

**Aus der Einrichtung für Knochenmarktransplantation**

**Klinik für Innere Medizin**

**Hämatologie und Onkologie**

**des Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf**

**Prof. Dr. med. A. R. Zander**

**Thrombozytenengraftment nach autologer Transplantation  
hämatopoetischer Progenitorzellen nach myeloablativer  
Chemo-,/ Radiotherapie bei Patienten mit malignem Lymphom**

**Dissertation**

**zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin**

**dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg**

**vorgelegt von**

**Theda Hinz**

**aus Hamburg**

**Hamburg im Frühjahr 2002**

## Inhaltsverzeichnis:

<b>1.0</b>	<b>Einführung</b>	<b>5</b>
1.1	Hämatopoetische Stammzellen	5
1.2	Autologe Transplantation von mobilisierten peripheren hämatopoetischen Stammzellen	7
1.2.1	Indikation	7
1.2.2	Vorteile gegenüber Knochenmarktransplantation	7
1.2.3	Mobilisation der peripheren hämatopoetischen Stammzellen	8
1.2.4	Ausführung	11
1.3	Zytostatika	12
1.3.1	Als Bestandteil der Konditionierungstherapie	12
1.3.2	Als Bestandteil verschiedener Chemotherapiezyklen	13
1.4.	Lymphome	17
1.4.1	Einteilung und Klassifikation	17
1.4.2	Morbus Hodgkin	18
1.4.3	Non-Hodgkin Lymphome	21
<b>2.</b>	<b>Ziel der Studie</b>	<b>24</b>

<b>3.0</b>	<b>Patienten</b>	<b>26</b>
3.1	Patientencharakteristika	26
3.2	Chemo -, und Strahlentherapie im Vorfeld der Stammzellseparation	26
3.3	Myeloablative Therapie vor der Transplantation	27
3.4	Supportive Massnahmen nach der Transplantation	28
<b>4.0</b>	<b>Material und Methode</b>	<b>30</b>
4.1	Patienten und verwendete Parameter	30
4.2	Sammlung der autologen peripheren Blutstammzellen ( PBSC ) und Kryokonservierung	31
4.3	Bewertung der hämatopoetischen Stammzellen	32
4.4	Durchflusszytometrieprüfung der CD 34 pos. Zellen	33
4.5	Statistische Analyse	34
<b>5.0</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>35</b>
5.1	Stammzellertrag des Autotransplantates und hämatopoetisches Engraftment nach der Transplantation	35
5.2	Effekt der vorangegangenen Chemo -, oder Strahlentherapie auf den Stammzellertrag der Autotransplantate	54

<b>6.0</b>	<b>Diskussion</b>	<b>66</b>
6.1	Auswirkung von Chemotherapie und Strahlentherapie auf den Stammzellertrag und das hämatologische Engraftment	66
<b>7.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>72</b>
<b>8.</b>	<b>Abkürzungen</b>	<b>74</b>
<b>9.</b>	<b>Literatur</b>	<b>76</b>
<b>10.</b>	<b>Danksagung</b>	<b>90</b>
<b>11.</b>	<b>Lebenslauf</b>	<b>91</b>
<b>12.</b>	<b>Annahmevermerk</b>	<b>94</b>

## 1.0 Einführung:

### 1.1 Hämatopoetische Stammzellen

Die Blutbildung bei einem erwachsenen Menschen findet im Mark der kleinen und platten Knochen statt.

Die hämatopoetischen Stammzellen stellen die Vorläufer für sämtliche verschiedene Zellreihen des Blutes dar, und unterliegen einem Regulationssystem aus stimulierenden und hemmenden Wachstumsfaktoren.

Am Anfang stehen dabei " pluripotente Stammzellen ", welche die Fähigkeit zur Transformation in Vorläuferzellen (" determinierte Stammzellen ") der Granulozytopoese, Erythrozytopoese, Megakaryozytopoese und des Monozyten-Makrophagen-Systems haben.

Während sich die pluripotenten Stammzellen in alle Blutzelllinien entwickeln können, sind die determinierten Stammzellen nur noch eingeschränkt, d.h. in Richtung einer Blutzelllinie entwicklungsfähig.

Morphologisch gleichen die Stammzellen den Lymphozyten.

Die pluripotente Stammzelle ( PPSC ), welche sich unter Einfluß von Cytokinen in kolonieformende Zellen ( CFU ) umwandelt, stellt also den Beginn der Blutbildung dar.

Unter dem Einfluss der Zytokine Interleukin 3 und GM-CSF entstehen aus den CFU weiter differenzierte Zellen. In dem nächsten Schritt, in dem aus CFU-M, CFU-G, CFU-EO, CFU-Mast, BFUE und CFU-MEG die endgültigen Vorstufen der jeweiligen spezifischen Zelle entsteht, sind weitere Zytokine erforderlich.

Hier spielen unter anderem M-CSF, G-CSF, Interleukin 3-5 und Erythropoetin eine große Rolle (Abb.1).

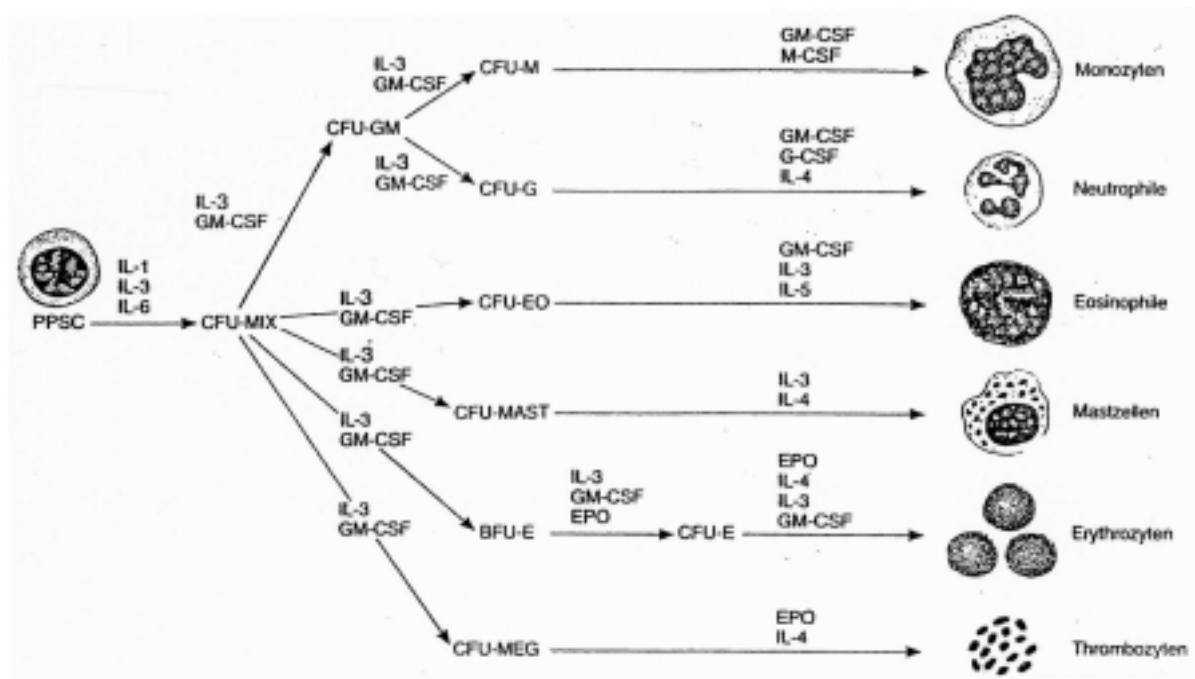


Abb.1: Hämatopoese (aus " Klinische Hämatologie", Begemann/Rastetter, Thieme-Verlag 1993)

## 1.2 Autologe Transplantation von mobilisierten peripheren hämatopoetischen Stammzellen

### 1.2.1 Indikation

Die Transplantation von autologen mobilisierten peripheren hämatopoetischen Stammzellen wird im Anschluß an myeloablative Hochdosistherapie angewandt. Dies ist eine effektive Behandlung von Patienten mit highrisk oder rezidivierenden Non-Hodgkin-Lymphomen ( NHL ) oder Morbus Hodgkin ( MH ) ( Cohen und Krigel, 1995 ).

Jedoch auch andere Patienten mit Erkrankungen wie z.B. ALL (akute lymphatische Leukämie ), Plasmozytom, AML ( akute myeloische Leukämie), CML ( chronisch myeloische Leukämie ), Mamma-Ca und anderen soliden Tumoren werden in dieses Behandlungsschema einbezogen.

### 1.2.2 Vorteile gegenüber Knochenmarktransplantation

Die Vorteile der autologen Transplantation peripherer mobilisierter Stammzellen gegenüber der Transplantation von Knochenmark liegen zunächst in der leichteren Gewinnung der Stammzellen. Während für eine Knochenmarkentnahme eine stationäre Aufnahme und eine Operation unter Vollnarkose notwendig ist, lassen sich periphere Stammzellen sehr viel leichter auch ambulant gewinnen.

Es hat sich außerdem gezeigt, daß die hämatologische Rekonstitution, im Anschluss an Hochdosischemotherapie, nach der Transplantation von peripheren Stammzellen, gegenüber der nach Knochenmarktransplantation, beschleunigt ist (Beyer et al., 1995, Peters et al., 1993, Richards et al., 1996), was zum Teil auch durch eine größere Anzahl an infundierten CFU-GM bewirkt wird (To et al., 1992).

Dies wiederum hat den Vorteil einer verminderten Infektionshäufigkeit, einer geringeren Morbidität nach der Transplantation, sowie einer kürzeren Hospitalisierung (Peters et al., 1993).

Des Weiteren zeigte sich bei Patienten, die Stammzellen erhalten haben, eine kürzere Dauer der Abhängigkeit von RBC- oder Thrombozytentransfusionen nach Hochdosischemotherapie und autologer Stammzelltransplantation (Beyer 1995). Auch die Anzahl der benötigten Transfusionen ist mit Unterstützung von peripheren Stammzellen niedriger (Sheridan et al, 1992).

All diese Faktoren bewirken natürlich auch, dass die Kosten einer Transplantation deutlich gesenkt werden.

### 1.2.3 Mobilisation der peripheren hämatopoetischen Stammzellen

Um eine adäquate Anzahl an Stammzellen aus dem peripheren Blut zu gewinnen, sind verschiedene Mobilisationspläne entwickelt worden, die die Mobilisierung der Stammzellen im Blut fördern.

Schon früh zeigte sich, dass Chemotherapie zu einer Erhöhung der CFU (Colony-forming-Units) führt (Stiff et al., 1983).

Zu den Mobilisationsplänen gehören solche, die nur Chemotherapie ( Brice et al., 1992, Kotasek et al., 1992, To et al., 1989) oder nur hämatopoetische Cytokine wie z.B. Granulozyten Colony-stimulating-factor ( G-CSF ) ( Nademanee et al., 1994 ), Granulozyten-Makrophagen Colony-stimulating-factor ( GM-CSF ) ( Bisphop et al., 1994, Gianni et al., 1989) oder sequentielles Interleukin-3 / GM-CSF ( Haas et al., 1993 ) enthalten oder eine Kombination von Chemotherapie plus G-CSF.

Es hat sich gezeigt, dass G-CSF sich sehr gut dazu eignet, die peripheren hämatopoetischen Stammzellen zu mobilisieren und anzureichern (Grigg et al., 1992, Sheridan et al., 1992, Chao et al., 1993, Dührsen et al.). Auch die Mobilisation mit GM-CSF ergibt einen deutlichen Anstieg der peripheren Stammzellen im Blut (Advani et al., 1992).



Ein Vergleich von G-CSF zu GM-CSF als Mobilisationsschemata vor Apherese zeigte allerdings einen höheren Ertrag an Leukozyten, sowie ein schnelleres Engraftment der Neutrophilen und der Thrombozyten in der Gruppe, die G-CSF erhielt (Bolwell et al., 1994, Gale et al., 1992).

Außerdem können auch Kombinationen wie z.B. Chemotherapie plus GM-CSF (Haas et al., 1992), Chemotherapie plus G-CSF (Brugger et al., 1992, Pettengell et al., 1993, Olivieri et al., 1994), Cyclophosphamid plus G-CSF (Jones et al., 1994) oder Cyclophosphamid plus Etoposid plus G-CSF (Demirer et al., 1992) verwendet werden.

All diese Mobilisationspläne sind mit Erfolg bei NHL und MH-Patienten angewendet worden.

Obwohl schon Chemotherapie - Mobilisations-Schemata eine erhöhte Anzahl an peripheren Blutstammzellen (PBSCs) produzieren können, ist es klar, dass eine zusätzliche Verbesserung der Ausbeute beobachtet wird, wenn außerdem G-CSF oder GM-CSF zu der Chemotherapie oder dem Cyclophosphamid zugefügt wird (Pettengell et al., 1993).

Dies gewährt mehr PBSCs mit weniger Leukapheresen und ein beschleunigtes hämatopoetisches Engraftment nach myeloablativer Therapie (Stadtmauer et al., 1995).

Jedoch zeigte sich im direkten Vergleich von Chemotherapie plus G-CSF versus G-CSF alleine (Bertolini et al., 1998), dass der Erfolg der höheren Stammzellausbeute bei der Kombination von Chemotherapie plus G-CSF durch Nebenwirkungen der Chemotherapie, mehr Hospitalisierung und höhere Kosten, gemindert wird.

Bei Verwendung einer einzelnen Leukapherese nach Chemotherapie plus G-CSF-Mobilisation hatten verschiedene Gruppen ausreichende PBSCs für autologe Transplantation erreicht und ein rasches hämatopoetisches Engraftment nach myeloablativer Therapie - sowohl bei behandelten (Jones et al., 1994; Negrin et al., 1995) als auch bei unbehandelten (Pettengell et al., 1993) Lymphompatienten. Jedoch sind unzulängliche PBSC-Sammlungen bei einigen mehrfach vorbehandelten Lymphompatienten nach Chemotherapie plus G-CSF-Mobilisation beobachtet worden, welche verschiedene Chemotherapiezyklen und / oder Strahlentherapie erhalten haben (Haas et al., 1994; Dreger et al., 1995).

Auch sind bei diesen Lymphompatienten mit Chemotherapie ( bei einer Vielzahl von Dosen von 4 bis 7 Gy / m<sup>2</sup> ) und hämatopoetischer Cytokinmobilisation verschiedene Probleme aufgetreten, wie neutropenisches Fieber, Sepsis, hämorrhagische Zystitis und / oder nichthämatopoetische Toxizität, welche eine Krankenhauseinweisung während der Mobilisierungsperiode erforderlich machten ( Kotasek et al.,1992; Dreger et al., 1995 ).

Außerdem deuten in vivo - Studien mit Mäusen an, daß die Verabreichung von G-CSF nach wiederholten Dosen von Cyclophosphamid die hämatopoetischen Stammzellen verbrauchen kann ( Neben et al.,1993 ).

Alternativ dazu hatte die Mobilisation mit 10 µg / kg / Tag G-CSF alleine bei 39 Lymphompatienten, davon einige, die mit Strahlentherapie vorbehandelt worden sind, einen ausreichenden Ertrag an PBSCs für eine autologe Transplantation erreicht und ein rasches hämatologisches Engraftment nach myeloablativer Therapie ( Nademanee et al.,1994 ).

Es hat sich gezeigt, dass bei Patienten mit malignen Erkrankungen durch eine alleinige Gabe von G-CSF zur Mobilisation von hämatopoetischen Stammzellen eine für die hämatopoetische Rekonstitution ausreichende Anzahl von Blutstammzellen ohne nennenswerte Nebenwirkungen gesammelt werden kann. Hierbei wurde deutlich, dass die Dosis von G-CSF einen wichtigen Faktor darstellt.

So wurde ein signifikant höherer Ertrag von CD34+ Zellen, CFU-GM und MNC bei einer Gruppe erzielt, die eine Mobilisation mit 24 µg/kgkg/Tag G-CSF erhalten hatten im Vergleich zu einer weiteren Gruppe, in der die Patienten lediglich 10 µg/kgKG/Tag G-CSF bekamen (Zeller et al.,1995).

Es wurde gezeigt, dass es möglich ist, alleine durch G-CSF bei Patienten mit malignen Erkrankungen eine für hämatopoetischen Rekonstitution ausreichende Anzahl von Blutstammzellen , ohne die durch Chemotherapie verursachten Nebenwirkungen, zu sammeln (Alegre et al., 1997, Kröger et al., 1999).

Für die CD 34 positiven Zellen stellte sich eine Anzahl von mindestens  $3 \times 10^6$ /kg als notwendig heraus für ein sicheres neutrophiles und thrombozytisches Engraftment (Faucher et al., Kröger et al., 1999).

In dieser Studie mit 50 Lymphompatienten, die mit verschiedenen Chemotherapiezyklen vorbehandelt worden sind, benutzten wir 2 unterschiedliche Mobilisationspläne, um genügend PBSCs für eine Rekonstitution nach myeloablativer Therapie zu erbringen.

Alle Patienten erhielten ausschließlich G-CSF s.c., wobei 23 Patienten eine Dosis von 24 µg / kg / Tag und 27 Patienten 10 µg / kg / Tag erhielten. Hierdurch konnten wir die Probleme, die bei einer Mobilisation mit Cyclophosphamid plus hämatopoetischen Cytokinen auftreten können, weitgehend vermeiden.

#### 1.2.4 Ausführung

Patienten, die einer autologen Transplantation peripherer Stammzellen zugeführt werden sollen, müssen vor der Leukapherese mit Wachstumsfaktoren mobilisiert werden, um eine Anreicherung der benötigten Stammzellen zu erreichen.

Wir entschieden uns für eine Mobilisation mit G-CSF alleine. Nachdem dies für 5 bis 7 Tage durchgeführt wird, kann mit der Leukapherese begonnen werden.

Bei jeder dieser Leukapheresen werden ca. 10 l Blut in einem Blutseparator verarbeitet, bis genügend Zellen gesammelt worden sind.

Im Anschluß daran wird das Leukaphereseprodukt bei einer Konzentration von  $0.5 - 2 \times 10^8$  / ml in flüssigem Stickstoff bis zum Tag der Transplantation kryokonserviert.

Im günstigsten Fall befinden sich die Patienten zu diesem Zeitpunkt in einer Remission, da der Anteil maligner Zellen dann am geringsten ist.

Die Patienten können dann einer myeloablativen Konditionierungstherapie zugeführt werden, in deren Anschluß sie ihre zuvor gesammelten Stammzellen transplantiert bekommen.

## 1.3 Zytostatika

### 1.3.1 Als Bestandteil der Konditionierungstherapie

Vor einer Stammzelltransplantation wird dem Patienten eine Konditionierungstherapie verabreicht. Diese dient vor der autologen Stammzelltransplantation vor allem der Elimination neoplastischer Zellen bei Patienten mit malignen Lymphomen.

Zusätzlich bewirkt die Konditionierung eine Entfernung der Endothelbarriere, wodurch den transplantierten Zellen das Eintreten erleichtert wird (Tavassoli et al., 1992)

Hauptbestandteil dieser Konditionierung ist in den meisten Fällen die alkylierende Substanz Cyclophosphamid.

Häufig wird außerdem eine fraktionierte Ganzkörperbestrahlung ( TBI = Total body irradiation ) durchgeführt. Weitere Substanzen, die vor autologer Stammzelltransplantation in der Konditionierungstherapie eingesetzt werden, sind u.a.: Busulfan, Etoposid, Dexamethason, Melphalan, Zytosinarabinosid, Thiotepa.

Die Konditionierungstherapie beginnt ggf. mit 3 aufeinanderfolgenden Tagen Ganzkörperbestrahlung. Im Anschluß daran werden an weiteren 4 Tagen die anderen Substanzen verabreicht. Vor der Reinfusion der peripheren Stammzellen wird dann ein Tag Pause eingelegt. Die Konditionierungstherapie ist eine sehr stark in den Organismus eingreifende Maßnahme, die die einzelnen Organe erheblich schädigen kann. Hier sind vor allem Leber und Lunge betroffen.

Da die hochdosierte Cyclophosphamidgabe bekannterweise zu einer hämorrhagischen Zystitis führen kann, erhalten die Patienten prophylaktisch Uromitexan, und es wird versucht, eine forcierte Diurese herbeizuführen. Um eventuellen epileptiformen Anfällen durch hochdosierte Busulfan-Medikation vorzubeugen, wird die Gabe von Phenytoin empfohlen.

### 1.3.2 Als Bestandteil verschiedener Chemotherapiezyklen

Alle Patienten, die einer autologen Stammzelltransplantation zugeführt worden sind, hatten zuvor meistens mehrere Zyklen Chemotherapie erhalten. In jedem einzelnen Zyklus Chemotherapie sind verschiedene Zytostatika mit unterschiedlicher Wirkung enthalten.

Die am häufigsten verwendeten Chemotherapieschemata und ihre Inhaltsstoffe sind in Tab. 1 aufgeführt.

