0,548	0,620	0,431	0,650
CD34 ⁺ im peripheren Blut	0,003	0,001	3,685	0,055	1,003
Hb bei Aufnahme	-0,268	0,165	2,635	0,105	0,765
G-CSF Dauer	0,107	0,049	4,798	0,028	1,112
BFU/CFU-E gruppiert	-0,853	0,392	4,721	0,030	0,426
Konstante	3,110	2,145	2,101	0,147	22,412

Versucht man mittels dieser Parameter eine Eingruppierung, so gelingt dies lediglich bei 52 % der Patienten mit niedrigem TK Bedarf korrekt. Allerdings werden Patienten mit einem hohen TK Bedarf zu 92 % richtig vorhergesagt. Das Modell an sich klassifiziert die Patienten zu 67 % korrekt (Tabelle 3.58).

Tabelle 3.58 Modellvorhersage für die Menge der benötigten Thrombozytenkonzentrate

Daten Beobachtung	Modell Vorhersage* (n=103)		richtige Vorhersagen
	≤ 3 Einheiten	> 3 Einheiten	
≤ 3 Einheiten	34	31	52 %
> 3 Einheiten	3	35	92 %
Gesamt			67 %

*Cut-Off=0,18

Als prädiktive Faktoren für die Aufenthaltsdauer wurden die Grunderkrankung, der Hb bei Aufnahme, die transfundierte Dosis an CD34⁺ Zellen, die CD34⁺ Zellzahl bei Apherese, die Dauer der G-CSF Gabe und die BFU/CFU-E Dosis ermittelt. Die Wahrscheinlichkeit des Erreichens eines akzeptablen Ergebnisses (≤ 24 Tage) wurde dabei durch die Grunderkrankung, den Hb bei Aufnahme, die CD34⁺ Zellen im Blut und die Menge an

transfundierte BFU/CFU-E positiv beeinflusst (Tabelle 3.59). Transplantiert man eine Dosis von $4,0-10,0 \times 10^5$ BFU/CFU-E/kg KG im Vergleich zu einer Dosis unterhalb von $4,0 \times 10^5$ /kg KG, so steigert man die Wahrscheinlichkeit einer Aufenthaltsdauer von unter 24 Tagen um 70 %, wie anhand des Gegenwertes zu $\text{Exp}(B)$ in Tabelle 3.59 zu erkennen ist.

Tabelle 3.59 Einflussfaktoren auf die Aufenthaltsdauer

Faktoren	B	S.E.	Wald	Sig.	Exp (B)
Plasmozytom	-0,092	0,604	0,023	0,878	0,912
NHL	1,225	0,604	4,118	0,042	3,403
Hb bei Aufnahme	-0,528	0,162	10,610	0,001	0,590
CD34 ⁺ im peripheren Blut	-0,008	0,003	8,456	0,004	0,992
transfundierte CD34 ⁺ Dosis	0,201	0,069	8,514	0,004	1,223
transfundierte BFU/CFU-E Dosis	-1,202	0,425	7,987	0,005	0,301
Konstante	7,759	2,111	13,504	0,000	2342,413

80 % der Patienten lassen sich mit diesem Modell richtig klassifizieren. Eine Aufenthaltsdauer von über 24 Tagen lässt sich mit diesen Parametern mit einer Wahrscheinlichkeit von 73 % vorhersagen. Für eine Aufenthaltsdauer unter 24 Tagen liegt sie bei 88 % (Tabelle 3.60).

Tabelle 3.60 Modellvorhersage für die Aufenthaltsdauer

Daten Beobachtung	Modell Vorhersage* (n=104)		richtige Vorhersagen
	≤ 24 Tage	> 24 Tage	
≤ 24 Tage	43	6	88%
> 24 Tage	15	40	73%
Gesamt			80%

*Cut-Off=0,6

Der klinische Verlauf nach einer Hochdosis-Chemotherapie wird allerdings immer von mehreren Ausgangsvariablen bestimmt und lässt sich nur schwer anhand von Einzelfaktoren untersuchen. Um besser geeignete, prospektive Modelle zu erstellen, wurden mehrere Ausgangswerte zu Endpunkten zusammengefasst. Daraus entstanden zusätzlich ein primärer und ein sekundärer Endpunkt.

Der primäre Endpunkt beschreibt die Wiederherstellung der Blutbildung mit den Kriterien Leukozytenrestitutionsdauer und megakaryopoetische Restitutionsdauer. Wie auch schon im Rest der Arbeit diente die Zeit bis zum Erreichen von mehr als 1 000 Leukozyten/ μl und mehr als 20 000 Thrombozyten/ μl als Maß für eine erfolgreiche hämatopoetische Rekonstitution. Analog zur Einzelbetrachtung wurde eine Restitutionsdauer von 10 Tagen für die Leukopoese bzw. 11 Tagen für die Megakaryopoese als akzeptabel definiert (Tabelle 3.61). Mit dem sekundären Endpunkt hingegen wurde versucht, ein prädiktives Modell für die supportiv therapeutischen und ökonomischen Aspekte zu erstellen. Dazu wurde die Anzahl an verabreichten Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten mit der Menge an teuren Antibiotika und Antimykotika in Verbindung gebracht. Die Medikamente, die als teuer eingestuft wurden, waren Moxifloxacin, Teicoplanin, Diflucan und Voriconazol. Wiederum als akzeptabel wurde eine EK Menge unter 2 Einheiten, eine

TK Menge unter 3 Einheiten und der fehlende Einsatz der zuvor erwähnten teuren Medikamente definiert (Tabelle 3.61). Das ursprünglich fast ausgeglichene Verhältnis (49:55) zwischen der akzeptablen und der nicht akzeptablen Gruppe wurde nur durch die Hinzunahme des Kriteriums „teure Medikamente“ zu Ungunsten der Gruppe mit akzeptablen Outcome verschoben (Tabelle 3.61).

Tabelle 3.61 Definitionen der Endpunkte

			Patienten
Primärer Endpunkt (Rekonstitution der Blutbildung)	Tage bis Leukozyten > 1 000 / μ l und Thrombozyten > 20 000 / μ l	akzeptabel: Leukozytenrekonstitution \leq 10d und megakaryopoetische Rekonstitution \leq 11d	46
		nicht akzeptabel: Leukozytenrekonstitution > 10d und megakaryopoetische Rekonstitution > 11d	58
Sekundärer Endpunkt (Supportivtherapie und Ökonomie)	TK, EK Bedarf angewendete Antibiotika/ Antimykotika	akzeptabel: EK \leq 2E, TK \leq 3E, keine teuren Medikamente	33
		nicht akzeptabel: EK > 2E, TK > 3E, teure Medikamente	71

Für die Vorhersage des primären Endpunktes erwiesen sich der Thrombozytenwert bei Aufnahme, die Dosis der transfundierten CD34⁺ Zellen und die Dauer der G-CSF Therapie als relevant. Den größten Effekt hatte die CD34⁺ Zelldosis. Eine Erhöhung dieser um 1×10^6 Zellen /kg KG erhöht die Wahrscheinlichkeit für ein akzeptables Ergebnis um 11 % (Tabelle 3.62).

Tabelle 3.62 Einflussfaktoren auf den primären Endpunkt

Faktoren	B	S.E.	Wald	Sig.	Exp (B)
Thrombozyten bei Aufnahme	-0,004	0,002	3,653	0,056	0,996
CD34 ⁺ transfundiert	-0,119	0,037	10,460	0,001	0,887
G-CSF Dauer	0,102	0,041	6,232	0,013	1,107
Konstante	0,846	0,648	1,704	0,192	2,331

Wendet man die ermittelten Prädiktoren an, so lässt sich ein nicht akzeptabler Verlauf in 72 % der Fälle richtig vorhersagen, ein akzeptabler immerhin noch in 70 % der Fälle. Insgesamt klassifiziert das Modell 71 % der Patienten korrekt (Tabelle 3.63).

Tabelle 3.63 Modellvorhersage für den primären Endpunkt

Daten Beobachtung	Modell Vorhersage* (n=103)		richtige Vorhersagen
	akzeptabel	nicht akzeptabel	
akzeptabel	32	14	70 %
nicht akzeptabel	16	41	72 %
Gesamt			71 %

*Cut-Off=0,58

Bezüglich des sekundären Endpunktes stellte sich heraus, dass die Grunderkrankung, der Hb bei Aufnahme und die Zahl der im Blut zirkulierenden CD34⁺ Zellen von Bedeutung sind. Ein um 1 g/dl höherer Hb-Wert bei Aufnahme steigert die Wahrscheinlichkeit für ein akzeptables Ergebnis um 27 %. Bei Patienten mit der Grunderkrankung Plasmozytom verringert sich die Wahrscheinlichkeit für ein nicht akzeptables Ergebnis um den Faktor 0,1 im Vergleich zu Patienten mit „anderer Diagnose“. Bei NHL-Patienten liegt der Faktor bei 0,4 (Tabelle 3.64).

Tabelle 3.64 Einflussfaktoren auf den sekundären Endpunkt

Faktoren	B	S.E.	Wald	Sig.	Exp (B)
Plasmozytom	-2,314	0,643	12,952	0,000	0,099
NHL	-0,864	0,604	2,048	0,152	0,422
Hb bei Aufnahme	-0,320	0,146	4,758	0,029	0,726
CD34 ⁺ im Blut	0,003	0,002	2,977	0,084	1,003
Konstante	5,078	1,788	8,067	0,005	160,449

Mit Hilfe dieses prädiktiven Modells lässt sich insgesamt eine richtige Klassifikation bei 74 % der Patienten erreichen. Ein akzeptables Ergebnis wird in 55 % der Fälle korrekt vorhergesagt. Die Eingruppierung in die Gruppe mit einem nicht akzeptablen Outcome erfolgt in 83 % der Fälle richtig (Tabelle 3.65).

Tabelle 3.65 Modellvorhersage für den sekundären Endpunkt

Daten Beobachtung	Modell Vorhersage* (n=103)		richtige Vorhersagen
	akzeptabel	nicht akzeptabel	
akzeptabel	18	15	55 %
nicht akzeptabel	12	58	83 %
Gesamt			74 %

*Cut-Off=0,58

4. Diskussion

Der vorliegenden Arbeit liegen die Daten von insgesamt 104 Patienten mit hämatologischen Neoplasien sowie soliden Tumoren zu Grunde. Im Zuge ihrer Therapie durchliefen alle Patienten des Kollektivs im Zeitraum zwischen Mai 2001 und Februar 2005 im Klinikum Großhadern der Ludwig-Maximilian Universität München eine Hochdosis-Chemotherapie mit nachfolgender autologer, peripherer Blutstammzelltransplantation.