ASHAP:	Doxorubicin, Cisplatin, Cytarabin, Methylprednisolon
CHOP:	Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vincristin, Prednisolon
CHOEP:	CHOP plus Etoposid
Dexa-BEAM:	Dexamethason, Carmustin (BCNU), Etoposid, Cytarabin, Melphalan

Tabelle 1:

Dosierungen der Therapieprotokolle:CHOP:

Cyclophosphamid	750 mg/m <sup>2</sup> /d	i.v.	Tag 1
Doxorubicin	50 mg/m <sup>2</sup> /d	i.v.	Tag 1
Vincristin	1.4 mg/m <sup>2</sup> /d (max. 2 mg absolut)	i.v.	Tag 1
Prednison	100 mg absolut	p.o.	Tag 1-5

CHOEP:

Wie CHOP plus:

Etoposid	250mg/m <sup>2</sup> /d	i.v.	Tag 1-3
----------	-------------------------	------	---------

Dexa-BEAM:

Dexamethason	3x8 mg/d	p.o.	Tag 1-10
BCNU	60 mg/d	i.v.	Tag 2
Etoposid	250 mg/m <sup>2</sup> /d	i.v.	Tag 4-7
Cytosin-Arabinosid	100 mg/m <sup>2</sup> /2xd i.v.		Tag 4-7, alle 12h über 30 min
Melphalan	20 mg/m <sup>2</sup> /d	i.v.	Tag 3

ASHAP:

Adriamycin	10 mg/m <sup>2</sup>		Tag 1-4
Solumedrol	500 mg	i.v.	Tag 1-5
Cytarabin	2 g/m <sup>2</sup>	i.v.	Tag 5
Cisplatin	25mg/m <sup>2</sup>	i.v.	Tag 1-4

Die Zytostatika werden nach ihrem Wirkmechanismus in verschiedene Gruppen eingeteilt.

Die Alkylantien bilden dabei als bifunktionelle Substanzen Quervernetzungen von DNS-Strängen und hemmen dadurch Replikation und Transkription, während Antimetabolite durch ihre Ähnlichkeit zu physiologischen Stoffwechselprodukten in den Stoffwechsel eingeführt werden, und dort zu nutzlosen oder sogar schädlichen Zwischenprodukten führen.

Schwermetallkomplexe, wie zum Beispiel Cisplatin wiederum wirken ähnlich der Alkylantien durch Quervernetzung der DNS-Einzelstränge.

Des Weiteren gibt es die antibiotischen und pflanzlichen Zytostatika, die in den Zellzyklus eingreifen, und so den Tod von unkontrolliert proliferierenden Tumorzellen bewirken.

Einige Zytostatika wirken dabei phasenspezifisch und hemmen nur Zellen, die sich in der Zellteilung befinden.

Hierdurch werden vor allem Zellen geschädigt, die eine hohe Proliferationsrate haben.

Aufgrund ihrer verschiedenen Wirkungsweisen unterscheiden sich die Substanzen auch hinsichtlich ihrer Nebenwirkungen. Einige Beispiele sind in Tab. 2 dargestellt.

1. Alkylierende Substanzen	Nebenwirkungen
Cyclophosphamid	Leukozytopenie, Thrombozytopenie, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall
Melphalan	Leukozytopenie, Übelkeit, Erbrechen
Busulfan	Geringe Depression des Knochenmarkes, vorwiegend der Granulozytopoese, selten Amenorrhoe, Hyperpigmentation, "Pseudo-Addison".
2. Antimetaboliten	
Methotrexat	Leukozytopenie, Thrombozytopenie, Alopezie, Stomatitis, gastrointestinale Ulzera
Cytosinarabinosid (Ara-C)	Leukozytopenie, Thrombozytopenie
3. Pflanzliche Zytostatika	Nebenwirkungen
Etoposid	Granulozytopenie, Erbrechen, Thrombozytopenie, Haarausfall, evtl. Leber- und Herztoxizität
Vincristin	Leukozytopenie, Thrombozytopenie, Obstipation, Neuropathie
4. Zytostatische Antibiotika	
Doxorubicin	Leukozytopenie, Thrombozytopenie, Übelkeit, Erbrechen, Haarausfall, Leber- und Herzmuskschäden
5. Schwermetallkomplexe	
Cisplatin	Leukozytopenie, Thrombozytopenie, Anämie, Lebertoxizität, Immunsuppression, schwerwiegende Nephrotoxizität

Tabelle 2:

Wie aus der Tabelle zu ersehen ist, greifen also die meisten Zytostatika in die Blutbildung ein, so dass es wichtig ist zu erkennen, welche der Substanzen evtl. mehr oder weniger schädigend auf die Stammzellen des Blutes wirken.



## 1.4 Lymphome

### 1.4.1 Einteilung und Klassifikation

Bei den Lymphomen unterscheidet man zunächst die Hodgkin- von den Non-Hodgkin-Lymphomen. Schwierig gestaltete sich in den letzten Jahrzehnten vor allem die Einteilung der Non-Hodgkin-Lymphome.

So gab es eine Reihe von Einteilungen, die untereinander nicht kompatibel waren, und so zu einer mangelhaften Vergleichbarkeit klinischer und wissenschaftlicher Ergebnisse führten (Stein et al., 1999).

In den USA wurde lange die Working Formulation (The Non-Hodgkin's Lymphoma classification Project 1982) und in Europa die Kiel-Klassifikation (Gerard-Marchant 1974, Stansfeld 1988) verwendet.

1994 wurde von der Internationalen Lymphomstudien-Gruppe (ILGS) die R.E.A.L.-Klassifikation erarbeitet (Harris 1994), welche weltweit einheitlich anerkannt wurde. 1997 wurde dann die heute gültige überarbeitete R.E.A.L.-Klassifikation der WHO von internationalen Fachleuten (WHO Clinical Advisory Committee Meeting 1997) akzeptiert, wodurch die WHO-Konsensus-Klassifikation entstand.

## 1.4.2 Morbus Hodgkin

Synonyme: Lymphogranulomatose, Morbus Sternberg-Paltauf, malignes Granulom, Hodgkin Lymphom.

Der Morbus Hodgkin befällt überwiegend das lymphatische Gewebe und ist zytologisch eindeutig durch den Nachweis von Hodgkin - Zellen ( einkernige Granulomzellen ) oder mehrkernigen Sternberg-Reed-Zellen zu erkennen. Des Weiteren findet sich histologisch ein typisches Granulationsgewebe.

Die meistens mit Fieberschüben einhergehende Erkrankung hat eine Inzidenz von ca. 1 : 600 000.

Auch die Hodgkin-Lymphome wurden nach der WHO-Klassifikation neu eingeteilt. Eine offizielle Übersetzung liegt dabei zur Zeit noch nicht vor. Die Hodgkin-Lymphome werden hierbei in 2 Hauptgruppen unterteilt:

WHO Klassifikation Preliminary version (February 1999)

Lymphocyte Predominance

Classical Hodgkin Lymphoma

Hodgkin Lymphoma

nodular or diffuse

- Classical Lymphocyte-rich,

- Nodular Sclerosis

- Mixed cellularity

- Lymphocyte Depletion

Zu Beginn der Krankheit treten in der Regel Lymphknotenschwellungen im Halsbereich und Mediastinum auf, sowie unspezifische Allgemeinsymptome und Leistungsabfall. Die Symptome und deren Verteilung sind in Abb. 2 dargestellt.

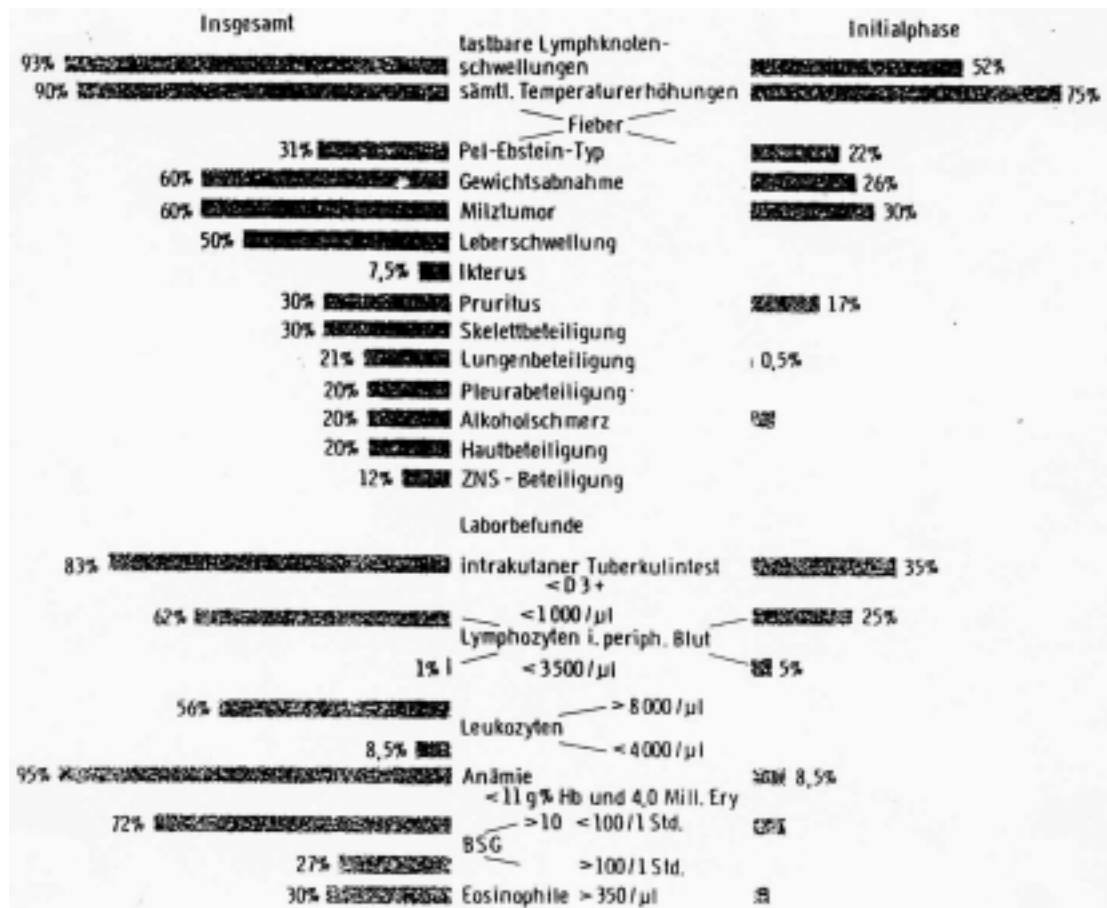


Abb.2: Symptome und ihre Häufigkeit bei Morbus Hodgkin (aus " Klinische Hämatologie", Begeann/ Rastetter, Thieme-Verlag, 1993)

Man teilt den Morbus Hodgkin nach der Ann-Arbor-Klassifikation in 4 Stadien ein ( Tab. 3 ).

Stadium	Befund
I	Befall einer einzigen Lymphknotenregion ( I ) oder eines einzigen extralymphatischen Organs ( I <sub>E</sub> ).
II	Befall von 2 oder mehr Lymphknotenregionen auf der gleichen Seite des Zwerchfells ( II ) oder lokalisierter Befall extralymphatischer Organe oder Gewebe und von 1 oder mehr Lymphknotenregionen auf der gleichen Seite des Zwerchfells ( II <sub>E</sub> )
III	Befall von Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Zwerchfells ( III ), welcher ebenfalls von lokalisiertem extralymphatischem Organ- und Gewebefall ( III <sub>E</sub> ) oder Milzbefall ( II <sub>S</sub> ) oder beidem ( III <sub>ES</sub> ) begleitet sein kann
IV	Diffuser oder disseminierter Befall von 1 oder mehreren extralymphatischen Organen oder Geweben mit oder ohne vergrößerten Lymphknoten

Tabelle 3:

Zusatz:

A : Ohne Allgemeinsymptome

B : Mit Fieber ( > 38°C ) und / oder Nachtschweiß

und / oder Gewichtsverlust ( > 10 % in den

letzten 6 Monaten ) ohne sonstige Erklärung

Die Prognose des Morbus Hodgkin ist von dem Stadium und dem Subtyp abhängig, wobei es zur Zeit ca. 70 % langfristige Remissionen gibt.

### 1.4.3 Non-Hodgkin Lymphome

Zu den Non-Hodgkin-Lymphomen ( NHL ) gehören diejenigen malignen Lymphome, die nicht dem Morbus Hodgkin zugeteilt werden können.

Die NHL treten bis zu 3 mal häufiger als der Morbus Hodgkin auf.

Zu den Hauptsymptomen gehören Lymphknotenschwellung und evtl. Splenomegalie. Die Stadieneinteilung entspricht der des Morbus Hodgkin, wobei hier besonders zwischen primär nodalem und primär extranodalem Befall unterschieden wird.

Nach den morphologischen und immunologischen Kriterien werden die NHL wie bereits beschrieben nach der neuen WHO-Klassifikation eingeteilt (Tabellen 4 und 5)

Dabei werden die Lymphome nach der Zellreihe aus, der sie stammen, in B-Zell und T-Zell-Lymphome unterteilt.

Auch hierfür liegt noch keine offizielle Übersetzung vor.

## New WHO Lymphoma Classification, Preliminary Version (12/98):

<b>B-Cell Neoplasm</b>
Precursor B-Cell Diseases
Precursor B-lymphoblastic leukemia / lymphoma
Peripheral B-Cell Diseases
B-Cell chronic lymphocytic / small lymphocytic lymphoma
B-Cell-Variant: with monoclonal gammopathy / plasmacytoid differentiation
B-Cell prolymphocytic leukemia
Lymphoplasmacytic lymphoma
Mantle cell lymphoma Variant: blastic
Follicular lymphoma variants: Grade 1,2 Follicular lymphoma variant Grade 3 Cutaneous follicle center lymphoma
Marginal zone B-Cell lymphoma of MALT type
Modal marginal zone B-Cell lymphoma
Splenic marginal zone B-Cell lymphoma
Hairy cell leukemia
Plasma cell myeloma/Plamacytoma
Diffuse large B-Cell lymphoma Variants: centroblastic, immunoblastic, T-Cell-or histiocyte-rich, anaplastic large cell
Subtype: mediastinal(Thymic) large B-Cell lymphoma
Subtype: Intravascular B-Cell lymphoma
Subtype: Primary effusion lymphoma
Burkitt lmyphoma Atypical (pleomorphic) Burkitt lymphoma

Tabelle 4:

<b>T-Cell Neoplasms</b>
Precursor T-Cell Diseases
Precursor T-Cell lymphoblastic leukemia/lymphoma
Peripheral T-Cell diseases
T-Cell prolymphocytic leukemia
T-Cell large granular lymphocytic leukemia Y
Aggressive NK cell leukemia
Mycosis fungoides/Sezary syndrome
Peripheral T-Cell lymphoma, unspecified
Subcutaneous panniculitis-like T-Cell lymphoma
Hepatosplenic gamma-delta T-Cell lymphoma
Angioimmunoblastic T-Cell lymphoma
Extranodal NK/T-Cell lymphoma, nasal and nasal typ
Enteropathy-type intestinal T-Cell lymphoma
Adult T-Cell leukemia/Lymphoma (HTLV1+)
Anaplastic large cell lymphoma
primary systemic
primary cutaneous CD 30 positive T-Cell lymphoproliferative disorders

Tabelle 5:

## 2.0 Ziel der Studie

Das Ziel der Studie war es, Faktoren zu finden, die das hämatologische Engraftment, insbesondere das der Thrombozyten, nach autologer Stammzelltransplantation beeinflussen.

Um dies zu gewährleisten, untersuchten wir bei 50 Lymphompatienten eine große Anzahl von Parametern.

So wurden bei den Patienten zunächst der Typ, Grad und Stadium der Lymphome notiert, sowie Alter und Geschlecht.

Des Weiteren wurde berücksichtigt, ob die Patienten sich zum Zeitpunkt der Transplantation in kompletter Remission, partieller Remission oder in einem Rezidiv befanden. Sehr wichtig erschien uns die Vorbehandlung der Patienten, so dass wir die Therapieschemata mit ihren Inhaltsstoffen notierten, die den Patienten vor der Stammzellseparation verabreicht worden waren, und wieviele Zyklen die Patienten erhalten hatten.

Die am häufigsten benutzten Therapiepläne waren dabei DEXA-BEAM, ASHAP, CHOP (CHOEP) und ABVD, wobei die Anzahl der Zyklen insgesamt zwischen 3 und 24 lag.

Auch die Zeitspanne seit der letzten Chemotherapie wurde beachtet. Des Weiteren wurde berücksichtigt, ob die Patienten sich einer Strahlentherapie unterzogen hatten oder nicht. Vor der Separation der Stammzellen wurde eine Mobilisation mit ausschließlich G-CSF durchgeführt, wobei 23 Patienten 24 µg/kgKG/Tag und 27 Patienten 10 µg/kgKG/Tag erhielten.

Für unsere Untersuchung war es nun wichtig zu sehen, wieviele Stammzellen tatsächlich gewonnen, bzw. auch transplantiert worden waren. Vor der Stammzelltransplantation erhielten die Patienten eine Hochdosischemotherapie, die bei 20 der 50 Lymphompatienten eine Ganzkörperbestrahlung (TBI) enthielt.

Auch dieser Faktor wurde in die Studie mit einbezogen.

Das Hauptaugenmerk unserer Arbeit galt nun dem hämatologischen Engraftment nach der Transplantation der zuvor gesammelten peripheren Stammzellen.



Hierzu wurde das Engraftment der Thrombozyten und das der Neutrophilen untersucht. Auch die Anzahl der verabreichten Thrombozyten-, bzw. Erythrozytenkonzentrate war hierbei wichtig.

Zusätzlich interessierte uns die Anzahl der Tage, an denen nach der Transplantation neutropenisches Fieber auftrat, und nach wieviel Tagen die Patienten die Klinik verlassen konnten.

Um zu sehen, ob die Therapie auch längerfristig zu einer befriedigenden hämatologischen Rekonstitution geführt hat, wurde das Langzeitengraftment untersucht, wobei die Thrombozyten einen Wert von  $>140/nl$ , die Leukozyten  $> 4/nl$  aufweisen sollten.

Leider standen diese Faktoren nicht bei allen Patienten zur Verfügung, da sich einige von ihnen nicht zu Nachsorgeuntersuchungen eingefunden hatten. Im Laufe unserer Untersuchungen konnten wir feststellen, dass das hämatologische Engraftment unter anderem vom Stammzellgehalt des Transplantates abhängt. Der Ertrag der Stammzellen wiederum schien von den im Vorfeld verabreichten Chemotherapiezyklen, bzw. ihrer Inhaltsstoffe abzuhängen. Es war nun also wichtig herauszufinden, welche Substanzen sich besonders negativ auf die Stammzellerträge auswirken.

Hierdurch soll erreicht werden, dass in Zukunft Patienten, die eventuell einer autologen Stammzelltransplantation zugeführt werden sollen, im Vorfeld möglichst mit Substanzen behandelt werden, die keinen oder nur einen geringen negativen Effekt auf die Stammzellen haben.

Des Weiteren stellte sich uns die Frage, ob Patienten, die sich zum Zeitpunkt der Transplantation in kompletter Remission befanden, ein besseres Engraftment hatten als die Patienten, die sich in partieller Remission befanden.

## 3.0 Patienten

### 3.1 Patientencharakteristik

In diese Studie über das hämatologische Engraftment nach autologer Stammzelltransplantation wurden 50 Patienten mit MH ( Morbus Hodgkin ) oder NHL ( Non-Hodgkin Lymphom ) einbezogen, die in unser Transplantationszentrum überwiesen worden sind.

Das Durchschnittsalter der Patienten war 42 Jahre ( 15 - 58 ).

33 von ihnen waren männlich und 17 weiblich. Vierzehn Patienten hatten MH und 36 NHL ( 13 high-grade und 23 low-grade ).

Die meisten Patienten ( 80 % ) hatten Stadium III oder IV.

Zum Zeitpunkt der Transplantation befanden sich 20 Patienten in kompletter Remission, 26 in partieller Remission und 4 Patienten hatten ein Rezidiv.

### 3.2 Chemo - und Strahlentherapie im Vorfeld der Stammzellseparation

Die mittlere Anzahl vorangegangener Zyklen Chemotherapie war 7 ( 3 -24 ), wobei die Patienten verschiedene Therapiepläne erhalten hatten ( 1 - 4 ).

Die am häufigsten verabreichten Chemotherapiezyklen waren ASHAP, CHOP/CHOEP und Dexa-Beam ( Tabelle 1 ).

45 Patienten hatten Cyclophosphamid erhalten, 44 Doxorubicin, 36 Cytarabin, 25 Etoposid, 22 Cisplatin, 15 Melphalan und 12 hatten Bleomycin als einen Teil des ABVD-Zyklus erhalten.

22 Patienten hatten vor der Mobilisation Strahlentherapie unterschiedlichen Umfangs erhalten.

### 3.3 Myeloablative Therapie vor der Transplantation

Alle Patienten hatten vor der Transplantation eine myeloablative Konditionierungstherapie erhalten, welche bei 20 Patienten aus hyperfraktionierter Ganzkörperbestrahlung ( TBI ) plus hochdosierter Gabe von Cyclophosphamid und Etoposid bestand. Dieses Schema hat bereits in anderen Studien Erfolge in der Behandlung von Lymphompatienten erbracht (Horning et al., 1994).

Die anderen 30 Patienten ( 16 NHL und 14 MH ) erhielten hochdosiert Cyclophosphamid, Etoposid und Busulfan.

Die Standardschemata sahen wie folgt aus:

#### **TBI + Cylophosphamid + Etoposid:**

Die Patienten erhielten von Tag -6 bis -4 jeweils morgens und abends eine Ganzkörperbestrahlung von 2 Gy (entspricht einer Gesamtdosis von 12 Gy).

Am Tag -3 wurde dann Etoposid in einer Dosierung von 30 mg/kgKG oder 45 mg/kgKG verabreicht. 12 Stunden vor der Cyclophosphamid-Gabe wurde 2x12 mg Dexamethason gegeben und es fand eine Vorbewässerung von 1.5 l/m<sup>2</sup> Körperoberfläche über 12 Stunden statt. Diese bestand aus 490 ml NaCl 0.9%, 490 ml Glucose 5% und 20 ml KCL 7.46% pro Liter. Die Cyclophosphamidgabe erfolgte dann am Tag -2 durch Infusion mit 60 mg/kg über eine Stunde. Auch hiervoor wurde eine Vorbewässerung von 3l/m<sup>2</sup> durchgeführt. Außerdem wurden insgesamt 9 Kurzinfusionen von 12 mg Uromitexan/kg KG über 15 Minuten (direkt vor und nach der Cyclophosphamidgabe, gefolgt von 7 weiteren Gaben im Abstand von 3 Stunden). Weiterhin wurden 2x12 mg Dexamethason verabreicht.

Die Behandlung am Tag -1 entsprach exakt der des Tages -2.

Am Tag 0 wurde die Transplantation durchgeführt.

### Busulfan + Cyclophosphamid + Etoposid:

Die Patienten bekamen von Tag -8 bis Tag -5 pro Tag jeweils 4 mg/kgKG Busulfan.

Am Tag -4 wurde dann 30 mg/kgKG oder 45 mg/kgKG Etoposid sowie 2x12 mg Dexamethason verabreicht. Des Weiteren fand wie bereits beschrieben eine Vorbewässerung 12 Stunden vor Cyclophosphamidgabe statt. Diese erfolgte dann am Tag -3 als einstündige Infusion mit 60 mg Cyclophosphamid/kgKG zusammen mit einer 24 stündigen Bewässerung, deren Zusammensetzung der Vorbewässerung entsprach. Die Uromitexan-Gabe war identisch mit der des vorangegangenen Schemas.

Der Tag -3 wurde am Tag -2 identisch wiederholt, wobei zusätzlich Phenytoin vom Tag der Aufnahme bis einschließlich Tag -2 zur Krampfprophylaxe gegeben wurde.

Am Tag -1 fand eine Pause statt, die Transplantation wurde am Tag 0 durchgeführt.

## 3.4 Supportive Maßnahmen nach der Transplantation

Ein großes Problem nach der myeloablativen Therapie ist die bei den meisten Patienten auftretende Neutropenie. Da in dieser Zeit das Infektionsrisiko stark erhöht ist, sollte das Engraftment der Neutrophilen möglichst beschleunigt werden. Die Gabe von G-CSF und/oder GM-CSF nach Transplantation hat sich hier als sehr hilfreich erwiesen (Spitzer et al., 1994, Bensinger et al., 1995, Weaver et al., 1995), da diese Wachstumsfaktoren die Rekonstitution der Hämatopoese beschleunigen.

Wir verabreichten daher allen Patienten täglich den Wachstumsfaktor G-CSF ( 3.3 bis 12 µg / kg KG ). Das Engraftment war festgesetzt als der erste von 3 aufeinanderfolgenden Tagen mit einer Neutrophilenzahl von  $> 0.5 \times 10^9 / L$ .

Zudem wurden die Patienten in Einzelzimmern mit Schleusenvorrichtung untergebracht, um einer Kontamination mit Keimen von außen vorzubeugen (Hassan et al., 1997, Stockschröder et al., 1993).

Des Weiteren erhielten fast alle Patienten Erythrozyten - sowie Thrombozytenkonzentrate (bei einem Hb < 8 g/l, bzw. Thrombozyten < 20/nl), um dieses ebenfalls durch die myeloablative Therapie entstandene Defizit auszugleichen.

Das Thrombozytenengraftment war definiert als der erste von 3 aufeinanderfolgenden Tagen mit einer Thrombozytenanzahl von  $> 20 \times 10^9 / L$ .

Prophylaktisch hatten zuvor alle Patienten Darmdekontamination durch Tarivid oder Ciprobay erhalten.

## 4.0 Material und Methode

### 4.1 Patienten und verwendete Parameter

In diese Statistik über das hämatologische Engraftment nach autologer Stammzelltransplantation sind 50 Lymphompatienten einbezogen worden.

Von diesen Patienten wurden mehrere Parameter der Krankheitsgeschichte verglichen. Dabei wurde vor allem die Art und der Umfang vorausgegangener Chemo-, und Strahlentherapie bewertet. Auch die Zeitspanne zwischen dem letzten Zyklus Chemotherapie und der Transplantation wurde notiert.

Um das hämatologische Engraftment zu beschreiben, wurde das Thrombozytengraftment als der erste von 3 Tagen mit einer Thrombozytenzahl von  $>20 \times 10^9 / L$  festgesetzt. Voraussetzung war, dass keine Thrombozyten substituiert wurden. Das Engraftment der Neutrophilen wurde als der erste von 3 Tagen mit einer Neutrophilenzahl von  $> 0.5 \times 10^9 / L$  festgelegt.

Außerdem wurde die Anzahl der gebrauchten Thrombozyten- und Erythrozytenkonzentrate nach der Transplantation notiert, sowie der Tag des letzten benötigten Thrombozyten- oder Erythrozytenkonzentrates. Um auch einen längeren zeitlichen Überblick der hämatologischen Entwicklung zu bekommen, wurde auch das Langzeitengraftment beschrieben. Dieses war festgelegt als der Zeitpunkt, zu dem die Leukozyten einen Wert von  $> 4 \times 10^9 / L$ , die Thrombozyten einen Wert von  $> 140 \times 10^9 / L$  hatten und der Hb über 12 g/dl war.

Da der Gehalt des Stammzelltransplantates das hämatologische Engraftment beeinflusst, notierten wir separat die Menge verschiedener Stammzellen, die dem Patienten transplantiert wurden. So kamen wir auf 4 Parameter: MNCs (gesamt), BFU-E, CFU-GM, CD34+ Zellen. Da der Stammzellertrag von der vorangegangenen Mobilisation abhängig ist, wurde auch die Mobilisationsdosis von  $10 \mu g / kg / KG$  oder  $24 \mu g / kg / KG$  aufgeführt, welche den Patienten vor der Stammzellseparation verabreicht wurde. Des Weiteren wurde untersucht, ob die Aktivität der Erkrankung zum Zeitpunkt der Transplantation, dass heißt ob die Patienten in kompletter Remission, partieller Remission oder in einem Rezidiv waren, einen Einfluss auf das Engraftment hat.

## 4.2 Sammlung der autologen peripheren Blutstammzellen (PBSC ) und Kryokonservierung

Die Mobilisation der peripheren Stammzellen wurde durchgeführt mit einer ausschließlichen subcutanen Gabe von G-CSF für 5 bis 7 Tage. Dabei erhielten 23 Patienten 24 µg / kg / Tag und 27 Patienten 10 µg / kg / Tag.

Die Gewinnung der peripheren Stammzellen erfolgt durch Leukapherese. Hierbei werden dem Patienten zwei Braunülen oder bei schlechten Venenverhältnissen ein zentraler Venenkatheter gelegt. Das Blut wird dann unter Zusatz von Heparin oder Zitrat in den Zellseparator gepumpt, um dort durch Zentrifugation aufgetrennt zu werden. Die Stammzellen werden im Anschluss daran in einem sterilen Beutelsystem gesammelt. Alle übrigen nicht benötigten Blutbestandteile werden über den zweiten Zugang zurückgegeben. Die Leukapherese begann am Tag 5 und es wurden bei jeder Leukapherese 10 L Blut mit einer Strömungsrate von 40 bis 70 ml / min verarbeitet. Im Mittel wurden - mit einem Fenwal CS 3000 Blutseparator - 3 Leukapheresen ( 1 bis 5 ) an aufeinanderfolgenden Tagen durchgeführt, bis  $3 \times 10^8$  / kg MNCs und mehr als  $1 \times 10^6$  / kg CD34 positive Zellen gesammelt worden sind.

Die gesammelten Zellen wurden dann für 10 Minuten bis zu einem Endvolumen von 5 ml zentrifugiert und dann mit dem gleichen Volumen MEM (minimal essential medium), welches 29% DMSO (Dimethylsulfoxid) enthielt, gemischt. Ohne DMSO würde es zu einem starken Abfall der Zellen nach Kryokonservierung kommen (Roodman et al., 1987). Das DMSO stellt hier einen gewissen Schutz für die Zellen dar. Diese 10 ml wurden dann in Gefrierbeuteln computerkontrolliert auf -100°C eingefroren. Die gefrorenen Zellen sind dann in flüssigem Stickstoff bei -196°C bis zum Tage der Transplantation kryokonserviert worden (Hassan et al., 1996).

Heute wird in einem speziell für die Kryokonservierung gefertigten Beutel 10 ml DMSO gefüllt. Nach Zentrifugation werden 35 ml Plasma mit dem DMSO gemischt, um durch Verdünnung eine Zellschädigung zu verhindern. Erst dann werden 65 ml Zellsuspension zugeführt.

### 4.3 Bewertung der hämatopoetischen Stammzellen

Die Anzahl der hämatopoetischen Stammzellen in jedem einzelnen Leukaphereseprodukt wurde durch eine Methylcellulosekulturprobe bewertet (Hassan et al., 1996).

$1 \times 10^5$  / ml MNCs sind in Iscove's modifiziertem Dulbecco's Kulturmedium (IMDM) dreifach plattiert worden.

Dieses wurde ergänzt mit 0.9 % Methylcellulose, 30 % fetalem Kalbsserum, 10 % leukozytenkonditioniertem Medium und 3 U Erythropoetin, welches aus den Terry Fox Laboratorien (Vancouver) angeschafft wurde. Es wurde dann inkubiert bei 37 °C und 5 % CO<sub>2</sub> im befeuchteten Inkubator.

Nach 14 Tagen wurden die Kolonien als CFU-GM oder BFU-E mit einem invertierten Mikroskop gemessen.



#### 4.4 Durchflusszytometrieprüfung der CD34 positiven Zellen

Der Anteil und die absolute Anzahl der CD34 positiven Zellen in jedem einzelnen Leukaphereseprodukt wurde durch die Flusszytometrieanalyse bewertet (Hassan et al., 1996).

Diese hat sich vor allem in der Bewertung der CD34 positiven Zellen bewährt (Siena et al., 1991).

$1 \times 10^6$  MNC's sind im Dunkeln mit Fluorescein Isothiocyanat ( FITC ) - konjugierten monoklonalen Antikörpern ( anti CD45 ) und Phycoerythrin ( PE ) konjugierten Antikörpern ( anti CD 34) von Coulter-Immunotech ( Hamburg ) für 30 min bei  $4^{\circ}$  C inkubiert worden.

Die Zellen sind mit einem EPICS Coulter-Immunotech FACScan analysiert worden, welcher mit einer Software ausgestattet war. Mindestens 50000 Vorgänge sind gesammelt worden und die Regionen mit Fluoreszenz sind für jedes Fluorochrom identifiziert worden .

Gleichzeitig wurde eine korrespondierende negative Isotypenkontrolle durchgeführt.

## 4.5 Statistische Analyse

Die gesamte statistische Analyse ist mit dem WinStat-Programm durchgeführt worden.

Um quantitative Parameter zu vergleichen, wurde der Mann-Whitney-U-Test benutzt. Hierbei wurden jeweils 2 Gruppen verglichen, wie z.B. Patienten mit einer Mobilisation von 10 µg oder 24 µg, Patienten, die Cytarabin erhalten hatten oder nicht und andere Parameter.

Die signifikanten Levels wurden dabei mit P weniger als 0.05 festgesetzt.

Des Weiteren wurde die Korrelation zwischen den verschiedenen Werten der hämatologischen Rekonstitution und dem Progenitorzellertrag der Autotransplantate mit dem Pearson-Korrelations-Koeffizient bestimmt.

Hierbei war die Umwandlung der CFU-GM und BFU-E Werte pro Kilogramm Körpergewicht in Logarithmus nötig, um eine annähernd normale Verteilung dieser Variablen zu erreichen.

Das hämatologische Engraftment wurde, wie bereits beschrieben, als der erste von 3 aufeinanderfolgenden Tagen nach der Transplantation mit einer bestimmten Zellzahl festgelegt.

Diese lag bei den Thrombozyten bei  $> 20 \times 10^9 / L$  und für die Neutrophilen bei  $0.5 \times 10^9 / L$ .

## 5.0 Ergebnisse

### 5.1 Stammzellertrag des Autotransplantates und hämatologisches Engraftment nach der Transplantation

Um eine adäquate Anzahl an peripheren Blutstammzellen ( PBSCs ) zu sammeln, waren bei den 50 Patienten meistens mehrere Leukapheresen notwendig. Bei 21 Patienten sind 3 Leukapheresen durchgeführt worden. Das Ernten der PBSCs war bei 22 Patienten nach 2 Leukapheresen beendet, während 6 Patienten 4 oder 5 Leukapheresen benötigten, um eine ausreichende Anzahl an PBSCs zu sammeln.

Eine einzige Leukapherese genügte lediglich bei einem Patienten.

Die Stammzellerträge der 50 Autotransplantate mit der Anzahl der MNCs, CD34 + Zellen, CFU-GM und BFU-E pro Kilogramm Körpergewicht sowie die dazugehörige Anzahl der benötigten Leukapheresen werden in Tabelle 6 gezeigt. Obwohl der Stammzellertrag ( CFU-GM, BFU-E und CD 34-Zellen ) nach der Mobilisation mit 24 µg / kg / KG höher war im Vergleich zu der Gruppe mit einer Mobilisation von 10 µg / kg / KG, waren Neutrophil - und Thrombozytenengraftment ebenso wie der Bedarf an Transfusionen nach der Transplantation in beiden Gruppen ähnlich ( Tabelle 7 ).

Eine signifikante Korrelation wurde zwischen dem CFU-GM und in geringerem Umfang dem BFU-E-Gehalt der Autotransplantate, und dem Thrombozytenengraftment, sowie der Anzahl der benötigten Thrombozytentransfusionen nach der Transplantation gefunden (Tabelle 8.1, Abb.3-6).

Bezüglich der CD 34-Zellen war keine Korrelation erkennbar.

Patient	Diagnose	MNCs/ kgKG x 10 <sup>6</sup>	CD34+/ kgKG x 10 <sup>6</sup>	CFU-GM/ kgKG x 10 <sup>5</sup>	BFU-E/ kgKG x 10 <sup>5</sup>	Anzahl der Leukaph.
1. oa	NHL	6.18	0.26	0.32	0.41	3
2. ga	MH	4.80	2.17	1.38	2.44	3
3. rb	NHL	---	3.21	---	---	3
4. rb-s	NHL	8.70	3.98	0.35	0.28	2
5. hb	MH	10.50	1.27	0.62	1.29	3
6. mb	NHL	4.98	1.48	0.57	1.10	3
7. mc	MH	4.40	050	0.20	0.24	2
8. mc	MH	10.60	1.40	---	---	4
9. cc	NHL	6.52	4.37	1.03	0.62	3
10. dc	NHL	1.04	5.24	1.26	0.96	2
11. ed	MH	6.44	1.35	0.12	0.06	2
12. we	NHL	4.62	1.42	0.72	0.55	3
13. re	NHL	4.10	5.01	---	---	2
14. rf	NHL	6.16	0.86	0.93	1.16	4
15. tf	NHI	7.20	3.32	0.86	0.57	3
16. mf	NHL	4.92	2.90	0.41	0.91	2
17. sf	MH	5.22	2.14	0.17	0.17	3
18. hg	NHL	12.60	16.74	15.91	3.92	2
19. mg	NHL	7.06	1.34	2.29	4.32	2
20. rg	NHL	4.14	5.61	0.08	0.28	3
21. cg	NHL	6.54	6.81	0.62	0.84	3
22. hg	NHL	6.84	20.35	2.87	4.44	3
23. kh	MH	7.60	1.76	4.91	3.46	2
24. jh	NHL	5.88	---	0.45	0.66	4
25. rh	NHI	9.70	4.35	---	---	5
26. jj	NHL	6.39	2.62	2.07	2.42	3
27. wj	NHL	---	5.23	---	---	2
28. ej	NHL	7.06	10.68	---	---	2

Tabelle 6: Stammzellerträge der 50 Lymphompatienten

Patient	Diagnose	MNCs/ kgKG x 10 <sup>6</sup>	CD34+/ kgKG x 10 <sup>6</sup>	CFU-GM/ kgKG x 10 <sup>5</sup>	BFU-E/ kgKG x 10 <sup>5</sup>	Anzahl der Leukaph.
29.ck	NHL	13.10	5.34	0.93	0.70	3
30.mk	NHL	11.90	11.00	5.80	7.85	1
31.ak	NHL	7.04	14.26	1.65	0.99	2
32.jl	NHL	10.90	10.61	1.28	1.70	2
33.al	NHL	5.56	5.31	4.34	5.80	2
34.mm	MH	6.15	6.99	0.15	0.28	3
35.po	NHL	7.28	---	---	---	2
36.tp	MH	6.36	3.63	1.47	1.58	3
37.sr	NHL	6.06	13.81	1.47	1.66	3
38.ir	MH	4.35	1.52	1.01	1.51	3
39.sr	MH	8.66	10.50	0.76	1.19	2
40.ks	NHL	---	3.04	---	---	2
41.bs	MH	4.59	---	4.31	4.29	3
42.ss	NHL	10.20	14.66	9.10	10.43	2
43.ms	MH	4.30	1.94	0.52	1.63	2
44.bs	NHL	---	1.62	---	---	3
45.es	NHL	8.68	1.63	1.11	1.75	4
46.jt-e	NHL	7.70	3.14	12.55	14.01	2
47.ct	MH	10.30	5.24	3.60	2.58	2
48.ju	NHL	3.09	4.76	1.04	1.36	3
49.fw	NHL	7.32	10.50	1.41	0.81	2
50.rw	NHL	22.00	7.20	6.27	9.46	4

Tabelle 6: Stammzellerträge der 50 Lymphompatienten

	Gesamt (n = 50)	Dosis der G-CSF- Mobilisierung	
		24 g/kg/Tag (n = 23)	10 µg/kg/Tag (n = 27)
Patientenmerkmale			
Alter Jahre	41.6 (15-58)	46 (15-58)	41 (16-57)
Geschlecht (m/f)	33/17	13/9	20/8
Diagnose (MH/NHL)	14/36	6/16	8/20
Stadium (II/III/IV)	10/19/21	4/11/7	6/8/14
Zeitspanne nach letztem Chemotherapiezyklus (Monate)	7 (3-24)	6 (3-15)	8 (3-24)
Bisherige Strahlentherapie (ja/nein)	22/28	7/15	15/13
Gemeinsame Chemotherapiezyklen			
ASHAP	22	7	15
CHOP	16	9	7
Dexa-BEAM	15	5	10
CHOEP	13	6	7
Anzahl der Leukapheresen	3	3(2-5)	3 (1-4)
Myeloablative Therapie (TBI/kein TBI)	20/30	11/11	9/19
Gehalt der Transplantate			
MNCs ( $\times 10^8/\text{kg}$ )	6.4(3.1-22)	8.2 (4-22)	6.0 (3.1-11)
CD34+ Zellen ( $\times 10^6/\text{kg}$ )	5.4 (0.3-20.4)	6.5 (1.3-16.7)	4.5 (0.3-20.4)
CFU-GM ( $\times 10^5/\text{kg}$ )	2.4 (0.1-16)	4.2 (0.2-16)	1.3 (0.1-5.8)
BFU-E ( $\times 10^5/\text{kg}$ )	2.5 (0.1-14)	3.8 (0.3-4)	1.7 (0.1-7.9)
G-CSF-Dosis nach Transplantation ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{KG}$ )	6.6 (3.3-12)	5.2 (3.8-11)	10 (3.3-12)
Hämatologisches Engraftment			
Tage bis Leukozyten $> 0.5 \times 10^9/\text{l}$	10 (6-15)	10 (6-12)	11 (8-15)
Tage bis Thrombozyten $> 20 \times 10^9/\text{l}$	14 (10-120)	14 (10-35)	14 (10-120)
Anzahl der Erythrozytentransfusionen	4 (0-22)	3 (0-15)	5 (0-22)
Anzahl der Thrombozytentransfus.	3 (1-29)	3 (1-21)	4 (1-29)