4.1. Stammzellapherese

4.1.1. Bedeutung der im peripheren Blut zirkulierenden CD34⁺ Zellen vor Apherese

Bei den 137 durchgeführten Blutstammzellapheresen wurde im Mittel nach 1,3 Sitzungen die in den Richtlinien der Bundesärztekammer [91] empfohlene Mindestdosis zur aPBSZT von $2,0 \times 10^6$ CD34⁺ Zellen /kg KG erreicht. Bei 77 (56 %) Patienten wurde dafür nur eine Sitzung benötigt.

Erwartungsgemäß wurde eine enge Beziehung zwischen den im peripheren Blut zirkulierenden CD34⁺ Zellen und der Zahl der bei der Apherese gesammelten CD34⁺ Zellen /kg KG gefunden ($r=0,947$, $p<0,001$). Diese enge Korrelation wurde zur Bestimmung der Zahl an zirkulierenden CD34⁺ Zellen genutzt, die für ein bestimmtes Sammelergebnis prädictiv ist. Um eine Dosis von mindestens $2,0 \times 10^6$ CD34⁺ Zellen /kg KG bei der Apherese zu gewinnen, werden im peripheren Blut des Patienten am Apheresetag 20-35 zirkulierende CD34⁺ Zellen / μ l benötigt. Dabei betrug die mittlere Stammzellausbeute $3,5 \times 10^6$ CD34⁺ Zellen /kg KG (95% Konfidenzintervall 2,5-4,4). Somit stimmten diese Befunde mit denen von Perea et al. [70] überein. In deren Studie anhand von 221 durchgeführten Apheresen wurde ein Grenzwert von 25 zirkulierenden CD34⁺ Zellen / μ l bestimmt, um eine Stammzelldosis von $2,0 \times 10^6$ CD34⁺ Zellen /kg KG zu erreichen.

Um Zelldosen im Bereich von $5,0 \times 10^6$ CD34⁺ Zellen /kg KG zu gewinnen, müssen nach unseren Daten mindestens 35-60 zirkulierende CD34⁺ Zellen / μ l vorhanden sein. Bei dieser Menge an zirkulierenden Stammzellen wurden im Durchschnitt $5,3 \times 10^6$ CD34⁺ Zellen /kg KG (4,4-6,1) apheresiert.

Unter spezieller Berücksichtigung der zugrunde liegenden Erkrankung wurde bei Patienten mit Plasmozytom schon bei geringeren Zahlen an zirkulierenden CD34⁺ Zellen die geforderte Dosis erreicht. Schon bei 20-35 zirkulierenden CD34⁺ Zellen / μ l betrug bei diesen Patienten das Sammelergebnis $4,1 \times 10^6$ Zellen /kg KG (-0,8-9,1) und bei 35-60 zirkulierenden CD34⁺ Zellen / μ l sogar $6,5 \times 10^6$ Zellen /kg KG (4,3-8,7). Um eine Dosis von $2,0 \times 10^6$ CD34⁺ Zellen /kg KG zu erreichen waren bei Plasmozytom-Patienten nur mindestens 18 CD34⁺ Zellen / μ l Blut nötig. Eine mögliche Erklärung für dieses Ergebnis liegt in der unterschiedlichen Beeinflussung des Knochenmarks durch die einzelnen Malignome und in der Zusammensetzung der zytostatischen Therapie des Plasmozytoms.

4.1.2. Bedeutung des Blutbildes vor Apherese

Bei Betrachtung des Blutbildes vor Apherese als mögliche Einflussgröße auf die Blutstammzellsammlung fiel eine positive Korrelation der Erythrozytenzahl mit der Zahl der gesammelten Stammzellen auf. Dabei waren die Korrelationen ähnlich, unabhängig davon, ob der Stammzellgehalt als CD34⁺ Zellen ($r=0,232$, $p=0,006$), CFU-GM ($r=0,181$, $p=0,035$) oder BFU/CFU-E ($r=0,229$, $p=0,008$) ermittelt worden war.

Die Ursache für diesen Zusammenhang könnte darin liegen, dass während der Zellseparation, technisch bedingt, der Stammzellanteil besser abgesaugt werden kann, wenn eine höhere Anzahl an Erythrozyten vorliegt. Denn durch eine höhere Erythrozytenkonzentration wird neben der Erythrozytenschicht auch der sogenannte buffy coat – die Schicht, aus der die Stammzellen entnommen werden – verbreitert, da dessen Verteilungsfläche bei geringerem Radius vergrößert wird. Somit wird die Entnahme der Stammzellen erleichtert (Abbildung 4.1).

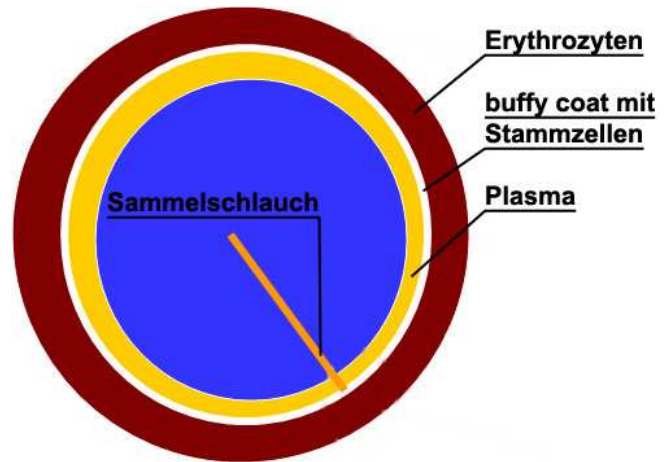


Abbildung 4.1 schematische Darstellung des Zentrifugeninneren (Aufsicht)

4.2. Hämatopoetische Rekonstitution

4.2.1. Ausgangsblutbild und Transplantationsdosis

Um einen Überblick über den Ausgangspunkt der Patienten vor der Hochdosis-Chemotherapie aus hämatologischer Sicht zu erhalten, wurden die Ausgangsblutbilder der Diagnosegruppen miteinander verglichen. Hier zeigte sich, dass die Gruppen sich nicht signifikant voneinander unterschieden und somit miteinander vergleichbar waren.

Bei der Auswertung der Daten wurde eine signifikante, negative Korrelation zwischen der Höhe des Hämoglobinspiegels bei Beginn der HDChT und der Dauer der erythropoetischen Rekonstitution ($r=-0,606$, $p=0,000$) festgestellt. Ebenso zeigte sich, dass weniger EKs und TKs transfundiert werden mussten. Daraus wird ersichtlich, dass sich ein höherer Hb-Wert positiv auf den Verlauf der Rekonstitutionsphase auswirkt bzw. schon von Beginn an für bessere Voraussetzungen sorgt. Bei einer Einteilung des Kollektivs in eine Gruppe mit hohem Hb-Wert ($> 11,0$ g/dl) und eine Gruppe mit niedrigem Hb ($\leq 11,0$ g/dl) ergab sich mit 7,8 Tagen im Vergleich zu 16,2 Tagen eine signifikant verkürzte Rekonstitutionsdauer ($p=0,000$). Der Substitutionsbedarf mit EKs sank von 5,3 auf 1,8 und die Zahl der TKs verringerte sich von 5,1 auf 3,3. Somit können mit einem ausreichend hohen Hb-Wert (> 11 g/dl) entstehende Komplikationen und Risiken für den Patienten vermindert werden und die nicht unerheblichen Kosten, die durch den Substitutionsbedarf mit EKs und TKs entstehen, gesenkt werden. Ähnliche Untersuchungen gab es bisher nur zu den Auswirkungen der initialen Thrombozytenwerte auf die megakaryopoetische Rekonstitution und den Substitutionsbedarf an Thrombozytenkonzentraten. Darin wurde eine Reduktion der Rekonstitutionsdauer sowie ein Rückgang des Substitutionsbedarfs festgestellt [20]. Im Bezug auf die Anwendung von EPO zur schnelleren erythropoetischen Rekonstitution wurde in mehreren Publikationen kein signifikanter Unterschied gefunden [56, 63]. Dies bestärkt die Annahme, dass höhere Hb-Werte für einen besseren Zustand des Patienten hinsichtlich seiner Knochenmarkfunktion sprechen, nicht aber, dass der Hb-Wert an sich für die beschriebenen positiven Effekte verantwortlich ist.

Im Durchschnitt erhielten die Patienten aller Diagnosegruppen $7,8 \times 10^6$ CD34⁺ Zellen /kg KG. Patienten der Plasmazytom-Gruppe erhielten die höchste Stammzelldosis mit einer durchschnittlichen Zellzahl von $9,4 \times 10^6$

CD34⁺ Zellen /kg KG. Dieser nicht signifikante Unterschied beruht wahrscheinlich auf den besseren, zuvor erwähnten Mobilisierungs- und Sammlungsergebnissen in dieser Patientengruppe.

4.2.2. Rekonstitution der Leukopoese und der Immunabwehr

4.2.2.1. Leukozytenrekonstitution

Das Engraftment der Leukozyten verlief bei allen Patienten erfolgreich. Wie bereits in Abschnitt 3.4.3. beschrieben, kam es im vorliegenden Patientengut im Mittel am Tag 11 (10,5-11,6) zu einem Wiederanstieg der Leukozyten auf $> 1\,000/\mu\text{l}$. Legros et al. sowie Bensinger et al. fanden bei der Auswertung ihrer Patientendaten eine mediane Dauer bis zum Anstieg der Leukozyten von 12 Tagen (9-84 bzw. 7-46) [13, 54]. Alcorn et al. beschreiben in ihrer Studie eine Erholung der neutrophilen Granulozyten von 11 Tagen im Mittel [5]. Bei Miyamoto et al. lag die mittlere Dauer der Leukopenie bei 14,6 (12,5-16,7) Tagen [65].

Weiterhin ließ sich in dieser Arbeit bestätigen, dass mit steigender, transfundierter CD34⁺ Zelldosis die Dauer der Leukopenie abnahm. Wurden weniger als $2,0 \times 10^6$ CD34⁺ Zellen /kg KG transfundiert lag die mittlere Rekonstitutionsdauer bei 14,6 Tagen. Lag die CD34⁺ Zelldosis im Bereich zwischen $2,0$ - $5,0 \times 10^6$ CD34⁺ Zellen /kg KG reduzierte sich die Leukopeniedauer auf 11,0 Tage und bei einer CD34⁺ Zelldosis von über $5,0 \times 10^6$ /kg KG verkürzte sich die Dauer noch einmal signifikant auf 10,8 Tage. Es ist festzuhalten, dass ab einer Transfusionsdosis von $12,0 \times 10^6$ CD34⁺ Zellen /kg KG die Schwankung der Leukopeniedauer nur noch bei 7-11 Tagen lag, während sie bei Verabreichung der Mindestdosis von $2,0 \times 10^6$ CD34⁺ Zellen /kg KG zwischen 7 und 27 Tagen lag.