Tabelle 7: Patientenmerkmale, Leukaphereprodukte und hämatologisches Engraftment

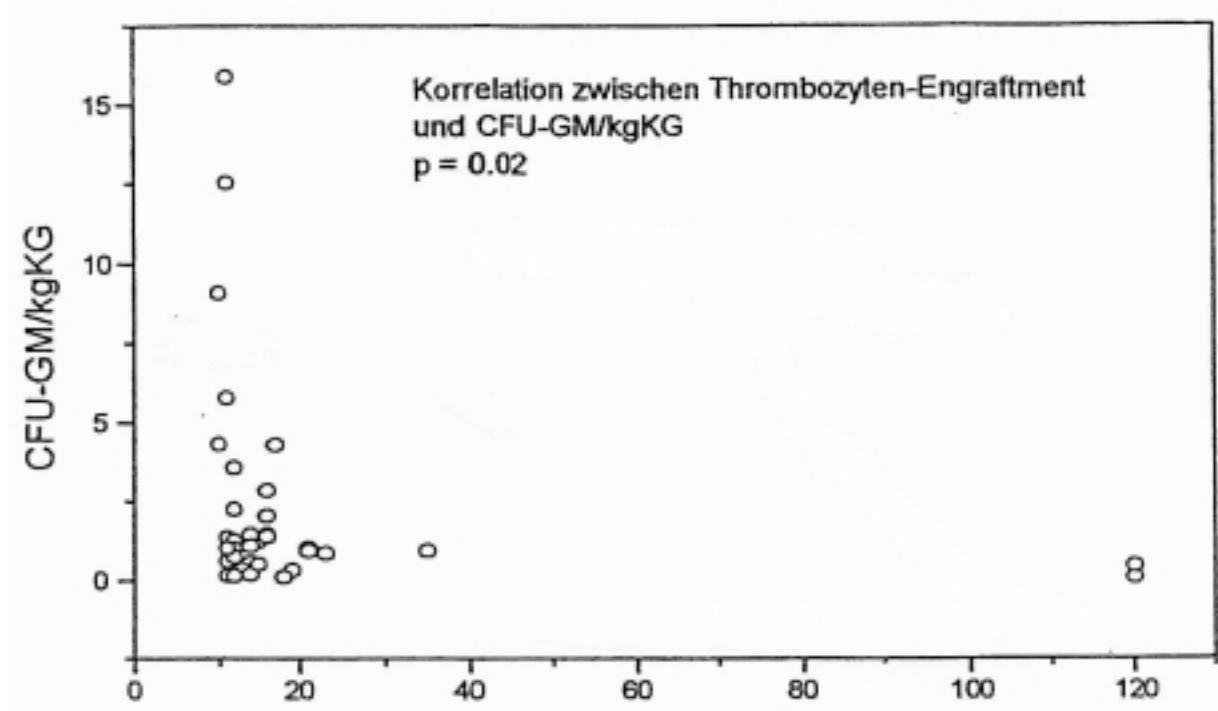


Abb. 3

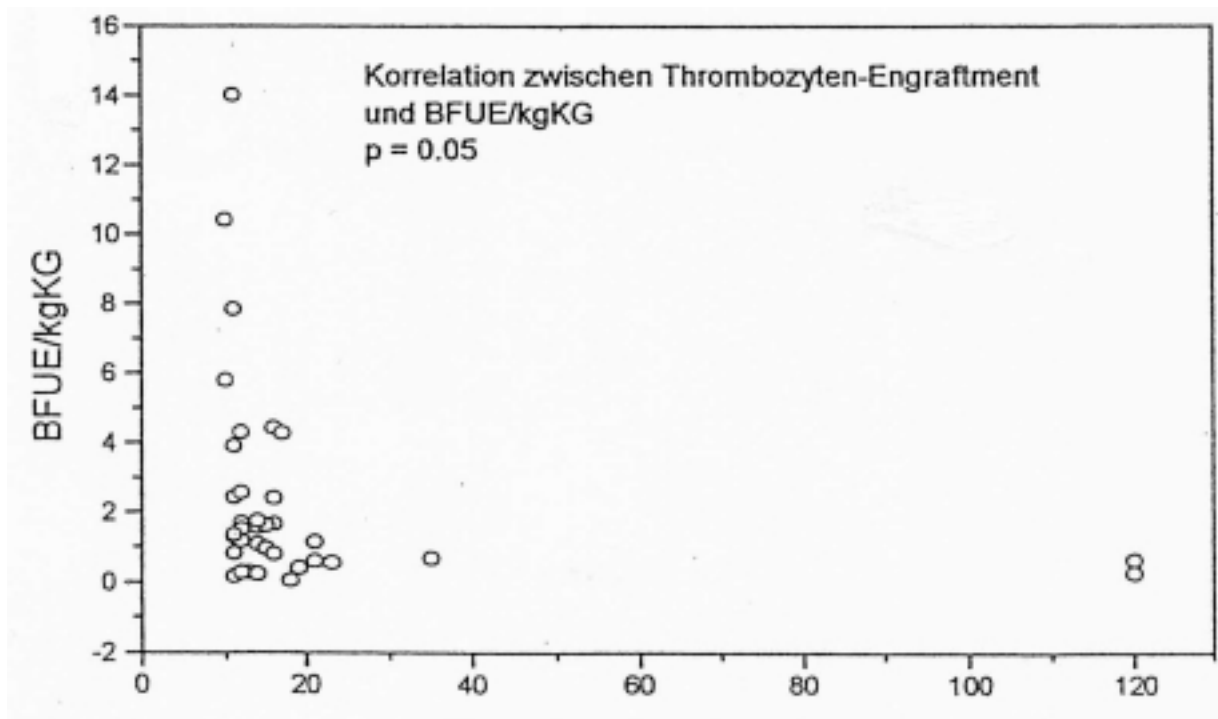


Abb. 4

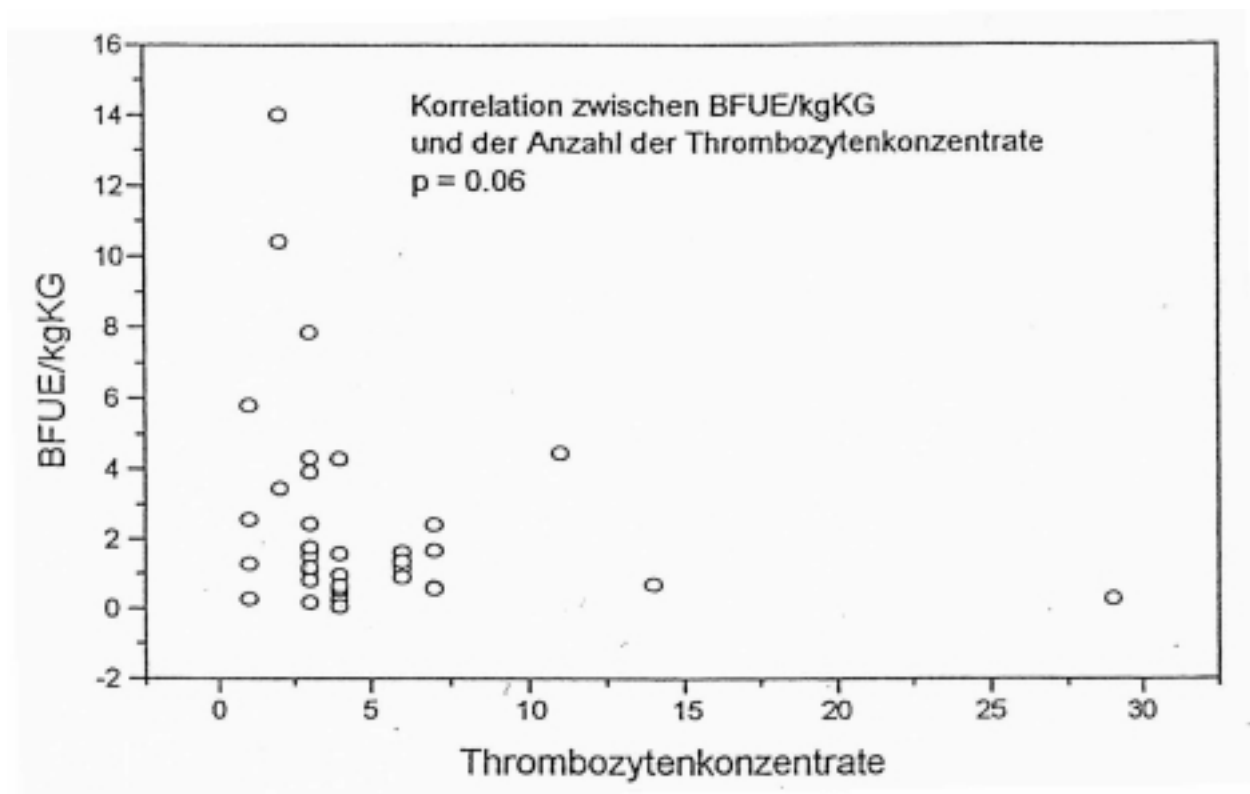


Abb. 5

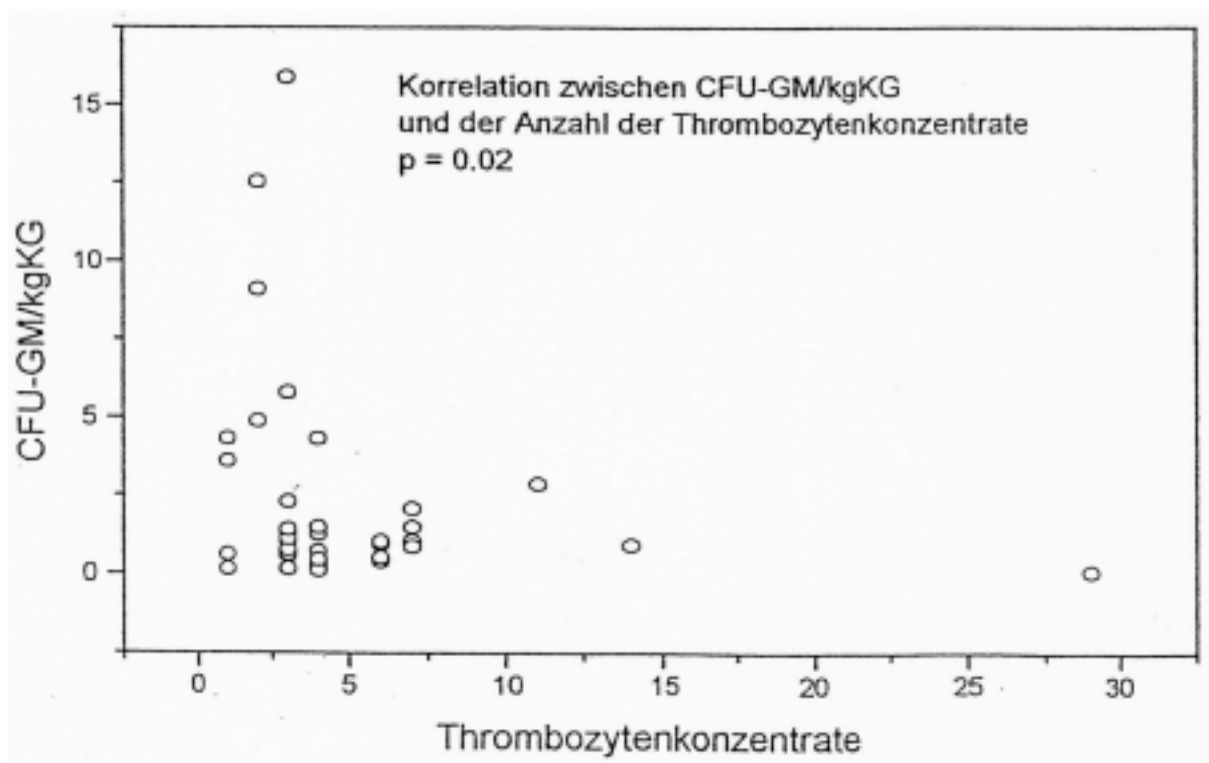


Abb. 6



Zellenanzahl im Transplantat	Tage bis zum Thrombozytenengraftment		Benötigte Thrombozytentransfus.	
	r	p	r	p
MNCs ( $\times 10^8$ /kg)	0.18	0.13	0.19	0.11
CFU-GM ( $\times 10^5$ /kg)	0.35	0.02	0.33	0.02
BFU-E ( $\times 10^5$ /kg)	0.27	0.06	0.25	0.06
CD34+ Zellen ( $\times 10^6$ /kg)	0.04	0.45	0.02	0.46

Tabelle 8.1: Korrelation zwischen der Zellzahl im Transplantat und dem Thrombozytenengraftment und Transfusionen nach der Transplantation.

Zellzahl im Transplantat	Leukozyten $> 4 \times 10^9$ / l		Hb $> 12$ g / dl		Thrombozyten $> 140 \times 10^9$ / l	
	r	p	r	p	r	p
CFU-GM ( $\times 10^5$ /kg)	0.44	0.008	0.38	0.04	0.24	0.14
BFU-E ( $\times 10^5$ /kg)	0.39	0.02	0.26	0.12	0.11	0.31
MNCs ( $\times 10^8$ /kg)	0.34	0.03	0.23	0.13	0.04	0.42
CD34+ ( $\times 10^6$ /kg)	0.12	0.25	0.001	0.50	0.10	0.30

Tabelle 8.2: Korrelation zwischen der Zellzahl im Transplantat sowie des Langzeitengraftments nach der Transplantation

Zellzahl im Transplantat	Tage bis zum neutrophilen Engraftm.		Tage neutropenischen Fiebers	
	r	p	r	p
MNCs (x 10 <sup>8</sup> /kg)	0.31	0.03	0.24	0.07
CFU-GM (x 10 <sup>5</sup> /kg)	0.46	0.003	0.38	0.01
BFU-E (x 10 <sup>5</sup> /kg)	0.41	0.007	0.31	0.03
CD34+ Zellen (x 10 <sup>6</sup> /kg)	0.55	0.0001	0.03	0.44

Tabelle 8.3: Korrelation zwischen der Zellzahl im Transplantat und dem neutrophilen Engraftment sowie der Tage neutropenischen Fiebers nach der Transplantation

Zellzahl im Transplantat	Mobilisation ( 10 bzw. 24 µg/kg/d )	
	r	p
CFU-GM (x 10 <sup>5</sup> /kg)	0.38	0.007
BFU-E (x 10 <sup>5</sup> /kg)	0.34	0.01
MNCs (x 10 <sup>8</sup> /kg)	0.49	0.0002
CD34+ (x 10 <sup>6</sup> /kg)		

Tabelle 8.4: Korrelation zwischen der Mobilisation ( 10 bzw. 24 µg/kg/d ) und der Zellzahl im Transplantat

Des Weiteren wurde bei 36 Patienten das Langzeitengraftment mit in die Studie einbezogen. Dieses war definiert als der Zeitpunkt, zu dem die Leukozyten einen Wert von  $> 4 \times 10^9 / l$ , die Thrombozyten einen Wert von  $> 140 \times 10^9 / l$  erreicht hatten und der Hb bei  $> 12 \text{ g / dl}$  lag.

Hier fand sich eine signifikante Korrelation zwischen dem CFU-GM-Gehalt im Autotransplantat und dem Leukozytenengraftment ( $p = 0.008$ ). Auch der BFU-E-Gehalt korreliert mit diesem Parameter ( $p = 0.02$ ) (Tabelle 8.2, Abb.9/10).

Die Korrelation zwischen dem CFU-GM-Gehalt und dem Engraftment der Thrombozyten war dagegen nicht signifikant ( $p = 0.14$ ) (Abb.11).

Weder das Alter und Geschlecht der Patienten, noch das Stadium oder Grad der Lymphome hatten irgendeinen Effekt auf das Thrombozytenengraftment oder die Anzahl der Transfusionen nach der Transplantation (Tabelle 10).

Die Aktivität der Erkrankung zum Zeitpunkt der Transplantation jedoch zeigte, dass die Patienten, die sich in kompletter Remission befanden, eine höhere (teilweise signifikant) Stammzellausbeute sowie eine schnellere Thrombozytenerholung hatten (Tab. 11, Abb. 10-13). Auch in Bezug auf das Langzeitengraftment wies die Gruppe der Patienten in kompletter Remission eine kürzere Zeit bis zur Erholung auf, jedoch nicht signifikant (Abb. 14-15).

Auch der Typ der benutzten myeloablativen Therapie vor der Transplantation hatte keinen Effekt auf das Thrombozytenengraftment oder die Anzahl der benötigten Transfusionen.

Jedoch konnte man in Bezug auf die nach der Transplantation verabreichte G-CSF-Dosis, wenn auch nicht hochsignifikant, einen Unterschied des Thrombozytenengraftments und der Transfusionen sehen (Tabelle 10).

Der Unterschied der Tage bis zum Thrombozytenengraftment zwischen MH und NHL-Patienten ist durch die Tatsache verursacht, dass alle 6 Patienten mit verspätetem Thrombozytenengraftment zu der Gruppe der NHL gehörten.

In dieser Studie hatten 6 mehrfach vorbehandelte Lymphompatienten ( 12 % ) ein verzögertes Thrombozytenengraftment über 20 Tage nach PBSC-Transplantation ( Tabelle 9 ). Alle 6 hatten in verschiedenen vorangegangenen ASHAP- und / oder DEXA-BEAM-Zyklen Cytarabin und Cisplatin erhalten.

2/3 dieser 6 Patienten hatte im Vorfeld Strahlentherapie unterschiedlicher Ausdehnung erhalten.

Auffällig war, dass 5 Patienten einen BFU-E Ertrag von weniger als  $1 \times 10^5$ / kg im Autotransplantat hatten und einer nur  $1.2 \times 10^5$ / kg.

Alter/ M/F*	NHL Grad Stadium	Chem o- zyklen vorher	Strah- lenthe- rapie vorher	Myelo- abla- tive Thera- pie	MNC s/kg ( $\times 10^8$ )	CFU- GM ( $\times 10^5$ )	BFU- E ( $\times 10^5$ )	Throm b. Engraf tment	Trans- fusio- nen **
20/M	low (III)	3	ja	kein TBI	6.5	1.0	0.6	21	7
42/F	high (IV)	15	ja	kein TBI	6.2	0.9	1.2	21	6
57/M	high (III)	6	nein	TBI	7.2	0.9	0.6	23	7
30/M	high (IV)	4	nein	TBI	4.1	0.1	0.3	120	29
48/F	low (III)	8	ja	kein TBI	5.9	0.5	0.7	120	4
55/F	high (III)	7	ja	kein TBI	13.0	0.9	0.7	35	14

Tabelle 9: \* M/F: männlich/weiblich  
\*\* Thrombozytenkonzentrate ( Anzahl )

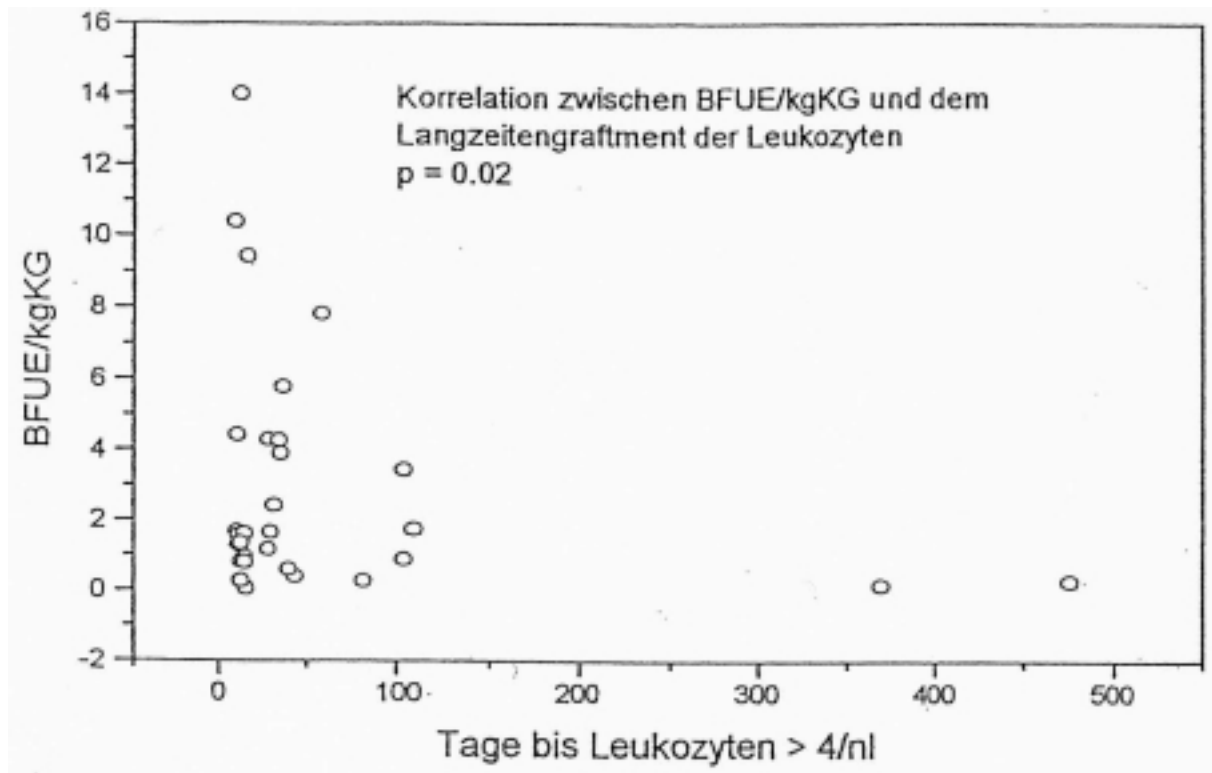


Abb. 7

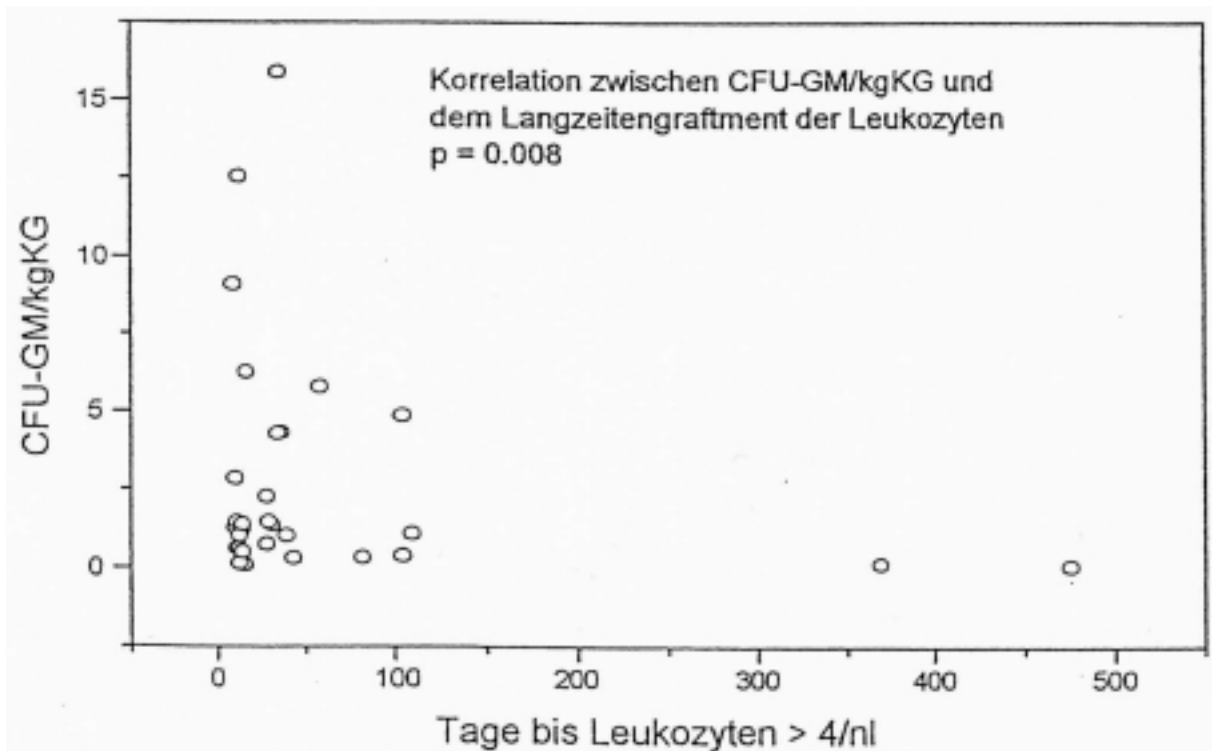


Abb. 8

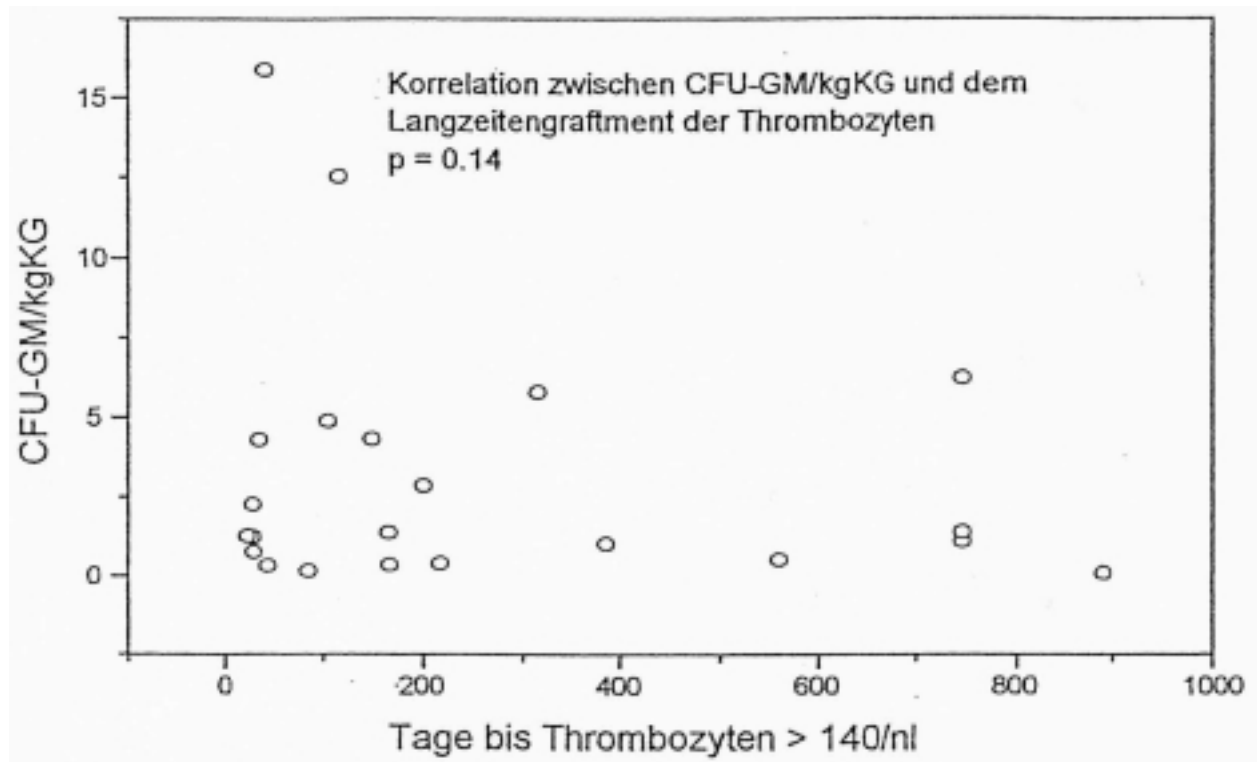


Abb. 9

1.	Neutrophiles Engraftment	Thrombozyt. Engraftment	Thrombozyt. Transfus.
Alter			
< 40 (23)	10,2 (6-15)	19,9 (10-120)	5,1 (1-29)
> 40 (27)	10,2 (7-12)	20,0 (10-120)	5,1 (1-21)
p-value	0.47	0.49	0.47
Anzahl bisheriger Zyklen Chemotherapie			
> 8 (23)	10 (6-15)	14 (10-120)	4 (1-21)
< 8 (27)	10 (7-12)	15 (10-120)	3 (1-29)
p-value	0.33	0.44	0.50
Zeitspanne seit letzter Chemotherapie (Monate)			
≤ 6 (28)	10,2 (6-15)	23,3 (10-120)	4,7 (1-29)
> 6 (17)	10,2 (9-12)	15,4 (10-120)	5,9 (3-21)
p-value	0.47	0.32	0.10
CFU-GM x 10 <sup>5</sup>			
< 1 (17)	11 (9-15)	14 (11-120)	4 (1-29)
> 1 (25)	10 (6-12)	14 (10-24)	4 (1-11)
p-value	0.008	0.03	0.12
BFUE x 10 <sup>5</sup>			
< 1 (17)	11 (9-15)	17 (11-120)	4 (1-29)
> 1 (23)	10 (6-12)	12 (10-21)	3 (1-11)
p-value	0.04	0.004	0.02

Tabelle 10: Einfluß der Patientenmerkmale und Gehalt der Transplantate auf das hämatologische Engraftment nach der Transplantation

2.	Neutrophiles Engraftment	Thrombozyt. Engraftment	Thrombozyt. Transfus.
MNC x 10 <sup>8</sup>			
< 7 (24)	11 (8-15)	15.5 (10-120)	4 (1-29)
> 7 (22)	10 (8-15)	12 (10-120)	3 (1-11)
p-value	0.01	0.12	0.03
CD34+ x 10 <sup>6</sup>			
< 4 (24)	11 (9-15)	14 (11-23)	4 (1-21)
> 4 (9)	9 (6-12)	13.5 (10-120)	3 (1-29)
p-value	0.002	0.35	0.50
G-CSF-Dosierung nach der Transplantation			
< 8 (24)	10 (6-15)	12.5 (10-19)	3 (1-21)
> 8 (22)	10.5 (9-12)	16 (10-120)	4 (1-21)
p-value	0.23	0.08	0.06
Myeloablative Therapie			
mit TBI (20)	10,1 (7-12)	20,7 (10-120)	5,3 (2-29)
ohne TBI (30)	10,3 (6-15)	19,4 (10-120)	5,0 (1-21)
p-value	0.36	0.39	0.40
Vorherige Strahlentherapie			
Ja (22)	10,1 (7-12)	21,9 (10-120)	4,7 (1-14)
Nein (27)	10,3 (6-15)	18,8 (10-120)	4,7 (1-14)
p-value	0.38	0.43	0.39
Dexa-BEAM in vorheriger Chemotherapie			
Ja (15)	10,3 (6-12)	15,5 (11-35)	3,9 (1-14)
Nein (35)	10,2 (7-15)	21,8 (10-120)	5,7 (1-29)
p-value	0.23	0.29	0.05

Tabelle 10: Fortsetzung



3.	Neutrophiles Engraftment	Thrombozyt. Engraftment	Thrombozyt. Transfus.
ASHAP in vorheriger Chemotherapie			
Ja (22)	10,4 (8-15)	26,4 (10-120)	6,5 (1-29)
Nein (27)	10,1 (6-12)	14,5 (10-24)	4,0 (1-11)
p-value	0.40	0.13	0.12
CHOP allein			
Ja (11)	9,6 (7-12)	14,5 (10-24)	4,2 (2-12)
Andere (38)	10,4 (6-15)	21,9 (10-120)	5,4 (1-29)
p-value	0.04	0.15	0.24
Diagnose			
MH (14)	10,1 (6-12)	13,3 (11-18)	3,2 (1-6)
NHL (36)	10,3 (7-15)	22,5 (10-120)	5,9 (1-29)
p-value	0.42	0.06	0.04
Grad			
highgrade (17)	10,1 (8-12)	22,9 (10-120)	7,1 (1-29)
lowgrade (33)	10,3 (6-15)	18,1 (10-120)	4,0 (1-11)
p-value	0.30	0.37	0.18
Stadium			
Stadium 1-3 (25)	10 (8-12)	13 (10-17)	3.5 (1-21)
Stadium 4 (21)	11 (7-15)	14 (10-21)	3 (1-7)
p-value	0.13	0.45	0.24

Tabelle 10: Fortsetzung

	CR 20 Patienten	PR 26 Patienten	Rez. 4 Patienten	p-value CR+PR
CFU-GM ( $\times 10^5$ )	1,56 (0,17-12,55)	0,90 (0.08-15.91)	1.47 (0.76-4.34)	0.06
BFU-E ( $\times 10^5$ )	1,58 (0,17-14,01)	0.86 (0.06-4.19)	1.58 (1.19-5.8)	0.02
MNC ( $\times 10^8$ )	7,04 (3,09-22)	6.52 (4.14-13.1)	5.96 (4.1-8.7)	0.74
CD 34+ ( $\times 10^6$ )	4,56 (0,86-20,0)	3.11 (0.26-16.7)	5.16 (3.63-10.5)	0.40
Thromb. Engraftment	13 (10-21)	15 (11-120)	13 (10-17)	0.09
Thromb. Transfusionen	3 (2-11)	4 (1-29)	3.5 (1-6)	0.30
Neutr. Engraftment	10 (7-12)	10 (6-15)	9 (8-12)	0.78
Neutr. Fieber	2 (0-6)	2 (0-50)	4 (1-6)	0.70
Klinik-Aufenthalt (in Tagen)	15 (12-27)	15 (8-75)	13.5 (11-17)	0.80
Leukos > 4	28 (9-369)	35 (10-475)	32 (11-240)	0.45)
HB > 12	103 (29-398)	110 (14-890)	36 (28-101)	0.73
Thromb. > 140	114 (28-891)	191.5 (22-891)	29 (17-48)	0.67

Tabelle 11: Vergleich der Patienten in kompletter Remission, partieller Remission oder im Rezidiv P-Value nach Mann-Whitney-U-Test

P-value nach Mann-Whitney-U-Test

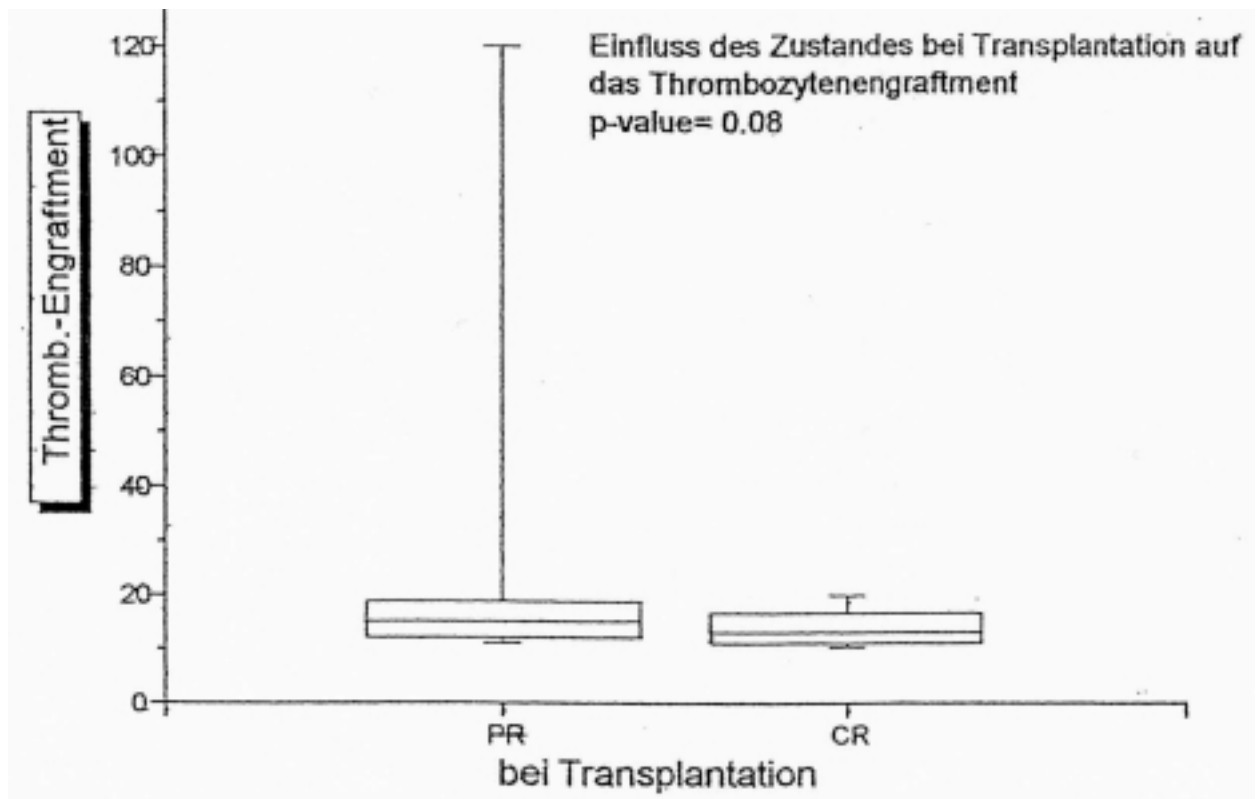


Abb. 10

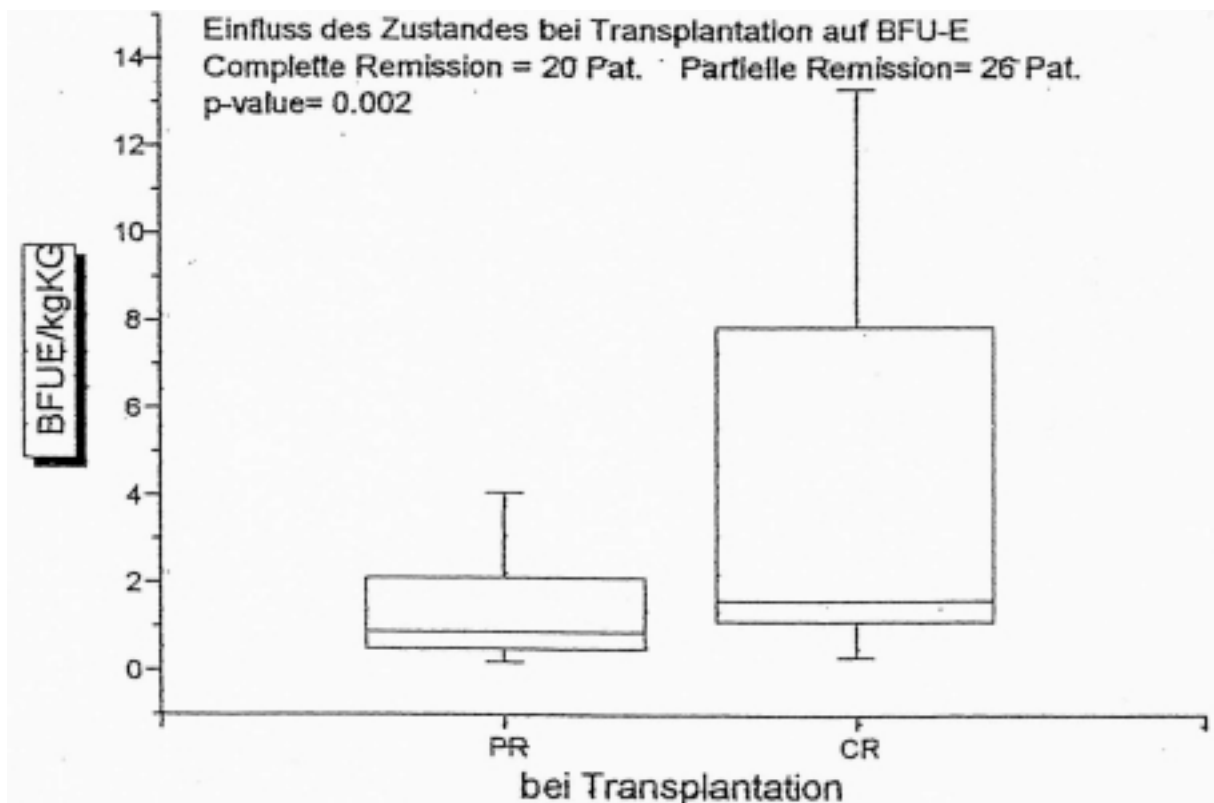


Abb. 11: (BFUE/kg x 10<sup>5</sup>)

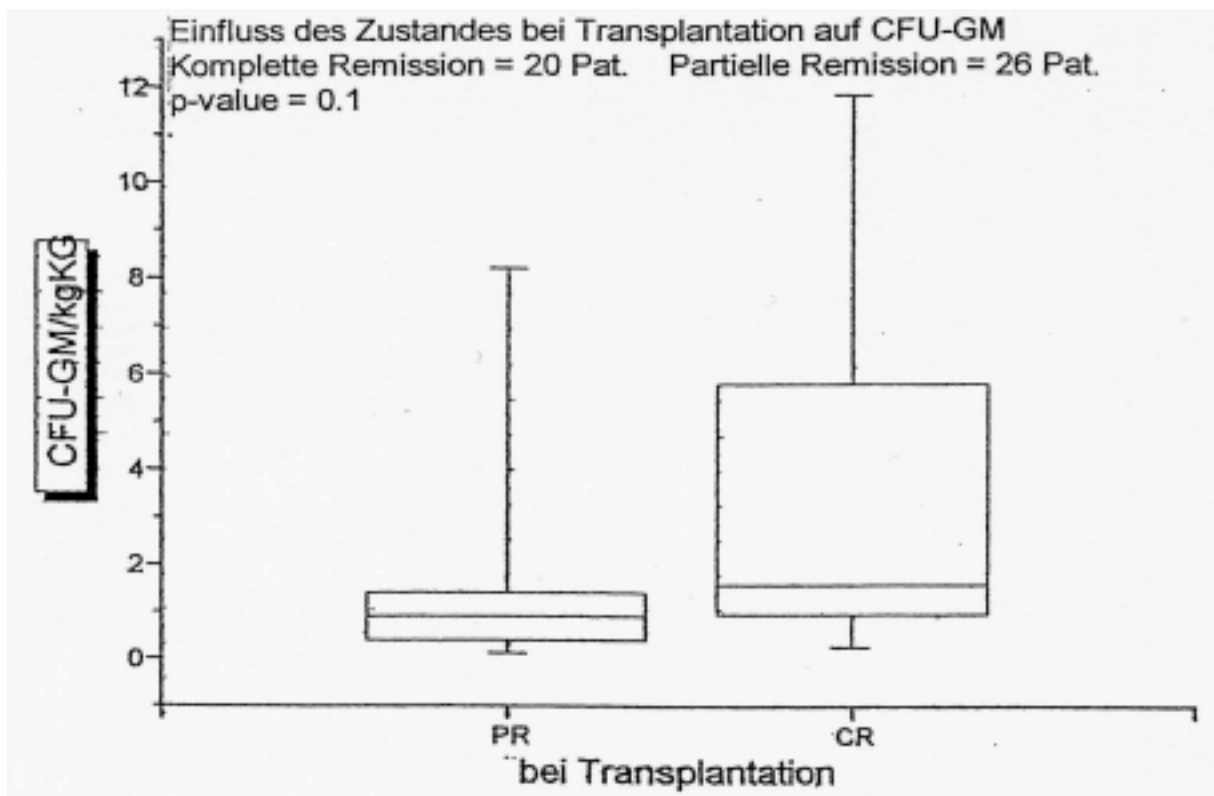


Abb. 12: CFU-GM/kgKG x 10<sup>5</sup>)

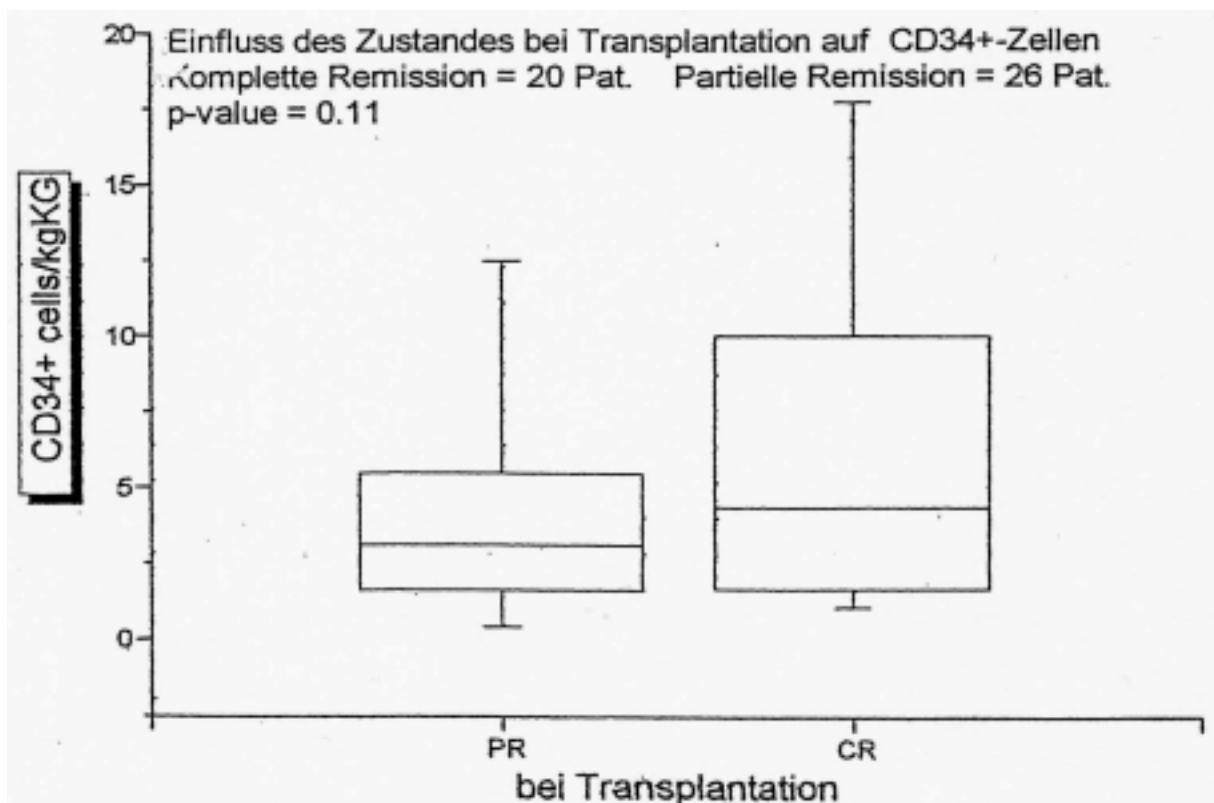


Abb. 13: CD34+/kgKG x 10<sup>6</sup>)