Grundsätzlich benötigten Patienten aus der Gruppe mit Plasmozytom und mit „anderer Diagnose“ weniger Zeit für die Rekonstitution der Leukozyten als andere NHL-Patienten. Nachdem keine der Diagnosegruppen auf Grund vergleichbarer Ausgangsblutbilder vor Beginn der Hochdosis-Chemotherapie einen Vorteil hatte, mag das im Falle der Plasmozytom-Patienten an der höheren Transplantationsdosis gelegen haben. Zu berücksichtigen ist aber auch das Stadium der Krankheit und die Knochenmark-Toxizität der verschiedenen Behandlungsverfahren. Eine Transplantationsdosis im Bereich von $2,0$ - $5,0 \times 10^6$ CD34⁺ Zellen /kg KG erscheint günstig. Bei dieser Dosis ist bei 80 % der Patienten nach 12 Tagen die Leukozytenrekonstitution abgeschlossen. Zelldosen darunter verlängern die Leukopeniedauer und damit das Risiko der Entstehung von lebensbedrohlichen Infektionen. Dosen darüber brachten zwar einen signifikanten, aber nur geringen Vorteil. Dem gegenüber steht ein erheblicher Aufwand durch zusätzliche Apheresen und gegebenenfalls auch durch einen erneuten Mobilisationszyklus.

4.2.2.2. Fieberdauer

Die Verabreichung einer Hochdosis-Chemotherapie zieht auf Grund ihres myelotoxischen Effektes eine Periode mit gesteigerter Infektionsanfälligkeit nach sich. Das Auftreten von Fieber ist ein Hinweis auf eine Infektion, wobei es zu bedenken gilt, dass im Verlauf einer Hochdosis-Chemotherapie mit PBSZT auch ein FUO auftreten kann, bei dem kein Erregernachweis gelingt.

Im Falle der 127 ausgewerteten Blutstammzelltransplantationen trat 108mal (85 %) Fieber über 38,5 °C auf. Im Durchschnitt lag die Fieberdauer bei 5 Tagen.

Die Dauer der Fieberperiode verkürzte sich bei einer Steigerung der CD34⁺ Zelldosis. Bei weniger als $2,0 \times 10^6$ CD34⁺ transfundierten Zellen /kg KG betrug die mittlere Fieberdauer 7,6 Tage. Durch eine Steigerung der CD34⁺ Zelldosis auf Werte zwischen $2,0$ - $5,0 \times 10^6$ Zellen /kg KG verringerte sie sich auf 6,3 Tage. Bei einer weiteren Erhöhung der Zelldosis über $5,0 \times 10^6$ CD34⁺ Zellen /kg KG reduzierte sich die Fieberdauer nur noch gering auf 6,0 Tage. Erst bei Werten über $10,0 \times 10^6$ CD34⁺ /kg KG sank die Fieberdauer durchschnittlich auf 5 Tage. Wie im Abschnitt zuvor bereits beschrieben, erholte sich mit steigender CD34⁺ Zelldosis die Leukopoese signifikant schneller. Somit ist die Immunabwehr der Patienten auch schneller auf einem akzeptablen Niveau und Infektionen dauern weniger lange an.

Bei Betrachtung der einzelnen Diagnosegruppen war die Fieberdauer bei Plasmozytom-Patienten und bei Patienten mit „anderer Diagnose“ im Mittel 2-3 Tage signifikant kürzer als in der NHL-Gruppe.

4.2.2.3. Erhöhung des Serum CRP-Spiegels

Ein weiterer Parameter, der Aussagen über die Dauer und Schwere einer Infektion zulässt, ist der Wert des C-reaktiven Proteins (CRP) im Serum. In der Literatur ist beschrieben, dass ab einem CRP-Wert von 5-10 mg/dl mit einer Sensitivität von 86 % von einer Infektion im Körper des Patienten ausgegangen werden kann [2, 86]. Deswegen wurde dieser Bereich für die Bestimmung des Zeitraums, in dem die Patienten an solchen Infektionen erkrankt waren, herangezogen. Die Dauer der CRP-Erhöhung oberhalb dieses Wertes betrug im Durchschnitt 8,6 Tage. Mit steigender transfundierter CD34⁺ Zelldosis verkürzte sich die Dauer und die maximal erreichte Serumkonzentration sank. Die Dauer lag bei Patienten mit einer Transplantationsdosis von weniger als $2,0 \times 10^6$ CD34⁺ Zellen /kg KG bei 12,2 Tagen und konnte durch eine Erhöhung der CD34⁺ Zelldosis auf Werte zwischen $2,0$ - $5,0 \times 10^6$ Zellen /kg KG signifikant auf 8,7 Tage reduziert werden ($p=0,037$). Der maximale CRP-Wert sank dabei von 20,3 auf 16,4. Bei einer weiteren Steigerung der Transplantationsdosis verkürzte sich die Dauer der CRP-Erhöhung nur noch wenig. Diese Reduktion zeigte sich bei Betrachtung der Diagnose nur in der Gruppe „andere Diagnose“. In der NHL- und der Plasmozytomgruppe war sie nicht nachzuweisen.

Somit führt der Grenzbereich zwischen $2,0$ und $5,0 \times 10^6$ CD34⁺ Zellen /kg KG zu einer Reduktion der Dauer der CRP-Erhöhung über 5,0 mg/dl. Daraus lässt sich wiederum schließen, dass mit steigender CD34⁺ Transfusionsdosis bis zu einem Wert von $5,0 \times 10^6$ /kg KG die Dauer von mittleren bis schweren Infektionen abnimmt. Ortega et al. beschreiben, dass das CRP-Monitoring geeignet ist, um das Risiko eines letalen Verlaufes abschätzen zu können. Ist der CRP-Wert bis Tag 5 nicht über 16 mg/dl gestiegen, ist dies mit einem günstigeren Verlauf verbunden [69]. Um das Outcome zu verbessern, sollte schon im Voraus durch Transplantation einer ausreichenden CD34⁺ Zelldosis die Dauer und Schwere von Infektionen möglichst limitiert werden.

4.2.2.4. Parenterale Ernährung

Der Vorteil einer parenteralen Ernährung besteht in der Möglichkeit einer Kalorienzufuhr bei Störung der enteralen Nahrungsaufnahme. Die Nachteile liegen in einem erhöhten Infektionsrisiko, Hyperglykämiegefahr, hepatisch, metabolische Störungen, Förderung der Enterozytenatrophie und nicht zu letzt auch in den damit verbundenen, zusätzlichen Kosten.

Eine parenterale Ernährung wird einem Patienten nach einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation verabreicht, um ein optimales Angebot an Nährstoffen für die durch die Hochdosis-Chemotherapie geschwächten Patienten bereitzustellen und auch um bei einer erschwerten Nahrungsaufnahme als Folge einer Mucositis des Gastrointestinaltraktes, die häufig nach intensiver zytostatischer Therapie auftritt, eine ausreichende Kalorienzufuhr zu gewährleisten.

In mehreren Studien wurde bislang versucht zu zeigen, ob eine parenterale Ernährung einen positiven Effekt in der Therapie nach einer Stammzelltransplantation mit sich bringt. Untersucht wurde dabei, ob durch die parenterale Ernährung weniger Infektionen auftreten, ob die Aufenthaltsdauer merklich verringert werden kann, oder auch ob die Nachteile, wie z.B. Komplikationen durch infizierte, zentralvenöse Katheter oder Hyperglykämien nicht sogar überwiegen [7]. Nach Auswertung der Ergebnisse mehrerer Studien zur parenteralen Ernährung von Patienten nach HDChT und nachfolgender aPBSZT, die den Nutzen und die Risiken gegeneinander abwägen, folgern Arfons et al., dass die parenterale Ernährung nur nach strenger Indikationsstellung und für eine begrenzte Dauer Sinn macht [7].

Um die Nebenwirkungen der parenteralen Ernährung, die bei manchen Patienten sicherlich unumgänglich sind, möglichst zu reduzieren, sollte die Dauer so kurz wie nötig gehalten werden. Im untersuchten Kollektiv wurden in 66 Fällen (52 %) parenteral Nährstoffe zugeführt und durchschnittlich 9 Tage (1-49) lang verabreicht. Die Steigerung der Transfusionsdosis über $2,0 \times 10^6$ CD34⁺ Zellen /kg KG brachte einen Rückgang der Dauer von 5,8 auf 4,8 Tage. Allerdings zeigte sich ab einem Wert von mehr als $5,0 \times 10^6$ CD34⁺ Zellen /kg KG ein unerwarteter Anstieg auf 6,9 Tage. Die Ursache hierfür bleibt unklar.

Dennoch legt die vorliegende Beobachtung nahe, dass mit der Verabreichung einer CD34⁺ Zelldosis von 2,0-5,0 $\times 10^6$ Zellen /kg KG die geringste Dauer einer parenteralen Ernährung zu erzielen ist und somit die möglichen Nebenwirkungen auf ein Minimum begrenzt werden können.

4.2.3. Erythropoetische Rekonstitution

Wie schon in 4.2.1. erwähnt, hat ein höherer Ausgangs-Hämoglobinspiegel einen günstigen Einfluss auf die erythropoetische Rekonstitution. Betrachtet man hingegen den Zusammenhang zwischen der CD34⁺ Transplantationsdosis und der Rekonstitutionsdauer der Erythropoese, so erkennt man zwar einen gegenläufigen Trend, allerdings ist dieser nicht signifikant. Dementsprechend ist die CD34⁺ Zellzahl nur mäßig als prädiktiver Parameter der erythropoetischen Rekonstitution geeignet.

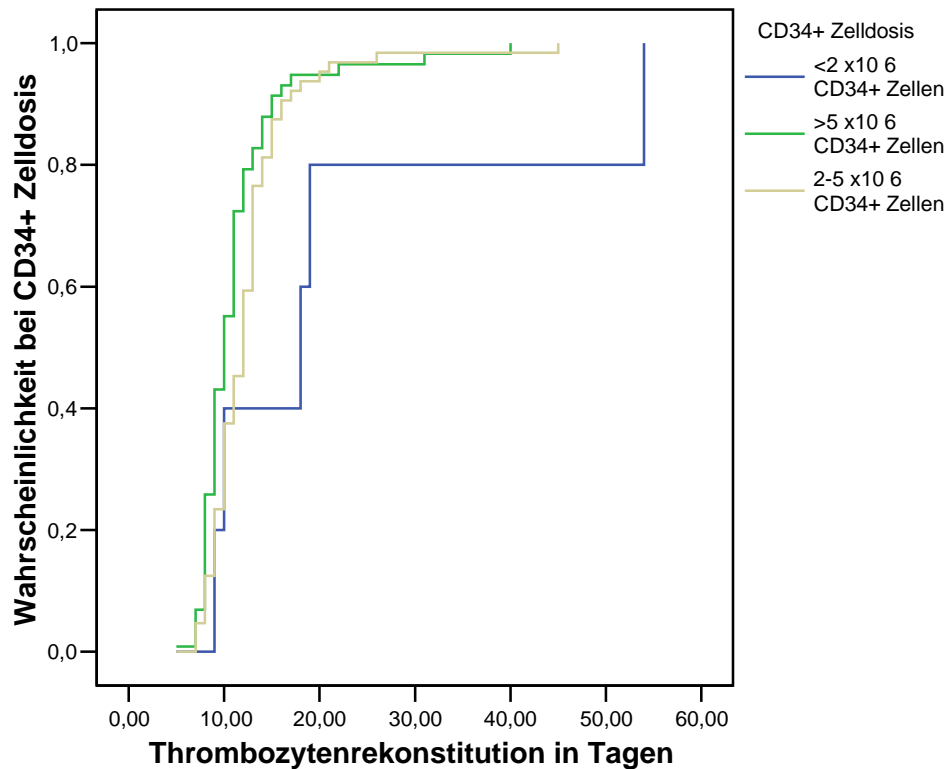
Das gleiche trifft für die transplantierte CFU-GM und BFU/CFU-E Dosis zu, wobei ebenfalls keine Signifikanz nachweisbar war. Signifikant ist hingegen die Beziehung zwischen den BFU/CFU-E und der megakaryopoetischen Rekonstitution, wie im folgenden Abschnitt erläutert wird.