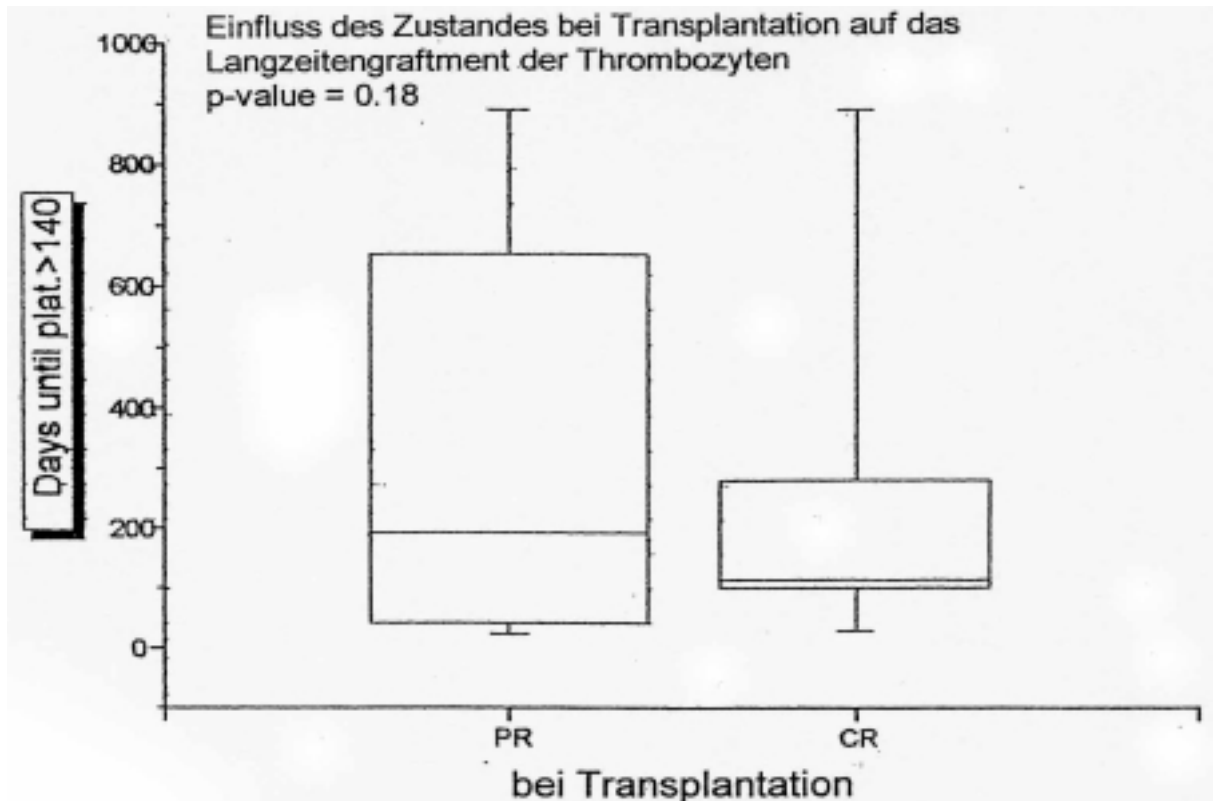


Abb. 14

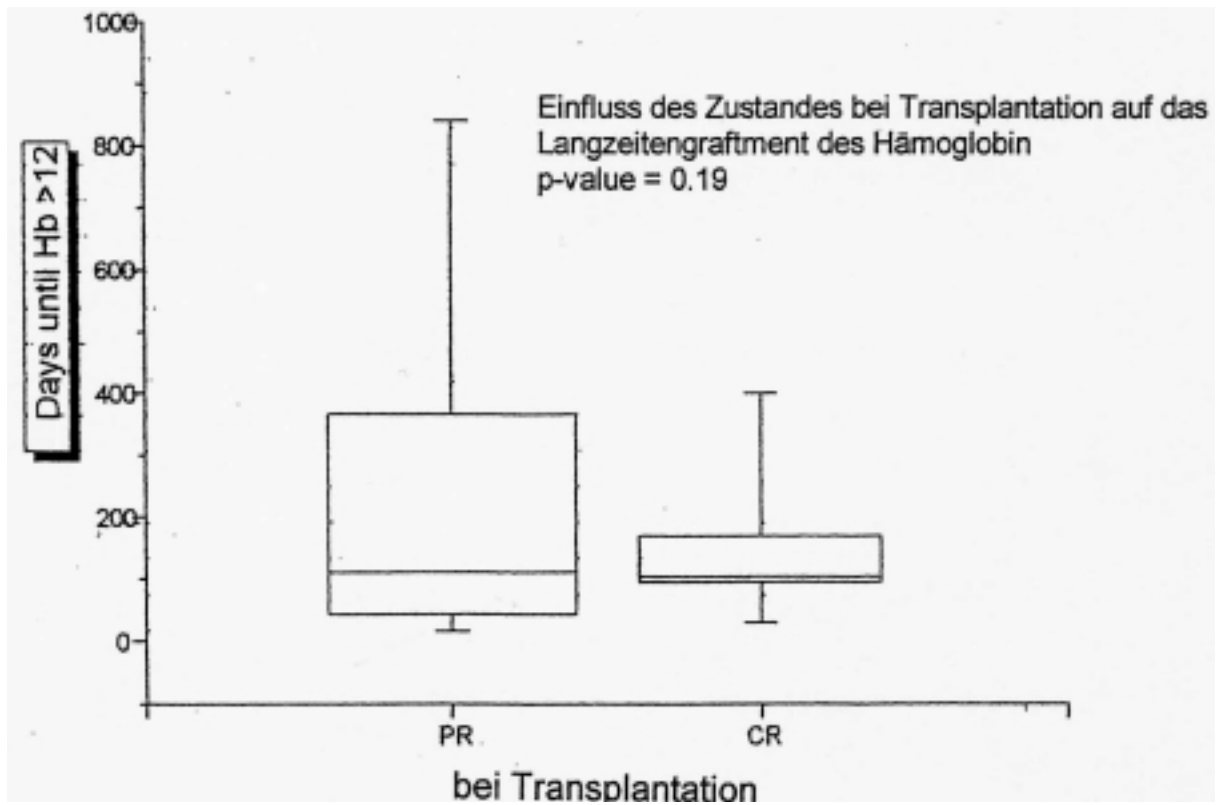


Abb. 15

## 5.2 Effekt der vorangegangenen Chemo - oder Strahlentherapie auf den Stammzellertrag der Autotransplantate

Bei diesen Lymphompatienten konnte man sehen, dass die Art der vorher verabreichten Chemotherapiezyklen eine deutliche Wirkung auf den Stammzellertrag der Autotransplantate hat.

Lymphompatienten, die mit ASHAP und / oder Dexa-BEAM-Zyklen vorbehandelt worden sind, hatten einen niedrigeren Stammzellertrag als solche, die nicht mit diesen Zyklen vorbehandelt wurden (Abb. 17-22).

Währenddessen hatten Patienten, die nur mit CHOP-Zyklen vorbehandelt worden sind, einen höheren Ertrag als solche, die mit anderen Zyklen behandelt wurden (Abb. 23-25).

Auch die Art der chemotherapeutischen Substanzen, die in den vorangegangenen Zyklen benutzt worden sind, hatten einen deutlich ungünstigen Effekt auf den Stammzellertrag in den Autotransplantaten.

Lymphompatienten, die mit Zyklen vorbehandelt wurden, welche Cytarabin enthielten, zeigten einen deutlich niedrigeren Stammzellertrag als solche, die mit Zyklen behandelt worden sind, welche kein Cytarabin enthielten (  $p < 0.05$  ) ( Tabelle 13, Abb.26-28).

Nur 50 % und 46 % der Lymphompatienten, welche mit Cytarabin vorbehandelt wurden, hatten einen BFU-E und CFU-GM-Gehalt von  $> 1 \times 10^5 / \text{kg}$ , während 82 % und 91 % derer, die nicht mit Cytarabin vorbehandelt worden sind, einen Ertrag von jeweils  $> 1 \times 10^5 / \text{kg}$  hatten (  $p < 0.01$  ).

Hier muss allerdings berücksichtigt werden, dass die Patienten, die Cytarabin erhalten hatten, meistens auch zu denen gehörten, die eine größere Anzahl an Chemotherapiezyklen hinter sich hatten.

	CFU-GM	BFU-E	MNCs	CD 34+	Thromb. Engraftm.
Mobilisation 10/24µg	0.003	0.02	0.0004	0.02	
Cisplatin	0.04	0.04	0.08	0.33	0.12
Melphalan	0.11	0.21	0.33	0.006	0.38
Cytarabin	0.003	0.005	0.01	0.002	0.12
Etoposid	0.02	0.10	0.26	0.0001	0.37
Nur CHOP	0.0006	0.0008	0.01	0.001	---
ASHAP	0.03	0.05	0.10	0.39	---
Dexa-BEAM	0.11	0.20	0.34	0.01	---
Strahlentherapie	0.24	0.39	0.10	0.003	---
Cheo-Zyklen (<6 o. >6)	0.21	0.17	0.27	0.01	0.50
Zeit nach letzter Chemotherapie (< o. >6 Monate)	0.36	0.25	0.43	0.25	0.45

Tabelle 12: Korrelation der Stammzellerträge und des Thrombozytengraftment mit verschiedenen Parametern durch den Mann-Whitney-U-Test

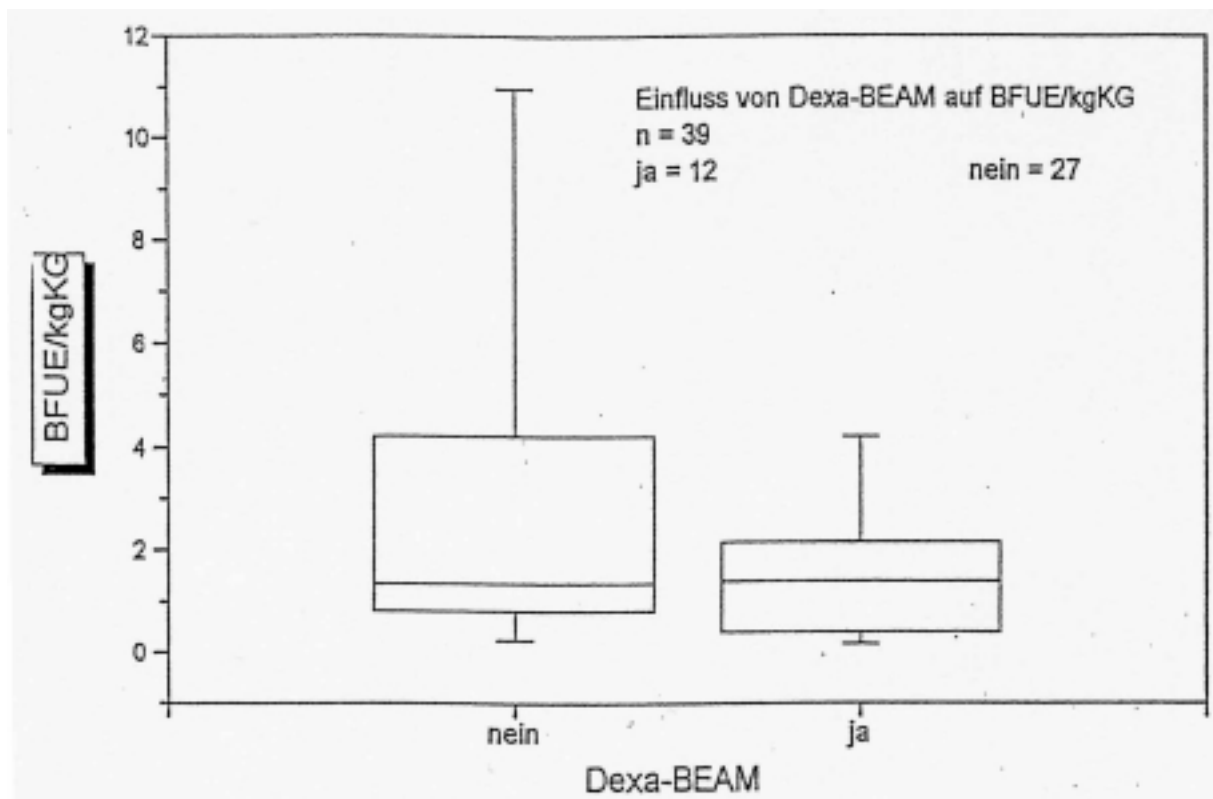


Abb. 17: (BFUE/kgKG x 10<sup>5</sup>)

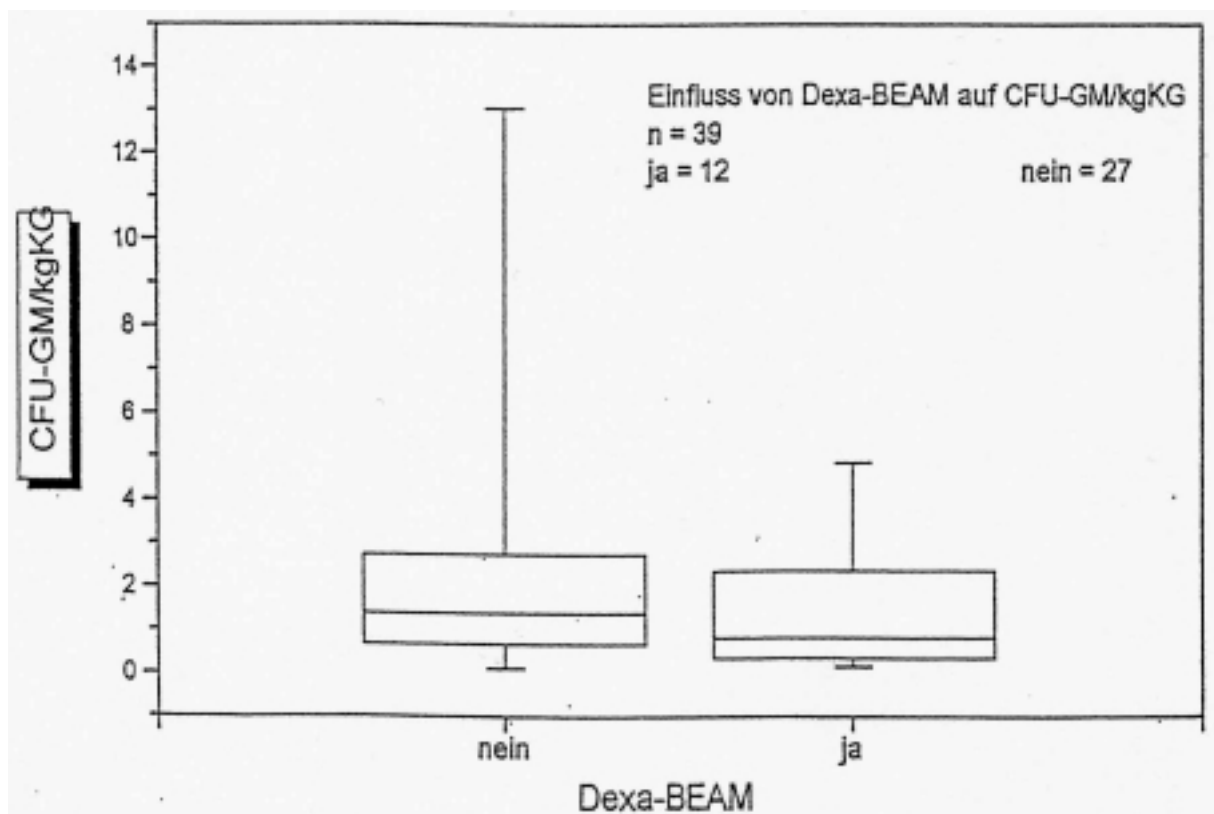


Abb. 18: (CFU-GM/kgKG x 10<sup>5</sup>)



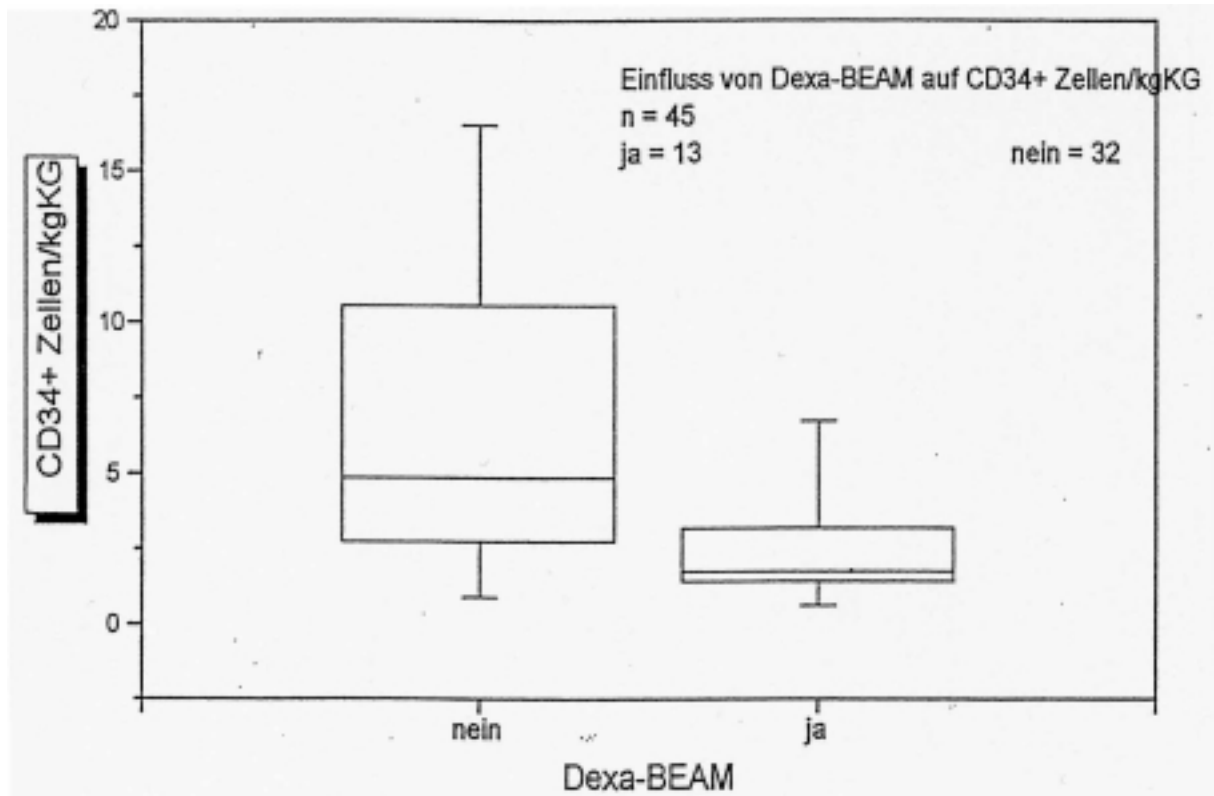


Abb. 19: (CD34+/kgKG x 10<sup>6</sup>)

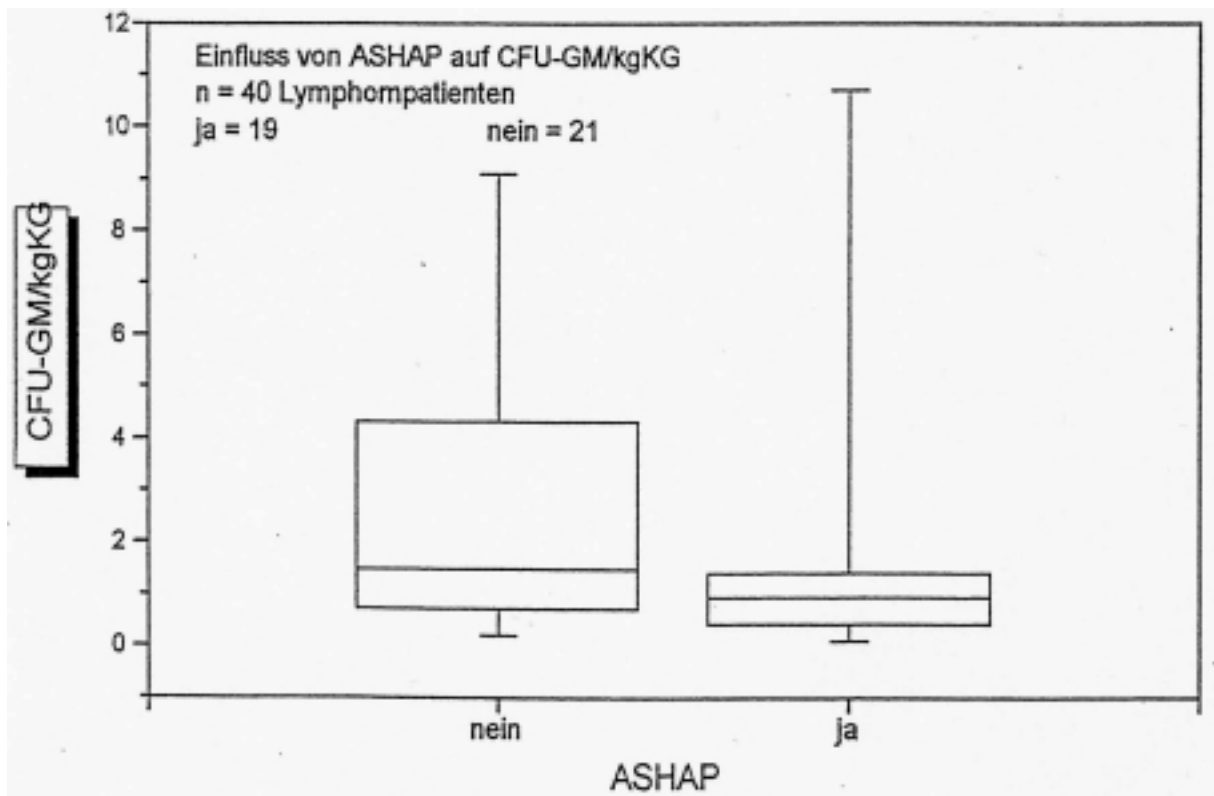


Abb. 20: (CFU-GM/kgKG x 10<sup>5</sup>)

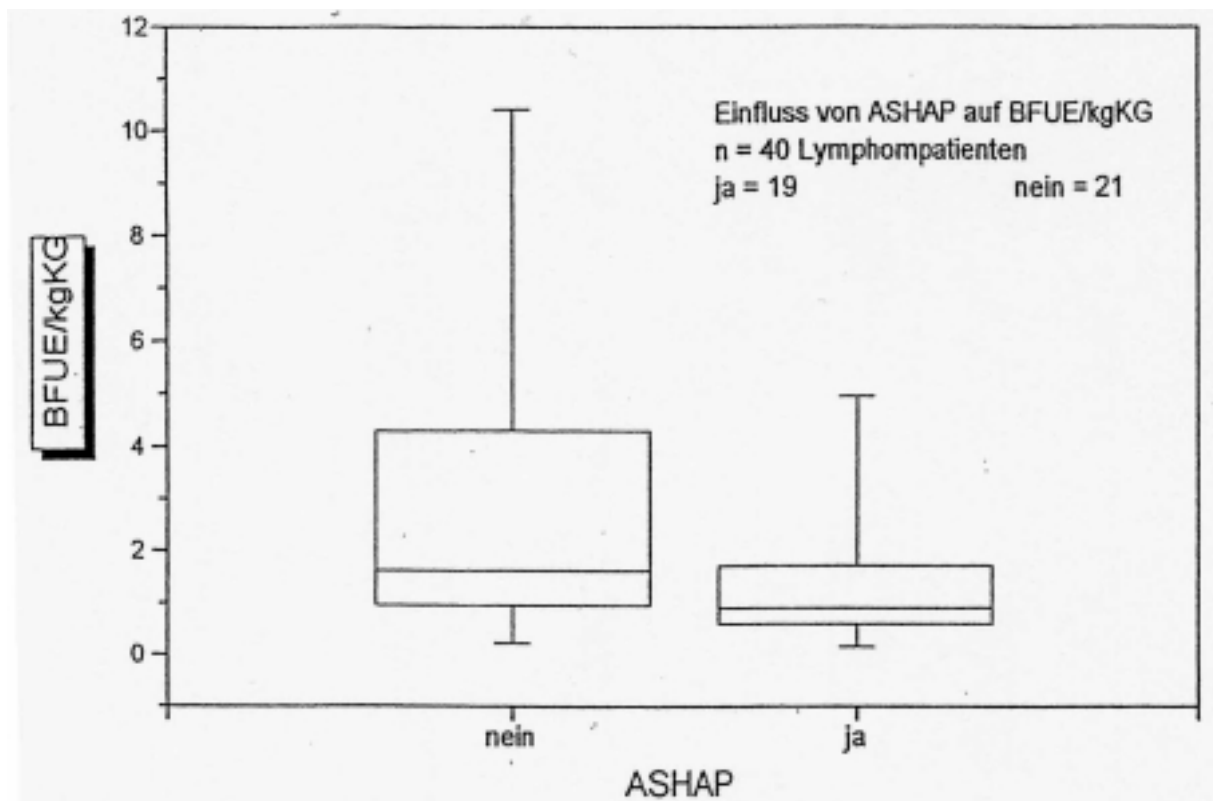


Abb. 21: (BFUE/kgKG x 10<sup>5</sup>)

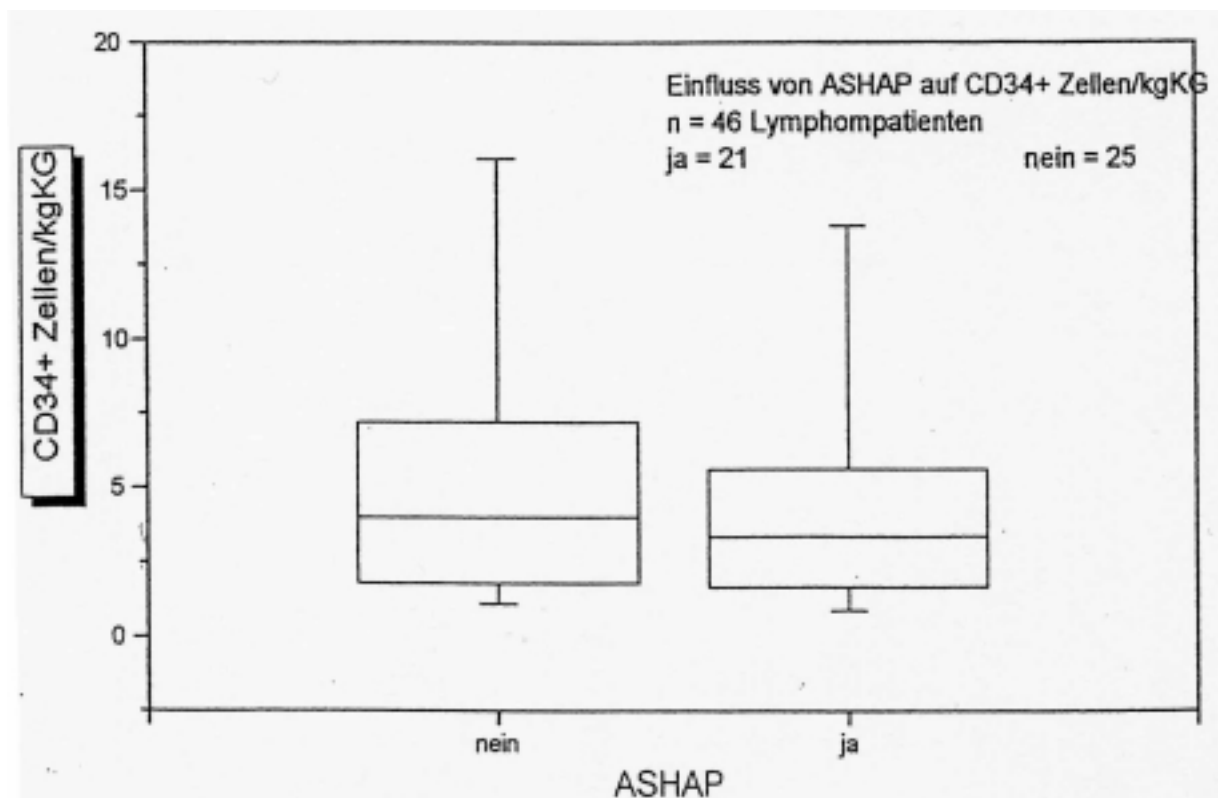


Abb. 22: (CD34+/kgKG x 10<sup>6</sup>)

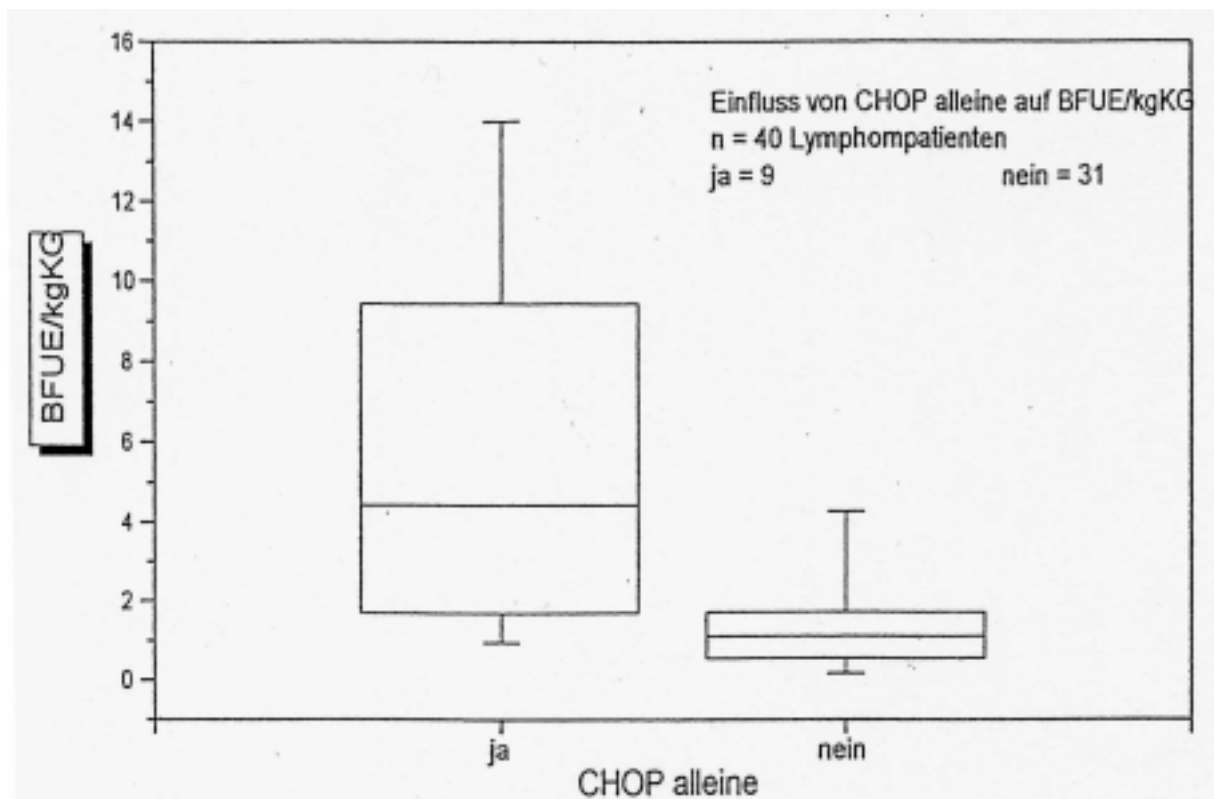


Abb. 23: (BFUE/kgKG x 10<sup>5</sup>)

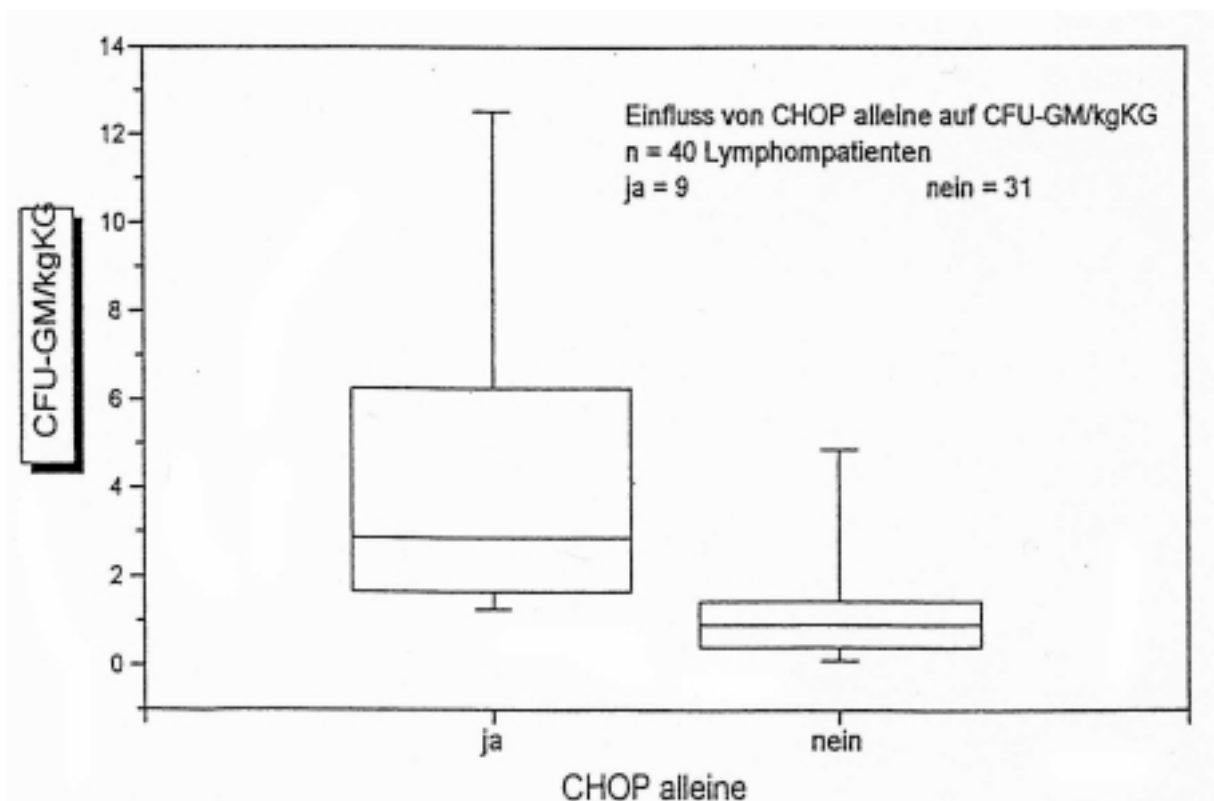


Abb. 24: (CFU-GM/kgKG x 10<sup>5</sup>)

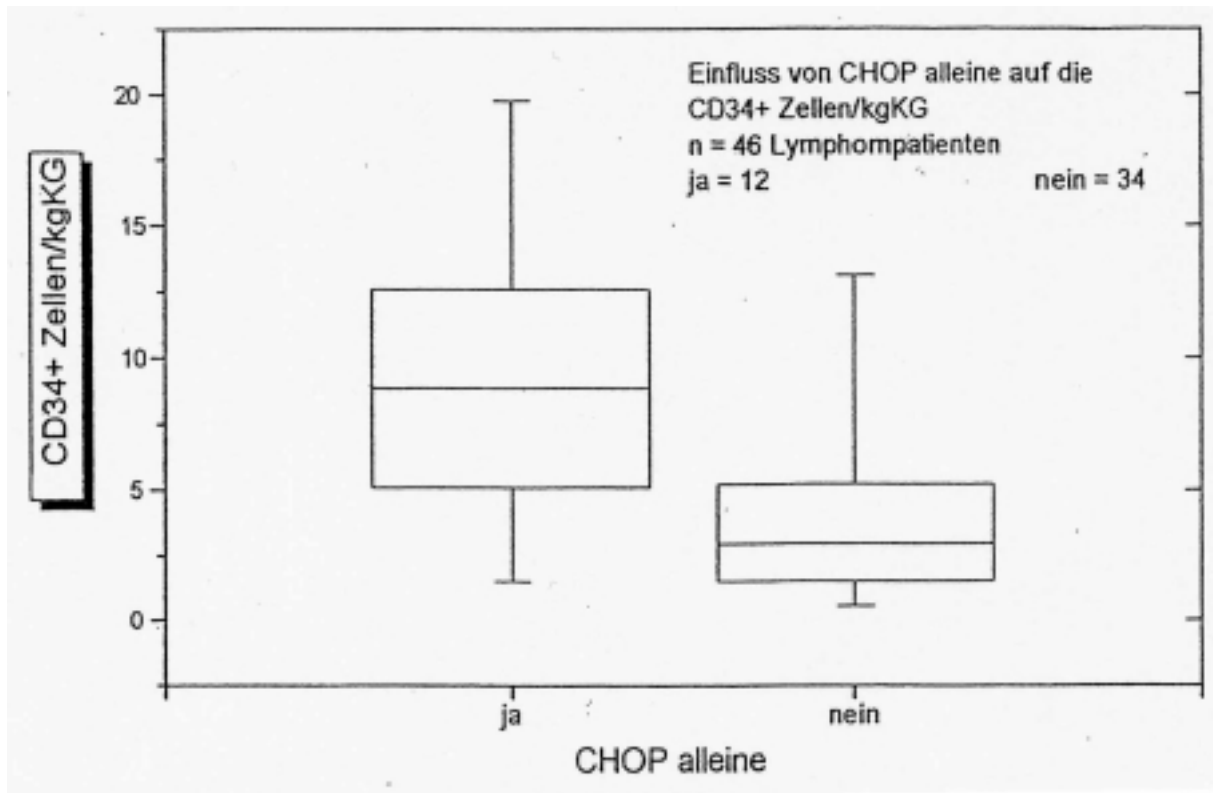


Abb. 25: (CD34+/kgKG x 10<sup>6</sup>)

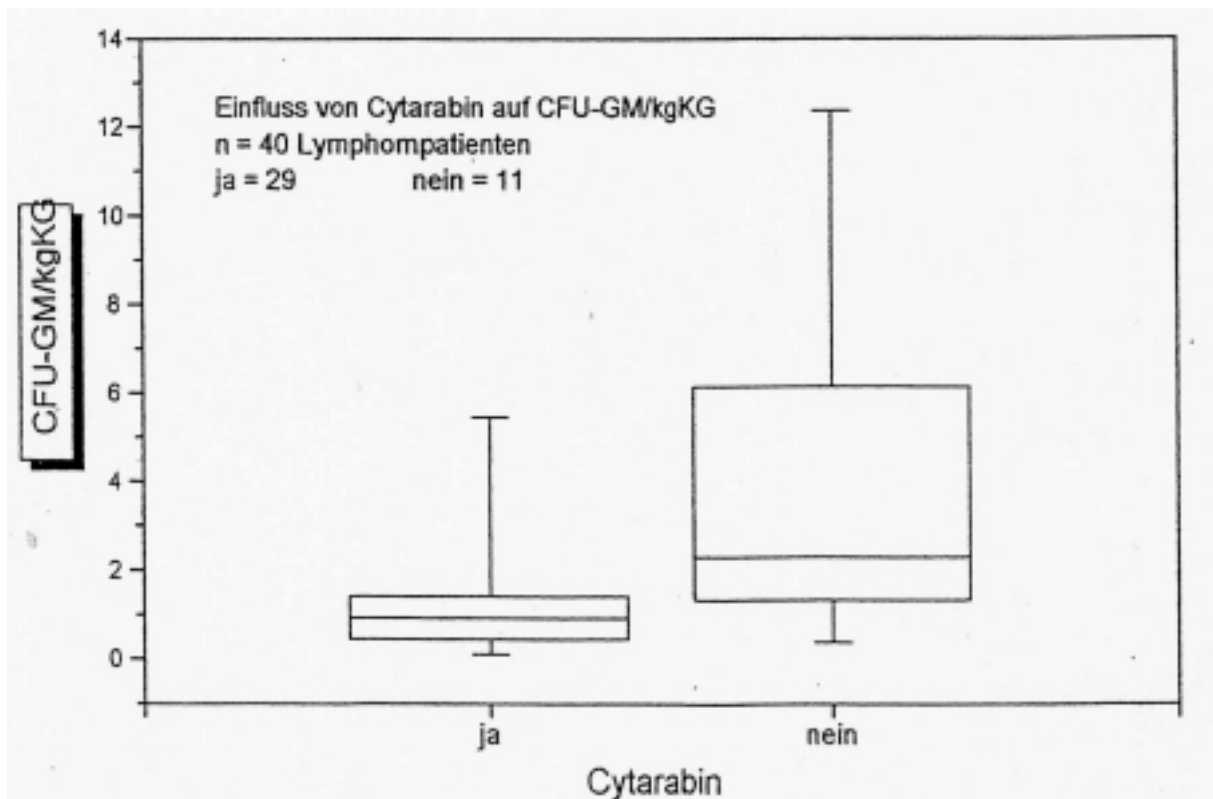


Abb. 26: (CFU-GM/kgKG x 10<sup>5</sup>)