4.2.4. Megakaryopoetische Rekonstitution

Bei allen Patienten verlief die megakaryopoetische Rekonstitution erfolgreich. Insgesamt betrachtet, dauerte es nach der Blutstammzelltransplantation durchschnittlich 12,3 Tage (11,2-13,5) bis die Thrombozyten der Patienten bei 20 000 / μ l stabil waren. Somit kann davon ausgegangen werden, dass nach diesem Zeitraum die megakaryopoetische Rekonstitution soweit fortgeschritten ist, dass zumindest das Risiko einer schwerwiegenden Blutung nicht mehr gegeben ist. Wenngleich es natürlich zur völligen Wiederherstellung stabiler Blutbilder wesentlich längerer Zeiträume bedarf. Zum so genannten Long-Term Engraftment benötigt die Leukopoese circa 3 Monate, während die Erythropoese und Megakaryopoese innerhalb von circa 6 Monaten stabile Werte aufweisen [84].

Für die Erholung der Megakaryopoese direkt nach der Stammzelltransplantation (Short Term Engraftment) liegen die publizierten Werte im Bereich von 11 Tagen (9-17). Oran et al. stellten eine Rekonstitutionsdauer von 13 Tagen zum Erreichen des Schwellenwertes von 20 000 Thrombozyten / μ l [68] fest und bei Parea et al. lag der Zeitraum bei 9,5 Tagen (0-52) [70]. Somit ist die megakaryopoetische Rekonstitutionsdauer unserer Patienten mit durchschnittlichen 12,3 Tagen mit der anderer Einrichtungen vergleichbar.

Eine Erhöhung der CD34⁺ Zelldosis brachte eine signifikante Verkürzung der megakaryopoetischen Rekonstitutionsdauer mit sich: Bei einer Zelldosis von $< 2,0 \times 10^6$ CD34⁺ Zellen /kg KG lag die Dauer bei 22 Tagen und konnte auf 12,5 Tage verringert werden, wenn Zelldosen zwischen 2,0 und $5,0 \times 10^6$ CD34⁺ Zellen /kg KG transfundiert wurden. Eine weitere Erhöhung der Transfusionsdosis über $5,0 \times 10^6$ CD34⁺ Zellen /kg KG erbrachte nur noch eine leichtere Verkürzung der Rekonstitutionsdauer auf 11,3 Tage. Dieses Ergebnis bestätigt unter anderem die Arbeit von Oran et al. [68], die ein schnelleres megakaryopoetisches Engraftment bei einer Dosis von $> 3,0 \times 10^6$ CD34⁺ Zellen /kg KG beschrieben im Vergleich zu Patienten, deren Dosis darunter lag. Anhand von Abbildung 4.2 lässt sich ersehen, wie hoch die Wahrscheinlichkeit zu einem bestimmten Zeitpunkt ist, einen stabilen Thrombozytenwert $> 20 000$ / μ l zu erreichen. Außerdem zeigt die Abbildung, dass eine weitere Erhöhung der CD34⁺ Zelldosis über den Wert von $5,0 \times 10^6$ CD34⁺ Zellen /kg KG keine markanten Vorteile in der Dauer der megakaryopoetischen Rekonstitution mit sich bringt. Diese Ergebnisse stehen in Einklang mit den Befunden von Oran et al. [68].



Log-Rank Test $p=0,0152$

Abbildung 4.2 Wahrscheinlichkeit des Erreichens der megakaryopoetischen Rekonstitution in Abhängigkeit zur transplantierten CD34⁺ Zelldosis zu einem bestimmten Zeitpunkt

Auch die Menge, der im Transplantat enthaltenen CFU-GM, beeinflusste die megakaryopoetische Rekonstitution. Mit steigender Dosis verkürzte sich die Dauer bis zur Wiederherstellung von stabilen Werten oberhalb der 20 000 / μ l Schwelle. Um eine Dauer ähnlich der CD34⁺ Zelldosis zwischen 2,0 und 5,0 $\times 10^6$ Zellen /kg KG zu erhalten, sollte die CFU-GM Dosis zwischen 4,0-10,0 $\times 10^5$ /kg KG liegen. Hierbei lag die Rekonstitutionsdauer im Mittel bei 11,5 Tagen. Plasmozytom-Patienten wiesen auch hier schnellere Rekonstitutionszeiten in Abhängigkeit zur CFU-GM Dosis auf. Bei diesen Patienten reichte schon eine Dosis unterhalb von 4,0 $\times 10^5$ CFU-GM /kg KG für eine Erholung der Blutplättchenzahl innerhalb von 11,7 Tagen.

Analog zu den Ergebnissen der CFU-GM Dosis, hatte auch die Anzahl der BFU/CFU-E einen Einfluss auf die Erholungsdauer der Megakaryopoese. Mit steigender BFU/CFU-E Dosis nahm die Dauer signifikant ab ($p=0,001$) und lag bei $> 4,0 \times 10^5$ BFU/CFU-E /kg KG bei 11,9 Tagen (Abbildung 4.4). Eine Steigerung der Dosis über 10,0 $\times 10^5$ BFU/CFU-E /kg KG erbrachte eine weitere Reduktion der megakaryopoetischen Rekonstitution.

Diese Beobachtung lässt sich mit der allgemein anerkannten Theorie der Megakaryopoese erklären (siehe Abbildung 4.3). Man geht davon aus, dass es eine gemeinsame megakaryopoetische, erythropoetische Vorläuferzelle (MEP) gibt, die sich erst sehr spät in der Hämatopoese endgültig differenziert [27]. Somit ist die Bestimmung der Koloniezahlen der roten Reihe (BFU/CFU-E) auch ein Maß für die Zahl der

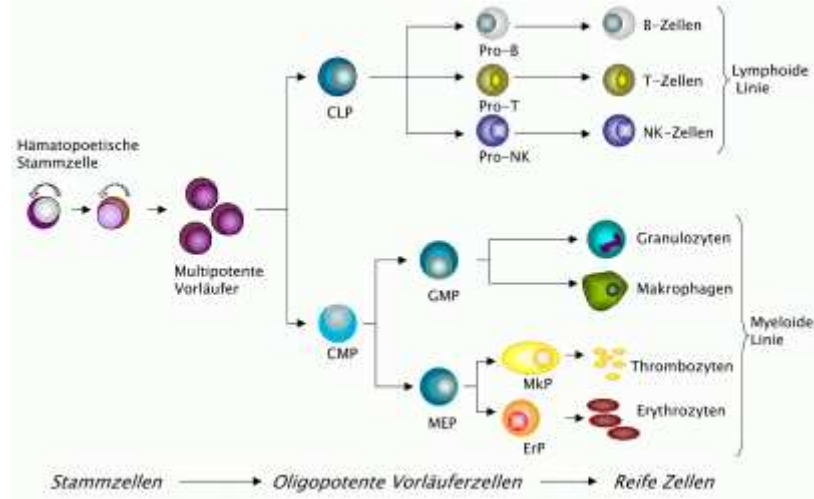
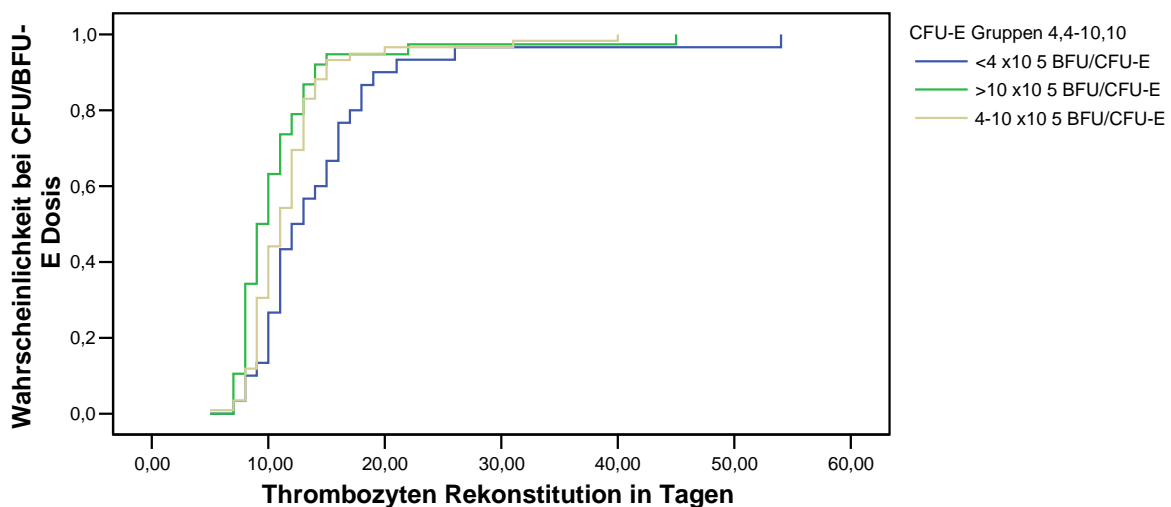


Abbildung 4.3 Hämatopoese mit freundlicher Genehmigung des Heinrich-Pette-Instituts, Hamburg

megakaryopoetischen Vorläuferzellen und damit auch für das Potential des Stammzellproduktes zur megakaryopoetischen Rekonstitution in vivo. Die klinische Bedeutung dieses Zusammenhangs zeigten Hassan et al. [40] in einer Studie anhand von 50 intensiv vorbehandelten Lymphom Patienten. Sie fanden eine umgekehrte Korrelation zwischen BFU/CFU-E Dosis und Thrombozytenrekonstitutionsdauer bei einer transplantierten BFU/CFU-E Dosis von weniger als $1,0 \times 10^5$ /kg KG. Aus den Daten der vorliegenden Studie kann gefolgert werden, dass ab Werten von über $4,0 \times 10^5$ BFU/CFU-E /kg KG die Rekonstitutionsdauer der Megakaryopoese unter 12 Tagen liegt. Diese Dosis bewirkt ebenfalls eine signifikante Reduktion der verabreichten Thrombozytenkonzentrate ($p=0,006$). Damit liegt dieser anhand von 127 Aufenthalten ermittelte Grenzwert im selben Bereich wie bei Hassan et al.

Somit stellt die BFU/CFU-E Dosis neben der $CD34^+$ Zelldosis einen weiteren wichtigen prädiktiven Parameter im Hinblick auf die megakaryopoetische Rekonstitution dar, wie auch in der Kaplan-Meier Darstellung (Abbildung 4.4) bei einem signifikanten Log-Rank Test ($p=0,0075$) ersichtlich wird.



Log-Rank Test $p=0,0075$

Abbildung 4.4 Wahrscheinlichkeit des Erreichens der megakaryopoetischen Rekonstitution in Abhängigkeit zur transplantierten BFU/CFU-E Zelldosis zu einem bestimmten Zeitpunkt

4.2.5. Verbrauch von Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten

Der Bedarf an Erythrozytenkonzentraten (EK) lag bei den durchgeführten Stammzelltransplantationen im Durchschnitt bei 2 EKs (0-27). Unter Berücksichtigung der einzelnen Diagnosen ist festzustellen, dass Plasmozytom-Patienten mit im Mittel 2,6 EKs (1,8-3,3) einen geringeren Erythrozytentransfusionsbedarf hatten als Patienten mit NHL, die 5,4 EKs (3,4-7,0) benötigten, und als Patienten mit „anderer Diagnose“, die 4,5 EKs (3,4-5,6) benötigten. Diese Beobachtung mag einerseits aus besseren Ausgangsbedingungen der Plasmozytom-Patienten resultieren, die schon bei ihrer Krankenhausaufnahme mit 11,9 g/dl den höchsten Hämoglobinwert innerhalb der Diagnosegruppen hatten. Andererseits lagen auch im Verlauf der niedrigste, gemessene Hb-Wert und der Wert bei Entlassung über dem der Vergleichsgruppen, was wiederum in der Eigenheit dieser Tumorart, ihrer Wirkung auf das Knochenmark und ihrer Behandlung begründet sein dürfte.

Der durchschnittliche Thrombozytenkonzentrat Bedarf lag bei 5,1 TKs (3,8-6,4). NHL-Patienten wurden dabei im Mittel 7,3 TKs (4,4-10,2) verabreicht, Plasmozytom-Patienten erhielten 1,9 TKs (1,5-2,4) und Patienten mit „anderer Diagnose“ 4,7 TKs (3,4-6,0).

In einer Multicenterstudie von Bernstein et al. wurde ein TK Bedarf von 2-10 TKs nach Stammzelltransplantationen im Allgemeinen festgestellt. In einer Aufschlüsselung nach Diagnosen benötigten laut dieser Studie NHL-Patienten im Durchschnitt 5,0 (1,0-51,0) TKs, im speziellen Plasmozytom-Patienten 2,0 (0-26,0) TKs und Patienten mit soliden Tumoren 6,0 (0-25,0) TKs [15]. Damit liegt die verabreichte TK Menge bei Plasmozytom-Patienten im Bereich der Menge, die durchschnittlich auch bei Blutstammzelltransplantationen in anderen Kliniken verabreicht wird. In den anderen beiden Diagnosegruppen wurden deutlich mehr TKs benötigt.

Eine Studie von Wandt et al. beschreibt, dass bei einer besonders strengen Indikationsstellung der TK Transfusionsbedarf sogar auf 1 TK (0-18) gesenkt werden kann [89]. Das dabei untersuchte Patientengut bestand überwiegend aus Patienten mit Plasmozytom (> 50%) und sonstigen NHL. Dieser besonders niedrige TK Bedarf erklärt sich nach dem oben Beschriebenen einerseits aus dem hohen Anteil an Plasmozytom-Patienten und andererseits aus der besonders strengen Indikationsstellung zur Thrombozytensubstitution. Diese erfolgte nur bei klinisch relevanten Blutungen, wohingegen in unserer Klinik auch Thrombozyten zur Blutungsprophylaxe transfundiert werden.

4.3. Aufenthaltsdauer

Die mittlere Aufenthaltsdauer der Patienten für die Durchführung der Hochdosis-Chemotherapie und der Stammzelltransplantation betrug in den 127 Fällen 27 Tage (25,1-29,8). NHL-Patienten waren 32 Tage stationär aufgenommen, Patienten mit „anderer Diagnose“ 27 Tage und Plasmozytom-Patienten 23 Tage. Damit war die Aufenthaltsdauer bei Plasmozytom-Patienten am kürzesten.

Bei der Auswertung der Aufenthaltsdauer im Bezug auf die verabreichte CD34⁺ Zelldosis ist festzustellen, dass eine Erhöhung der Dosis mit einer Reduktion der Aufenthaltsdauer verbunden ist. Besonders deutlich fiel diese Reduktion im Vergleich der Patienten mit einer Dosis von weniger als $2,0 \times 10^6$ CD34⁺ Zellen /kg KG mit denen mit $2,0-5,0 \times 10^6$ CD34⁺ Zellen /kg KG auf, wobei im Mittel eine signifikante Reduktion von 36 Tagen auf 28 Tage erreicht wurde. Weniger deutlich fiel die Reduktion bei Patienten mit einer CD34⁺ Zelldosis von mehr als $5,0 \times 10^6$ /kg KG aus, bei denen die Aufenthaltsdauer durchschnittlich bei 26 Tagen lag und sich damit nicht signifikant verkürzte.

4.4. Prädiktive Modelle

Die Aufenthaltsdauer der Patienten zu einer Hochdosis-Chemotherapie stellt gerade im Hinblick auf die Abrechnung nach DRG einen wichtigen Faktor dar. Bei der Erstellung eines prädiktiven Modells im Hinblick auf die Aufenthaltsdauer erwiesen sich die Grunderkrankung, der Hb-Wert bei Aufnahme, die Dauer der G-CSF Behandlung, die Anzahl der CD34⁺ Zellen im Blut vor Apherese, die CD34⁺ Transplantationsdosis und die transplantierte BFU/CFU-E Dosis als relevante Prädiktoren. Den größten Einfluss auf die Aufenthaltsdauer hatten dabei die Art der Grunderkrankung und die BFU/CFU-E Dosis. Transplantiert man eine Dosis von 4,0-10,0 x10⁵ BFU/CFU-E /kg KG im Vergleich zu einer Dosis unterhalb von 4,0 x10⁵/kg KG, so steigert man die Wahrscheinlichkeit einer Aufenthaltsdauer von unter 24 Tagen um 70 %. Plasmozytom-Patienten hatten eine um 9 % erhöhte Wahrscheinlichkeit für einen kürzeren Aufenthalt als Patienten mit „anderer Diagnose“. Bei Patienten mit der Diagnose NHL erhöhte sich dagegen die Wahrscheinlichkeit für einen längeren Aufenthalt um den Faktor 3,4. Dies verdeutlicht, wie sehr die Grunderkrankung mit ihrer zugrundeliegenden Pathologie, aber auch das unterschiedliche Stadium, in dem die Behandlung erfolgt, die Aufenthaltsdauer beeinflussen. Unabhängig davon kann festgehalten werden, dass sich die BFU/CFU-E Dosis positiv auf die Länge der stationären Verweildauer auswirkt. In einem anderen Abschnitt (3.4.5.3.) konnte bereits gezeigt werden, dass es eine Verbindung zwischen BFU/CFU-E Dosis und im Besonderen der megakaryopoetischen Rekonstitution gibt. Erfolgt diese früher und sind deswegen weniger supportive Maßnahmen nötig, kann dadurch die Aufenthaltsdauer kürzer ausfallen.

Unter Verwendung der zuvor beschriebenen Faktoren und ihres unterschiedlichen Einflusses, lässt sich ein Modell zur Eingruppierung der Patienten nach der Wahrscheinlichkeit für einen kurzen oder langen Aufenthalt (≤ 24 Tage, > 24 Tage) erstellen. Dabei werden 73 % der Patienten richtig einem langen Aufenthalt und sogar 88 % der Patienten richtig einem kurzen Aufenthalt zugeordnet.

Für eine zügige hämatopoetische Rekonstitution, gemessen anhand der kombinierten leukopoetischen und megakaryopoetischen Rekonstitution, wurde in einer Regressionsanalyse die Menge der Thrombozyten bei Aufnahme, die CD34⁺ Transfusionsdosis und die G-CSF Dauer als relevant ermittelt. Dabei spielte besonders die Menge der transfundierten CD34⁺ Zellen /kg KG eine Rolle. Steigert man diese um 1,0 x10⁶ Zellen /kg KG, erhöht man die Wahrscheinlichkeit einer zügigen Rekonstitution um 11 %. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Baech et al.. In ihrer Studie konnte eine Erhöhung der mittleren CD34⁺ Zelldosis die Wahrscheinlichkeit einer schnelleren hämatopoetischen Rekonstitution um 10 % steigern [84], wobei sie die akzeptable Rekonstitutionsdauer mit 12 Tagen 1 bzw. 2 Tage später definierten. Das durch die Analyse erstellte prädiktive Modell klassifiziert 70 % der akzeptablen und sogar 72 % der nicht akzeptablen Fälle korrekt. In der Studie von Baech et al. lag der Anteil an richtig nicht akzeptablen Fällen bei 57 % unter Verwendung anderer Prädiktoren. Dieses Beispiel zeigt aber, dass einerseits die Auswahl der Prädiktoren andererseits aber auch die klinischen Bedingungen die Zuverlässigkeit eines Modells bestimmen. Zu nennen wären hier zum einen das Patientengut mit seinen jeweiligen Grunderkrankungen und den klinischen Verfahrensweisen und zum anderen methodische Unterschiede wie die Applikation von G-CSF, die z.B. im Falle der Studie von Baech et al. nicht erfolgte. Ebenso wurde nur in unserem Modell eine Optimierung mittels ROC-Analyse durchgeführt, wodurch die Trennschärfe noch zusätzlich erhöht wurde.

In mehreren Publikationen konnte bereits der Nutzen einer G-CSF Therapie gezeigt werden [16]. Dieser Analyse zufolge bewirkt jedoch eine längere G-CSF Gabe eine verzögerte hämatopoetische Rekonstitution. Aber im Falle einer solchen Verzögerung wird dem Patienten G-CSF über einen längeren Zeitraum gegeben. Somit zieht also eine verzögerte hämatopoetische Rekonstitution eine längere G-CSF Gabe nach sich und nicht umgekehrt. Dennoch zeigt sich dies im statistischen Modell als scheinbarer negativer Einfluss der G-CSF Gabe auf die hämatopoetische Rekonstitutionsdauer.

In einer weiteren Analyse zur Bewertung der ökonomischen Aspekte wurden Prädiktoren für den Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentratverbrauch kombiniert mit der Verwendung von teuren Antibiotika und Antimykotika (Moxifloxacin, Teicoplanin, Diflucan und Voriconazol) ermittelt. Es zeigte sich, dass die Grunderkrankung, der Hb bei Aufnahme und die Anzahl der im Blut zirkulierenden CD34⁺ Zellen einen Einfluss auf diesen sekundären Endpunkt haben. Besonders die Diagnose Plasmozytom bzw. die Diagnose NHL verringerte im Vergleich zur Gruppe „andere Diagnose“ die Wahrscheinlichkeit zur Anwendung von mehr als 2 EKs, mehr als 3 TKs und teuren Medikamenten deutlich mit einem Faktor von 0,1 bzw. 0,4. Einen weiteren Prädiktor stellte die Hämoglobinkonzentration bei Aufnahme dar. Bei einer Erhöhung des Hb-Spiegels um 1 g/dl sinkt die Wahrscheinlichkeit für ein nicht akzeptables Ergebnis, also mehr als 2 EKs, mehr als 3 TKs und teure Medikamente, um 27 %. Wendet man nun diese Prädiktoren und ihre individuelle Wichtung zur Erstellung eines prädiktiven Modells an, so lassen sich die für den Behandelnden besonders wichtigen, nämlich die nicht akzeptablen Verläufe, zu 83 % korrekt klassifizieren, die akzeptablen ihrerseits zu 55 %. Auch hier bietet sich ein Vergleich mit der Studie von Baech et al. an, da ein sehr ähnlicher Ausgangswert für die Ermittlung des Modells gewählt wurde. Die Studie geht bei weniger als 2 EKs, weniger als 1 TK und einer Antibiotika Gabe von weniger als 6 Tagen von akzeptablen Grenzwerten aus. Die Prädiktoren unterscheiden sich auch hier von den in dieser Arbeit ermittelten, was aber alleine schon an der Erfassung der möglichen prädiktiven Parameter im Vorfeld der Arbeit liegt. Baech et al. erreichen bei ihrem Patientengut eine richtige Klassifizierungsrate von 77 % für akzeptable Verläufe und von 55 % für nicht akzeptable Verläufe. Dieser Unterschied in den beiden Modellen wird nicht zuletzt auch durch die Wahl eines geeigneten Cut-Off Punktes bestimmt, d.h. die Wahrscheinlichkeit ab der ein Ereignis einer bestimmten Gruppe zugeordnet wird. Somit lassen sich unterschiedliche Gewichtungen erzielen. In dieser Arbeit wurde Wert auf eine möglichst hohe Trennschärfe der Modelle im Hinblick auf schwere Verläufe und ökonomisch besonders aufwendige Therapien gelegt.

4.5. Zusammenfassung

Von der Entdeckung der hämatopoetischen Stammzellen bis hin zur peripheren, autologen Stammzelltransplantation bedurfte es vieler neuer Ansätze und jahrelanger wissenschaftlicher Forschung. Heute jedoch ist diese Therapieform ein etabliertes Verfahren zur Behandlung von Patienten mit hämato-onkologischen Neoplasien, und wird auch häufig am Klinikum Großhadern eingesetzt. Das Ziel der vorliegenden Arbeit bestand in der Validierung der Stammzelltransplantate und in der Suche nach prädiktiven Faktoren für einen günstigen Verlauf einer aPBSZT nach Hochdosischemotherapie in der Medizinischen Klinik III am Klinikum Großhadern.

Insgesamt wurden Daten von 104 Patienten in dieser Arbeit ausgewertet. Da bei manchen Patienten mehrere Apheresesitzungen erfolgten, standen 137 Datensätze zur Verfügung. Für die Auswertung der Hochdosis-Chemotherapie wurden 127 Datensätze analysiert, da ein Teil der 104 Patienten mehrfach transplantiert wurde.

Für eine aPBSZT und damit indirekt auch für die Stammzellapherese gibt die Bundesärztekammer in ihren Richtlinien einen empfohlenen Mindestwert von $2,0 \times 10^6$ CD34⁺ Zellen /kg KG [80, 91] an. Bei den 137 durchgeführten Blutstammzellapheresen wurde im Mittel nach 1,3 Sitzungen die Mindestdosis erreicht. Bei 77 (56 %) Patienten wurde dafür nur eine Sitzung benötigt. Erwartungsgemäß zeigte die Zahl der im peripheren Blut zirkulierenden CD34⁺ Zellen am Tag der Stammzellapherese eine enge Korrelation mit dem Stammzellertrag. Dieser Zusammenhang wurde genutzt, um für die zirkulierenden CD34⁺ Zellen Bereiche festzulegen, bei denen mit einem bestimmten Stammzellertrag gerechnet werden kann. Um mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Dosis von mehr als $2,0 \times 10^6$ /kg KG mit einer Leukapherese zu gewinnen, sollten 20-35 CD34⁺ Zellen / μ l im peripheren Blut vorhanden sein. Um mindestens $5,0 \times 10^6$ Zellen /kg KG zu sammeln, müssen 35-60 CD34⁺ Zellen / μ l Blut vorliegen. Handelt es sich um einen Plasmozytom-Patienten, so reichen schon 18 CD34⁺ Zellen / μ l Blut um eine Dosis von $2,0 \times 10^6$ /kg KG zu erreichen. Der in den Richtlinien der Bundesärztekammer angegebene Wert von 10 CD34⁺ Zellen / μ l Blut als Ausgangswert für eine Blutstammzellapherese erscheint nach den vorliegenden Daten zu niedrig angesetzt zu sein.

Relativ zuverlässige Aussagen über die hämatopoetische Rekonstitution nach einer Hochdosis-Chemotherapie und autologer Blutstammzelltransplantation lassen sich aus der Dosis der transplantierten CD34⁺ Zellen herleiten. Die vorliegende Studie zeigt, dass die in den Richtlinien der Deutschen Ärztekammer empfohlene Dosis von $2,0 \times 10^6$ Zellen /kg KG bei der aPBSZT eine Mindestdosis darstellt. Bei Werten über $2,0 \times 10^6$ Zellen /kg KG reduzierte sich die Dauer der Rekonstitution der Leukopoese und der Megakaryopoese signifikant. Ab einem Wert von $5,0 \times 10^6$ CD34⁺ Zellen /kg KG bemerkt man nur noch eine minimale Abnahme der Leukozytenrekonstitutiondauer und eine geringe Abnahme der megakaryopoetischen Rekonstitutionsdauer. Analog dazu verhält sich eine Erhöhung der transfundierten CFU-GM Dosis. Außerdem führte die Erhöhung der CD34⁺ Zelldosis zu einem Rückgang der Infektionsdauer, des Thrombozytenkonzentratverbrauchs, der parenteralen Ernährungsdauer und der Aufenthaltsdauer.

Interessanterweise zeigte sich, dass routinemäßig bestimmte Parameter der Erythropoese in einer auffallenden Beziehung zum Transplantationsverlauf stehen. Bei einem Ausgangs-Hämoglobinwert von mehr als 11 g/dl verringerten sich die Dauer der erythropoetischen Rekonstitution, sowie die Anzahl der transfundierten EKs und TKs. Darüber hinaus bewirkte eine Erhöhung der transfundierten BFU/CFU-E, die ein Maß für die Fähigkeit des Transplantats zur Bildung von erythropoetischen Zellen darstellen, einen signifikanten Rückgang der Rekonstitutionsdauer der Megakaryopoese. Das Transplantat sollte eine Dosis von $4,0$ - $10,0 \times 10^5$ /kg KG BFU/CFU-E enthalten, um eine megakaryopoetische Rekonstitution innerhalb von 12 (11-13) Tagen zu erzielen.

Bei dieser BFU/CFU-E-Dosis war der Transfusionsbedarf an Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten am geringsten und die Dauer von Fieber und CRP-Erhöhung über 5 mg/dl am kürzesten.

Um Patienten mit ungünstigem Verlauf im Voraus erkennen zu können, wurden prädiktive Modelle mittels binärer logistischer Regression erstellt, deren Trennschärfe durch zusätzliche ROC-Analysen optimiert wurde. Hiermit gelang die Auswahl prädiktiver Faktoren, die für die Dauer des stationären Aufenthalts, die Rekonstitutionsdauer der Leukopoese bzw. der Megakaryopoese und den Transfusionsbedarf an Erythrozyten bzw. Thrombozyten relevant waren. Diese umfaßten erwartungsgemäß die transplantierte Stammzelldosis, aber auch die Grunderkrankung oder Blutbildwerte vor HDChT mit aPBSZT. Auch kombinierte Endpunkte, wie verlängerte Rekonstitutionszeiten für Leukopoese und Megakaryopoese oder ökonomische Aspekte wie der Bedarf an teurer Supportivtherapie (Transfusionen und Antimykotika) konnten mit einer Wahrscheinlichkeit von 72 % bzw. 83 % richtig vorhergesagt werden.

Wie in dieser Arbeit gezeigt werden konnte, liegen die Ergebnisse der Stammzellapheresen und der Stammzelltransplantationen am Klinikum Großhadern im Bereich der publizierten Werte. Darüber hinaus zeigte sich, dass die Berücksichtigung der BFU/CFU-E-Dosis bei der Transplantation und die beschriebenen prädiktiven Modelle zur Abschätzung der Verläufe von Hochdosischemotherapien mit aPBSZT von Nutzen sein können, und dass dadurch die Therapiesicherheit weiter optimiert werden kann. Somit könnte diese Arbeit dazu beitragen, die Entwicklung dieser stark umforschten Therapieform weiter voranzutreiben.

5. Literaturverzeichnis

1. Ades L., Mary J.Y., Robin M., et al., Long-term outcome after bone marrow transplantation for severe aplastic anemia. *Blood*, 2004, 103; 2490-7
2. Adnet F., Borron S.W., Vicaut E., et al., Value of C-reactive protein in the detection of bacterial contamination at the time of presentation in drug induced aspiration pneumonia. *Chest*, 1997, 112; 466-471
3. Afessa B., Litzow M.R., Tefferi A., Bronchiolitis obliterans and other late onset non-infectious pulmonary complications in hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, 2001, 28; 425-434
4. Aird W., Labopin M., et al., Long-term cryopreservation of human stem cells. *Bone Marrow Transplantation*, 1992, 9; 487-490
5. Alcorn MJ, Holyoake TL, Richmond L et al. CD34-positive cells isolated from cryopreserved peripheral-blood progenitor cells can be expanded ex vivo and used for transplantation with little or no toxicity. *J Clin Oncol*. 1996, 14; 1839–1847
6. Anderlini P, Chan FA, Champlin RE et al. Long-term followup of normal peripheral blood progenitor cell donors treated with filgrastim: no evidence of increased risk of leukaemia development. *Bone Marrow Transplant* 2002, 30; 661–663
7. Arfons L.M., Lazarus H.M., et al., Total parenteral nutrition and hematopoietic stem cell transplantation: an expensive placebo? *Bone Marrow Transplantation*, 2005, 36; 281-288
8. Attarian H., Feng Z., Buckner C.D., et al., Long-term cryopreservation of bone marrow for autologous transplantation, *Bone Marrow Transplantation* 1996, 17; 425-430
9. Baech J., Roer O., Johnsen H.E. Individual quality assessment of autografting by probability evaluation: a model estimated by analysis of graft-related end points in 204 patients with malignancies. *Bone Marrow Transplant*, 2003, 31; 453-458
10. Bearmen S.I., The syndrome of veno-occlusive disease after marrow transplantation. *Blood*, 1995, 85(11); 3005-3085
11. Bekkum van D.W., Vos O., Weyzen W.W.H., Homo- et hétérogreffe tissues hématopieétiques chez souris. *Revue d'Hématologie*, 1956, 11; 477-485
12. Bender J.G., Unverzagt K.L., Walker D.E., et al., Identification of CD 34 positive cells and their subpopulations from normal peripheral blood and bone marrow using multicolour flow cytometry, *Blood*, 1991, 77; 2591-2596
13. Bensinger W., Singer J., Appelbaum F., et al. Autologous transplantation with peripheral blood mononuclear cells collected after administration of recombinant granulocyte stimulating factor. *Blood*, 1993, 81; 3158-3163
14. Bensinger W.I., Martin P.J., Storer B. et al. Transplantation of bone marrow as compared with peripheral-blood cells from HLA-identical relatives in patients with hematologic cancers. *New Engl. J. Med.*, 2001, 344; 175-181
15. Bernstein S. H., Nademanee A. P., Vose J. M., et al., A Multicenter Study of Platelet Recovery and Utilization in Patients After Myeloablative Therapy and Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *American Society of Hematology*. 1998, 91; 3509-17
16. Beyer J., Schwella N., Zingsem J., et al. Hematopoietic rescue after high-dose chemotherapy using autologous peripheralblood progenitor cells or bone marrow: a randomized comparison. *J Clin Oncol*, 1995, 13; 1328–1335

17. Bishop M.R., Anderson J.R., Jackson J.D., et al., High-dose therapy and peripheral blood progenitor cell transplantation: effects of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on the autograft. *Blood*, 1994, 83; 610-616
18. Bland J.M., Altman D.G. Survival probabilities. The Kaplan-Meier method. *BMJ*, 1998, 317; 1572
19. Bockemeyer C., Kanz L., Hochdosis-Chemotherapie – neue Chancen und Risiken in der Onkologie. *Arzneimitteltherapie*, 1997, Heft 8; 237-245
20. Bolwell B.J., Goormastic M., Andresen S., Overmoyer B., Pohlman B. and Kalaycio M. Platelet transfusion requirements during autologous peripheral blood progenitor cell transplantation correlate with the pre-transplant platelet count. *Bone Marrow Transplantation*, 1997, 20; 459-463
21. Cavallaro AM, Lilleby K, Majolino I et al. Three to six year follow-up of normal donors who received recombinant human granulocyte colony-stimulating factor. *Bone Marrow Transplantation*, 2000, 25; 85-89
22. Cavins J.A., Kasakura S., Thomas E.D., Ferrebee J.W., Recovery of lethally irradiated dogs following infusion of autologous marrow stored at low temperature in dimethyl-sulphoxide. *Blood*, 1962, 20; 730-734
23. Chao N.J., Schriber J.R., Grimes K., et al., Granulocyte colony-stimulating factor “mobilized” peripheral blood progenitor cells accelerate granulocyte and platelet recovery after high-dose chemotherapy. *Blood*, 1993, 81; 2031-2035
24. Civin C.I., Strauss L.C., Brovall C., Fackler M.J., Schwartz J.F., Shaper J.H., A hematopoietic progenitor cell surface antigen defined by a monoclonal antibody raised against KG-1a cells. *Journal of Immunology*, 1984, 133(1); 157-165
25. Cooper W.C., Moss T.J., Ross A.A., Ybanez J., Lazarus H.M., Occult tumor contamination of hematopoietic stem cell products does not affect clinical outcome of autologous transplantation in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*, 1998, 16; 3509-17
26. Davis J.M., Rowley S.D., Braine H.G., Piantadosi S., Santos G.W., Clinical toxicity of cryopreserved bone marrow graft infusion. *Blood*, 1990, 75; 781-6
27. Debili N., et al., Characterization of a bipotent erythro-megakaryocytic progenitor in human bone marrow. *Blood*, 1996, 88; 1284-1296
28. Demuynck H., Delforge M., Verhoef G., et al., Comparative study of peripheral blood progenitor cell collection in patients with multiple myeloma after single dose cyclophosphamide combined with rhGM-CSF or rhG-CSF. *Br. J. Haematol.*, 1993, 90; 384-392
29. Engelhardt M., Lange W., Fetscher S., Waller C.F., Lübbert M. *Das Rote Buch. ecomed Medizin*, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH, Landsberg am Lech, 3. Auflage (2006), ISBN: 978-3-609-51213-6, Kapitel 5.2; 346-351
30. Fadilah S.A.W., Soon-Keng C., Kulaveerasingam S, Autoimmune Thrombocytopenia and Neutropenia after Autologous Peripheral Blood Stem Cell Transplantation. *Acta Haematol.*, 2002, 107; 237-238
31. Favre G., Beksac M., Bacigalupo A., et al., Differences between graft product and donor side effect following bone marrow or stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, 2003, 32; 873-80
32. Fields K.K., Elfenbein G.J., Trudeau W.L., Perkins J.B., Janssen W.E., Moscinski L.C., Clinical significance of bone marrow metastasis in patients with breast cancer undergoing high-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation. *J Clin Oncol*, 1996, 14; 1868-76
33. Frank E Harrell. *Regression modelling strategies*. Springer-Verlag, Berlin, 2. Auflage (2006), ISBN: 978-0-387-95232-1, Kapitel 9.2, 10.5.

34. Gianni A.M., Siena S., Bregni M., et al., Granulocyte-Macrophage colony-stimulating factor to harvest circulating hematopoietic stem cells for autotransplantation. *Lancet*, 1989, 2; 580-585
35. Gorin N.C., Cryopreservation and storage of stem cells. *Bone marrow and stem cell processing*, 1992, Chapter 9, 292-308
36. Gribben J.G., Freedman A.S., Neuberg D., et al., Immunologic purging of marrow by PCR before autologous bone marrow transplantation for B-cell lymphoma. *N Engl J Med*, 1991, 325; 1525-33
37. Gribben J.G., Neuberg D., Barber M., et al., Detection of residual lymphoma cells by polymerase chain reaction in peripheral blood is significantly less predictive for relapse than detection in bone marrow. *Blood*, 1994, 83; 3800-7
38. Gutierrez-Delgado F., Bensinger W., Safety of granulocyte colony-stimulating factor in normal donors (hematopoietic growth factors). *Curr Opin Hematol*, 2001, 8; 155-60
39. Haas R., Ho A.D., Bredthauer U., et al., Successful autologous transplantation of blood stem cells mobilized with recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Exp. Hematol.*, 1990, 18; 94-98
40. Hassan H.T., Hinz T., Kroger N., Zeller W., Zander A. R. Factors influencing platelet recovery after autologous transplantation of G-CSF-mobilized peripheral blood stem/progenitor cells following myoablative therapy in 50 heavily pretreated lymphoma patients. *Clin. Lab. Haem.*, 1999, 21; 21-27
41. Hauke R.J., Greiner T.C., Smir B.N., et al., Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disorder after autologous bone marrow transplantation: report of two cases. *Bone Marrow Transplantation*. 1998, 21; 1271-1274
42. Herbay von A., Dörken B., Mall G., Körbling M., Cardiac damage in autologous bone marrow transplant patients: an autopsy study. *Klinische Wochenschrift*, 1988, 66; 1175-1181
43. Hosing C., Munsell M., Yazji S., et al., Risk of therapy-related myelodysplastic syndrome/ acute leukaemia following high-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation for non-Hodgkin Lymphoma. *Ann. Oncol.*, 2002, 13; 450-9
44. Jacobsen L.O., Marks E.K., Gaston E.O., Robson M., Zirkle R.E., Effect of spleen protection on mortality following x-irradiation, *Lab. Clin. Med.* 1949, 12; 1538-1543
45. Jansen J., Thompson J.M., Dugan M.J., Wiemann M.C., Hanks S., Greenspan A.R., Akard L.P., Impaired PBPC collection in patients with myeloma after high-dose mephalan. *Cytotherapy*, 2004, 6; 498-504
46. Jillella A.P., Kallab A.M., Kutlar A., Autoimmune thrombocytopenia following autologous hematopoietic cell transplantation: review of literature and treatment options. *Bone Marrow Transplantation*, 2000, 26; 925-927
47. Kanteti R., Miller K., McCann J., et al., Randomized trial of peripheral blood progenitor cell vs bone marrow as hematopoietic support for high-dose chemotherapy in patients with non-Hodgkin's lymphoma and Hodgkin's disease: a clinical and molecular analysis. *Bone Marrow Transplantation*, 1999, 24; 473-81
48. Klein G., Epstein-Barr virus strategy in normal and neoplastic B cells. *Cell*, 1997, 77; 791-793
49. Klumpp T.R., Block C.C., Caligiuri M.A., et al., Immune-mediated cytopenia following bone marrow transplantation: case reports and review of literature. *Medicine*, 1992, 71; 73-83
50. Kolb H.J., Socie G., Duell T., et al., Malignant neoplasms in long term survivors of bone marrow transplantation. *Ann. Intern. Med.*, 1999, 131; 738-44

51. Kotasek D., Shepherd K.M., Sage R.E., et al., Factors affecting blood stem cell collection following high dose cyclophosphamide mobilization in Lymphoma, myeloma and solid tumors, *Bone Marrow Transplant* 1992, 9;11-7
52. Lasko T.A., Bhagwat J.G., Zou K.H. and Ohno-Machado L. The use of receiver operating characteristic curves in biomedical informatics. *J Biomed Inform*, 2005, 38; 404-415
53. Lawrence J.B., Yomtovian R.A., Dillman C., et al., Reliability of automated platelet counts: Comparison with manual method and utility for prediction of clinical bleeding. *Am. J. Hematol.*, 1995, 48; 244-250
54. Legros M., Fleury J., Bay J.O., Choufi B., Basile M., Condat P., Glenat C., Communal Y., Tavernier F., Bons J.M., Chollet P., Plagne R., Chassagne J., rhGM-CSF vs placebo following rhGM-CSF-mobilized PBSC transplantation: a phase III double-blind randomized trial. *Bone Marrow Transplantation*. 1997, 19; 209-213
55. Leonard B.M., Hetu F., Busque M., et al., Lymphoma cell burden in progenitor cell grafts measured by competitive polymerase chain reaction: less than one log difference between bone marrow and peripheral blood. *Blood*, 1998, 91; 331-9
56. Link H., Boogaerts M., Fauser A.A. et al. A controlled trial of recombinant human erythropoietin after bone marrow transplantation. *Blood*, 1994, 84; 3327
57. Link H., Kolb H.J., Ebell W., Hossfeld D.K., Zander A., Niethammer D., Wandt H., Grosse-Wilde H., Schaefer U.W., Die Transplantation hämatopoetischer Stammzellen, Teil 1: Definition, prinzipielle Anwendungsmöglichkeiten, Komplikationen. *Medizinische Klinik*, 1997, 92 (r.8); 480-491
58. Lones M.A., Kirov I., Said J.W., et al., Post-transplant lymphoproliferative disorder after autologous peripheral stem cell transplantation in a pediatric patient. *Bone Marrow Transplantation*. 2000, 26; 1021-1024
59. Makita K., Ohta K., Mugitani A., Hagihara K., et al., Acute myelogenous leukemia in a donor after granulocyte colony-stimulating factor-primed peripheral blood stem cell harvest. *Bone Marrow Transplantation*, 2004, 33; 661-665
60. Maximov A., Der Lymphozyt als gemeinsame Stammzelle der verschiedenen Bluelemente in der embryonalen Entwicklung und im postfetalen Leben der Säugetiere, *Folia Haematol.* 1909 (Leipzig), 8;125-141
61. McCann J.C., Kanteti R., Shilepski B., Miller K.B., Sweet M., Schenkein D.P., High degree of occult tumor contamination in bone marrow and peripheral blood stem cells of patients undergoing autologous transplantation for non-Hodgkin's lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplantation*, 1996, 2; 37-43
62. Metcalf D., Hematopoietic regulators: redundancy or subtlety?, *Blood* 1993, 82; 3515-3523
63. Miller C.B., Lazarus H.M. Erythropoietin in stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 2001, 27; 1011-1016
64. Minchinton R.M., Waters A.H., Kendra J., Barrett A.J., Autoimmune thrombocytopenia acquired from an allogeneic bone marrow graft. *Lancet*, 1982, 2; 627-629
65. Miyamoto T., Shinozuka T., Maeda H., Hirasawa T., et al., Effect of peripheral blood progenitor cell dose on hematopoietic recovery: identification of minimal progenitor cell requirements for rapid engraftment. *Bone Marrow transplantation*. 2004, 33; 589-595
66. Nowrousian M.R., Waschke S., Bojko P., et al., Impact of chemotherapy regimen and hematopoietic growth factor on mobilization and collection of peripheral blood stem cells in cancer patients. *Ann. Oncol. (Suppl)*, 2003, 14; 129-36

67. O'Donnell J.R., Burnett A.K., Sheehan T., Tansey P., McDonald G.A., Safety of dimethyl sulphoxide. *Lancet*, 1981, 1; 498
68. Oran B., Malek K., Sanchorawala V., Wright D.G., Quillen K., et al., Predictive factors for hematopoietic engraftment after autologous peripheral blood stem cell transplantation for AL amyloidosis. *Bone Marrow Transplantation*. 2005, 35; 567-575
69. Ortega M., Rovira M., Almela M., de la Bellacasa J.P., Carreras E. and Mensa J., Measurement of C-reactive protein in adults with febrile neutropenia after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, 2004, 33; 741-744
70. Perea G, Sureda A, Martino R, Altes A, Martinez C, Cabezudo E, et al. Predictive factors for a successful mobilization of peripheral blood CD34+ cells in multiple myeloma. *Ann Hematol*. 2001, 80; 592-7
71. Peters W.P., Rosner G., Ross M., et al., Comparative effects of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) and granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) on priming peripheral blood progenitor cells for use with autologous bone marrow after high-dose chemotherapy. *Blood*, 1993, 81;1709-1719
72. Pettengell R., Woll P.J., Oconnor D.A., Dexter T.M., Testa N.G., Viability of hematopoietic progenitors from whole blood, bone marrow and leukapheresis product: effects of storage media, temperature and time. *Bone Marrow Transplantation*, 1994, 14; 703-709
73. Pluznik D.H., Sachs L., The cloning of normal mast cells in tissue culture, *J Cellul Compar Physiol* 1965, 66; 319-326
74. Qiu F., Ray P., Brown K., et al., Primary structure of c-kit: relationship with the CSF-1/PDGF receptor kinase family – oncogenic activation of v-kit involves deletion of extracellular domain and C terminus, *EMBO J*. 1988, 7; 1003-1011
75. Sanders J.E., Hawley J., Levy W., Gooley T., Buckner C.D., et al., Pregnancies Following High-Dose Cyclophosphamide With or Without High-Dose Busulfan or Total-Body Irradiation and Bone Marrow Transplantation, *Am. Soc. Hematol.*, 1996, 3045-3052
76. Serke S., Beyer J., Rick O., et al., Analysis of CD34-expressing cells in clinical practice, *Vox Sang*. 1998, 74 (suppl 2); 469-475
77. Serke S., Johnsen H.E., A European reference protocol for quality assessment and clinical validation of autologous haematopoietic blood progenitor and stem cell grafts. *Bone Marrow Transplant*, 2001, 27; 463-470
78. Shepherd J.D., Gascoyne R.D., Barnett M.J., et al., Polyclonal Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disorder following autografting for chronic myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplantation*. 1995, 15; 639-641
79. Shpall E.J., Champlin R., Glaspy J.A., Effect of CD34+ peripheral blood progenitor cell dose on hematopoietic recovery. *Biol. Blood Marrow Transplantation*, 1997, 4; 84-92
80. Siena S., Schiavo R., Pedrazzali P., Carlo-Stella C., Therapeutic relevance of CD34+ cell dose in blood cell transplantation for cancer therapy. *J. Clin. Oncol.*, 2000, 18; 1360-1377
81. Smith D.M., Weisenburger D.D., Bierman P., Kessinger A., Vaughan W.P., Armitage J., Acute renal failure associated with autologous bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 1987, 2; 195-201
82. Storek J, Dawson MA, Maloney DG. Normal T, B, and NK cell counts in healthy donors at 1 year after blood stem cell harvesting. *Blood* 2000, 95; 2993-2994

83. Stroncek D.F., Clay M.E., Petzoldt M.L., et al., Treatment of normal individuals with granulocyte-colony-stimulating factor: donor experiences and the effects on peripheral blood CD34+cell counts and on the collection of peripheral blood stem cells. *Transfusion*, 1996, 36; 601–10
84. Sumikuma T., Shimazaki C., Inaba T., Ochiai N., Okano A., Hatsuse M., et al., CD34+CD90+ cells infused best predict late haematopoietic reconstitution following autologous peripheral blood stem cell transplantation, *British Journal of Haematology*. 2002, 117; 238-244
85. Teshima T., Harada M., Takamatsu Y., et al., Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF)-induced mobilization of circulating hematopoietic stem cells. *Br. J. Haematol.*, 1993, 84; 570-573
86. Ugarte H., Silva E., Mercan D., de Mendonca A., Vincent J.L., Procalcitonin used as a marker of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med*, 1999, 27; 498-504
87. Vescio R., Schiller G., Stewart O., et al., Multicenter phase III trial to evaluate CD34+ versus unselected autologous peripheral blood progenitor cell transplantation in multiple myeloma. *Blood*, 1999, 93; 1858–68
88. Vredenburgh J.J., Silva O., Broadwater G., et al., The significance of tumor contamination in the bone marrow from high-risk primary breast cancer patients treated with high-dose chemotherapy and hematopoietic support. *Biol Blood Marrow Transplant*, 1997, 3; 91–7
89. Wandt H., Schaefer-Eckart K., Frank M., Birkmann J., et al., A therapeutic platelet transfusion strategy is safe and feasible in patients after autologous peripheral blood stem cell transplantation, *Bone Marrow Transplantation*. 2006, 37; 387-392
90. Weaver C.H., Potz J., Tauer K., Schwartzberg I.S., Kaywin P., Drapkin R., Grant B., et al., Engraftment and outcome of patients receiving myeloablative therapy followed by autologous peripheral blood stem cells with a low CD34+ cell count, *Bone Marrow Transplantation*, 1997, 19; 1103-1110
91. Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer. Richtlinien zur Transplantation peripherer Blutstammzellen. *Deutsches Ärzteblatt* 94(A), 1997, Heft 23; 1584-1592

6. Danksagung:

Hiermit möchte ich mich bei allen Personen, die mich bei der Erstellung dieser Arbeit unterstützt haben bedanken.

Im Speziellen danke ich Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. Schramm in dessen Abteilung ich die Arbeit geschrieben habe, meinen Betreuern Frau Dr. Wagner und Herrn Dr. Wittmann, die mir stets mit Rat und Tat zur Seite standen, Herrn Prof. Dr. Ostermann für die Hilfestellung in speziellen, onkologischen Fragen und Herrn Prof. Dr. Mansmann und dem Institut für medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie für die Beratung in statistischen Fragen.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern, die mich jederzeit uneingeschränkt unterstützt und motiviert haben und somit wesentlich zum Entstehen dieser Arbeit beigetragen haben.

7. Curriculum Vitae

Name: Peter Schramm

Geburtsdatum: 05.07.1980

Geburtsort: Starnberg

Schulische Ausbildung:

1987 - 1991 **Grundschule Gauting**
1991 - 1996 **Otto von Taube Gymnasium Gauting**
1996 - 2000 **Nymphenburger Gymnasium München**
06/2000 **Abitur**

Universitäre Ausbildung:

10/2000 **Beginn des Studiums der Humanmedizin**
08/2002 **Physikum**
08/2003 **1. Staatsexamen**
04/2006 **2. Staatsexamen**
05/2007 **3. Staatsexamen und Approbation als Arzt**
seit 2005 **Promotion in der Abteilung für Transfusionsmedizin**

Famulaturen und Praktika:

08-09/2000 **Pflegepraktikum im städtischen Krankenhaus München-Schwabing**
03/2002 **Praktikum in Chirurgie, Dr. Erler Klinik, Nürnberg**
02-03/2003 **Famulatur in Innerer Medizin im Univ. Klinikum Innenstadt**
02-03/2004 **Famulatur in Chirurgie im Univ. Klinikum Innenstadt**
04/2004 **Praktikum in Psychiatrie, Bezirksklinikum Gabersee**
09-10/2004 **Famulatur in Innerer/Allg. Medizin im Nkandla District Hospital, Süd-Afrika**
02-03/2005 **Famulatur in Allgemeinmedizin, Praxis Dr. Grassl, München**
04-06/2005 **Co-Assistenz im Institut für Anatomie der LMU**
04/2006-
03/2007 **Praktisches Jahr im Rahmen des Medizinstudiums**
Seit 01/2008 **Assistenzarzt in der Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen am Deutschen Herzzentrum München / Klinikum Rechts der Isar der TU München**