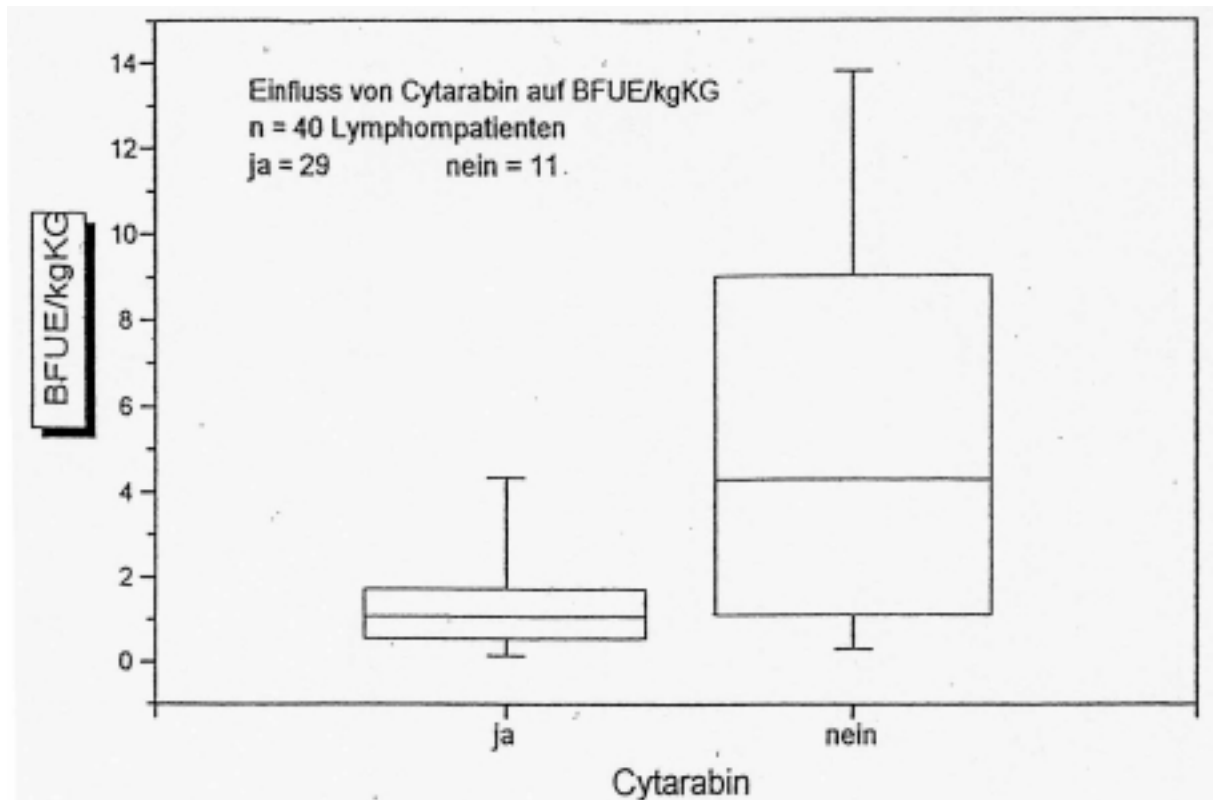


Abb. 27: (BFUE/kgKG x 10<sup>5</sup>)

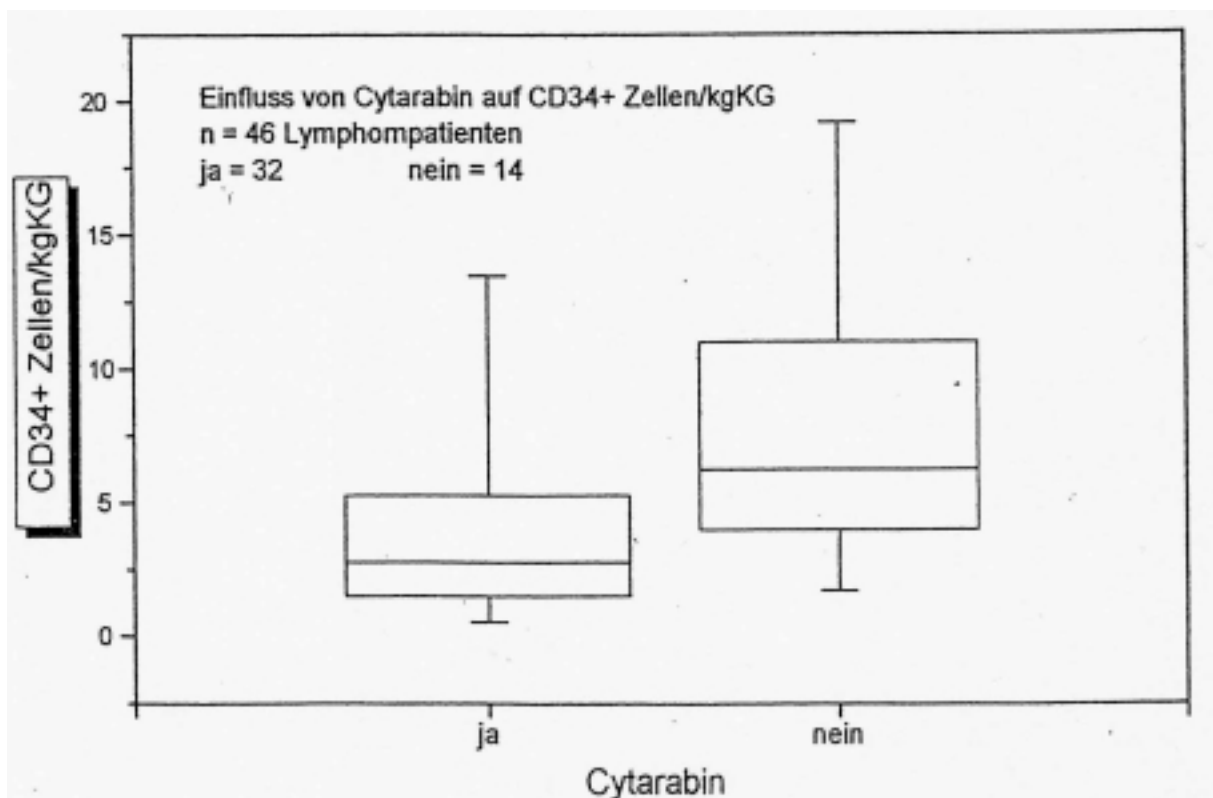


Abb. 28: (CD34+/kgKG x 10<sup>6</sup>)

Lymphompatienten, welche mit Zyklen vorbehandelt wurden, die Cisplatin enthielten, zeigten einen niedrigeren Stammzellertrag als die Patienten, die mit Zyklen ohne Cisplatin behandelt worden sind ( Tab. 13 ).

Nur 44 % der Patienten, die mit Cisplatin vorbehandelt worden waren, hatten einen CFU-GM und BFU-E-Gehalt von  $> 1 \times 10^5 / \text{kg}$ , während 73 % bzw. 68 % derer, die nicht mit Cisplatin vorbehandelt wurden, einen BFU-E bzw. CFU-GM-Gehalt von jeweils  $> 1 \times 10^5 / \text{kg}$  hatten.

Patienten, die Etoposid in vorherigen Zyklen Chemotherapie erhalten hatten, zeigten einen niedrigeren Stammzellertrag als solche, die Zyklen ohne Etoposid bekommen hatten ( Tab. 13 ).

Nur 50 % und 46 % der mit Etoposid vorbehandelten Patienten hatten einen BFU-E bzw. CFU-GM-Gehalt von  $> 1 \times 10^5 / \text{kg}$ , während 75 % derer, die nicht mit Etoposid behandelt wurden, einen Gehalt von  $> 1 \times 10^5 / \text{kg}$  hatten.

Bei den Melphalan enthaltenden Zyklen konnte sich lediglich ein gewisser Unterschied im CFU-GM-Gehalt des Autotransplantates feststellen.

Hier erreichten nur 46 % derer, die Melphalan erhalten hatten, einen CFU-GM-Gehalt von  $> 1 \times 10^5 / \text{kg}$ , während 63 % der Patienten, die kein Melphalan erhielten, einen Wert von  $> 1 \times 10^5 / \text{kg}$  CFU-GM erreichten.

Noch signifikanter war, dass Patienten, die mit Zyklen vorbehandelt wurden, welche Cisplatin und / oder Cytarabin enthielten, ein langsames Thrombozytenengraftment hatten als solche, die nicht mit diesen Substanzen behandelt worden sind und weniger Thrombozytenkonzentrate benötigten (Tab. 12 ).

Die Auswirkung der Chemotherapieschemata DEXA-BEAM, ASHAP und nur CHOP auf die Stammzellerträge ist in der Tabelle 11 dargestellt. Auch zeigte eine durchgemachte Strahlentherapie einen gewissen Effekt auf den Stammzellertrag und das Engraftment.

Melphalan zeigte einen Trend in Richtung eines langsameren Thrombozytenengraftment, während Etoposid darauf keinen Effekt hatte.

Bezüglich der Aktivität der Erkrankung bei Transplantation konnte man sehen, dass Patienten, welche sich in kompletter Remission befanden, zunächst einen höheren Stammzellertrag hatten, sowie auch ein schnelleres Thrombozytengraftment. Auch im Langzeitengraftment war im Vergleich zu den Patienten in partieller Remission eine schnellere Erholung der Hämatopoese zu verzeichnen (Tab. 11).

Bisherige Chemotherapie	CFU-GM (x10 <sup>5</sup> /kg)	BFU-E (x10 <sup>5</sup> /kg)	Thromb. Engraftm. (d)	CD 34+ (x10 <sup>6</sup> /kg)
Anzahl der Zyklen				
6 oder weniger (23)	1.27	1.57	15	5.12
mehr als 6 (27)	0.99	1.23	14	2.76
p-value	0.36	0.25	0.45	0.01
Zeitspanne nach letztem Zyklus				
< 6 Monate (24)	1.32	1.47	15	3.98
6 oder mehr (26)	1.03	1.36	14	3.04
p-value	0.36	0.25	0.45	0.01
Cisplatin enthaltende Zyklen				
ja (22)	0.93	0.91	16	3.32
nein (28)	1.38	1.61	14	4.18
p-value	0.04	0.04	0.12	0.33
Cytarabin enthaltende Zyklen				
ja (35)	0.93	1.10	15.5	2.76
nein (15)	1.97	3.01	13.5	7.2
p-value	0.003	0.005	0.12	0.002
Etoposid enthaltende Zyklen				
ja (30)	0.93	1.29	14	2.14
nein (20)	1.47	1.58	15	5.61
p-value	0.02	0.10	0.37	8.9 <sup>-5</sup>
Melphalan enthaltende Zyklen				
ja (14)	0.83	1.40	14	1.76
nein (36)	1.28	1.19	15	4.89
p-value	0.11	0.21	0.32	0.006

Tabelle 13: Bisherige Chemotherapie und Stammzellertrag &amp; Thrombozyten - Engraftment



Bisherige Chemotherapie	CFU-GM ( $\times 10^5/\text{kg}$ )	BFU-E ( $\times 10^5/\text{kg}$ )	Thromb. Engraftm. (d)	CD 34+ ( $\times 10^6/\text{kg}$ )
Bisherige Strahlentherapie				
ja (23)	1.03	1.36	14.5	2.04
nein (27)	1.28	1.1	14.5	5.24
p-value	0.24	0.39	0.43	0.04

Tabelle 13: Bisherige Chemotherapie und Stammzellertrag &amp; Thrombozyten - Engraftment

- Mann-Whitney-Test
- Dargestellt ist der Median

## 6.0 Diskussion

### 6.1 Auswirkung von Chemotherapie und Strahlentherapie auf den Stammzellertrag und das hämatologische Engraftment

Verschiedene Studien, die die Auswirkung von Chemotherapie und Strahlentherapie auf den Stammzellertrag in mobilisierten PBSCs und das hämatologische Engraftment nach autologer PBSC-Transplantation ausgewertet haben, hatten eine signifikante Reduktion von CD34+ Zellen und CFU-GM-Zahlen bei Patienten, die mit Strahlentherapie und / oder verschiedenen Chemotherapie-Zyklen vorbehandelt wurden, gezeigt ( Olivieri et al.,1993; Bensinger et al., 1994; Brice et al., 1994; Haas et al., 1994; Pierelli et al., 1994; Dreger et al., 1995; Seong et al., 1995; Tricot et al., 1995; Glaspy et al., 1995, Demirer et al., 1992).

Die Anzahl ( Bensinger et al., 1994; Brice et al., 1994; Haas et al., 1994; Pierelli et al., 1994 ), Dauer ( Tricot et al.,1995 ), Frequenz ( Glaspy et al., 1995 ) und Art ( Olivieri et al.,1993; Dreger et al., 1995 ) der Chemotherapiezyklen wirken sich ungünstig auf die Anzahl der gesammelten CD34+ Zellen und die CFU-GM-Zahlen für die autologe Transplantation aus.

Die Stammzellerträge wiederum beeinflussen das hämatologische Engraftment (Weaver et al., 1995). Hierbei spielen vor allem die CD 34+Zellen eine wohl entscheidende Rolle. So wurde bereits in mehreren Studien gezeigt, dass eine größere Anzahl transplantierte CD34+Zellen zu einem signifikant schnelleren Engraftment der neutrophilen Granulozyten sowie der Thrombozyten geführt hat. Zu der Gruppe der Patienten mit einer größeren Anzahl transplantierte Zellen gehörten solche, die  $>15 \times 10^6$  CD34+Zellen/kgKG reinfundiert bekamen (Ketterer et al., 1998). Auch hatten diese Patienten einen niedrigeren Bedarf an Thrombozytenkonzentraten.

Bei näherer Betrachtung der CD34+Zellen konnte gezeigt werden, dass insbesondere auch die CD34 Subpopulationen (CD34+38-) einen positiven Einfluss auf das hämatologische Engraftment haben (Henon et.al., 1998).

Um einen hohen Stammzellertrag zu bekommen, ist die Mobilisierung vor der Leukapherese von großer Bedeutung. Die Mobilisierung kann mit Wachstumsfaktoren (G-CSF, EPO), Standardchemotherapie, Cyclophosphamid oder verschiedenen Kombinationen hieraus durchgeführt werden. Es hat sich aber auch schon gezeigt, dass hochdosierte Cyclophosphamidgabe zu keiner besseren Mobilisierung der Stammzellen führt (Ketterer et. al., 1998). Auch bei Patienten, welche im Vorfeld Chemotherapien erhalten hatten, kann mit Wachstumsfaktoren wie G-CSF ein guter Stammzellertrag erzielt werden (de Luca et.al., 1992).

In unserer Studie hatte ein Teil der Patienten 24 µg/kgKG G-CSF erhalten, während der andere Teil nur 10 µg/kgKG bekommen hatte. Die Ergebnisse zeigen, dass nicht nur die Gabe von G-CSF sondern auch die Dosierung eine bedeutende Rolle spielt. So hatten die Patienten, welche 24 µg/kgKG G-CSF erhalten hatten, einen signifikant höheren Ertrag an Stammzellen als die andere Gruppe. Bei Festlegung eines Mobilisierungsschemas vor Stammzellseparation sollte dies berücksichtigt werden. Dazu ist jedoch auch zu sagen, dass es in den beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Engraftments sowie der Anzahl benötigter Transfusionen gab.

Nach Stammzelltransplantation hat G-CSF ebenfalls einen positiven Einfluss auf die weitere Entwicklung. Patienten, welche nach peripherer Stammzelltransplantation G-CSF erhalten, haben ein schnelleres Engraftment und eine kürzere Liegedauer im Krankenhaus als solche, die kein G-CSF erhalten haben (Linch et.al., 1997).

Gleiches ergab eine Studie, bei der ein Teil der Gruppe zusätzlich zu den Stammzellen Knochenmark erhalten hatte (Klumpp et.al., 1995).

In einer anderen Studie wurde G-CSF mit Erythropoetin kombiniert. Die Gabe der beiden Cytokine zusammen nach Stammzelltransplantation führte ebenfalls zu einem signifikant schnelleren Engraftment. Die Patienten, die nach diesem Schema behandelt wurden, hatten einen geringeren Bedarf an Thrombozytenkonzentraten, weniger Tage neutropenischen Fiebers und lagen kürzere Zeit im Krankenhaus (Pierelli et.al., 1996).

In der von uns durchgeführten Studie hatten alle Patienten nach der Transplantation G-CSF erhalten.

Es hat jedoch auch Studien gegeben, in denen es zu keinem signifikanten Unterschied bezüglich des Engraftments, der Anzahl der Transfusionen und der Tage des Krankenhausaufenthaltes gekommen ist bei 2 Patientengruppen, von denen die eine nach Transplantation G-CSF erhalten hatte und die andere nicht (Corcelazzo et. al., 1995).

Wenn man die große Anzahl von verschiedenen chemotherapeutischen Substanzen mit verschiedenen Dosen und unterschiedlichen Kombinationen, die den Patienten verabreicht wurden, betrachtet, erklären diese Faktoren nicht vollständig den ungünstigen Effekt auf die Stammzellen.

Außerdem unterscheiden sich die chemotherapeutischen Substanzen stark in ihrer Toxizität auf die hämatopoetische Stammzellen ( Botnick et al.,1981 ).

Darum analysierten wir in dieser Studie von 50 vorbehandelten Lymphompatienten nicht nur den Effekt des Typs der benutzten Chemotherapiezyklen, sondern auch den der einzelnen in diesen Zyklen enthaltenen chemotherapeutischen Substanzen auf den Stammzellgehalt der Autotransplantate und das Thrombozytenengraftment nach der Transplantation ( Tab. 13 ).

Die präsentierten Resultate stellen die Anzahl der vorangegangenen Chemotherapiezyklen als einen bedeutenden Faktor heraus, welcher zu einer Reduktion des Stammzellertrages im Autotransplantat führt ( Tab. 13 ), wie auch schon in verschiedenen vorausgegangenen Studien beschrieben ( Bensinger et al., 1994; Brice et al., 1994; Haas et al., 1994; Pierelli et al., 1994 ).

Auch die vorangegangene Strahlentherapie stellte sich als ein wichtiger Faktor heraus, welcher zu einer Reduktion des Stammzellgehaltes im Autotransplantat führt, ebenso wie zu einem verspäteten Thrombozytenengraftment nach der Transplantation ( Tab. 13 ), wie auch bereits in einigen Studien beschrieben ( Bensinger et al., 1994; Brice et al., 1994; Haas et al., 1994; Seong et al., 1995; Dreger et al., 1995 ).

Des Weiteren verglichen wir diejenigen Patienten, welche sich zum Zeitpunkt der Transplantation in kompletter Remission befanden mit denen, die in partieller Remission waren. Die Patienten in kompletter Remission hatten zuvor einen deutlich höheren Stammzellertrag als diejenigen in partieller Remission. Auch war das Engraftment schneller und der Bedarf an Thrombozytenkonzentraten kleiner in der Gruppe in kompletter Remission (Tab. 11).

In der hier gezeigten Studie beeinflusste die Art der vorausgegangenen Chemotherapiezyklen den Stammzellgehalt in Autotransplantaten ( Abb.17-25).

Lymphompatienten, welche vorangegangene Zyklen mit DEXA-BEAM und / oder ASHAP erhielten, hatten einen niedrigeren Stammzellertrag ( Abb.17-22), wie schon eine andere Studie gezeigt hatte ( Dreger et al.,1995 ).

Bei einer weiteren Studie hatten Patienten, welche in vorherigen Behandlungen Nitrogenmustard, Procarabazine, Melphalan, Carmustin oder Cytarabin erhalten hatten, eine geringere Ausbeute an Stammzellen aus den Leukapheresen (Moskowitz et.al., 1997).

Die einmalige ASHAP-Behandlung bietet eine effektive, rettende Therapie für hartnäckige und / oder rezidivierende Lymphome mit einer Remissionsrate von insgesamt 61% ( Peters et al., 1993 ).

Ein dritter Chemotherapiezyklus - MOPP - hatte schon vorher gezeigt, dass er den Stammzellertrag reduziert ( Olivieri et al.,1993 ).

Auf der anderen Seite hatte die alleinige CHOP-Therapie keinen nachteiligen Effekt auf den Stammzellgehalt des Autotransplantates der Lymphompatienten ( Abb.23-25).

Noch signifikanter: 70 % der Lymphompatienten dieser Studie, welche Cytarabin in verschiedenen vorangegangenen Chemotherapiezyklen erhalten hatten, ermöglichten, den Einfluß dieser potenten Substanz auf den Stammzellertrag des Autotransplantates und das Thrombozytenengraftment nach der Transplantation auszuwerten.

Unsere Daten zeigen klar, daß die Anwesenheit von Cytarabin in vorangegangenen Chemotherapiezyklen deutlich den Stammzellgehalt im Autotransplantat reduziert und ebenso das Thrombozytenengraftment nach der Transplantation verzögert ( Tab. 12 und 13 ).

Auch die Anwesenheit von Cisplatin in vorangegangenen Chemotherapiezyklen reduziert, in geringerem Ausmaß, den Stammzellgehalt im Autotransplantat und verzögert ebenso das Thrombozytenengraftment nach der Transplantation ( Tab. 12 und 13 ).

In ähnlicher Weise zeigte eine andere Studie ( Shea et al., 1994 ) eine Abnahme der zirkulierenden Stammzellen nach sequentiell hochdosiertem Carboplatin.

Bei der Beurteilung des Einflusses der verschiedenen Chemotherapeutika muss jedoch beachtet werden, dass einige Patienten, die mit einer bestimmten Substanz behandelt worden sind und einen niedrigen Stammzellertrag mit folgendem langsamen Engraftment hatten, auch zu denjenigen gehören, welche eine große Anzahl an Chemotherapiezyklen im Vorfeld erhalten hatten.

So ist auch das positive Ergebnis der Gruppe, welche im Vorfeld nur CHOP erhalten hatte zu erklären, denn diese Patienten gehörten somit auch zu denen, welche sehr wenige bzw. nur einen Zyklus Chemotherapie vorweg erhalten hatten. Es ist also nicht daraus zu schließen, dass CHOP sich positiv auf den Stammzellertrag auswirkt.

In der hier gezeigten Studie hatten 6 mehrfach vorbehandelte Lymphompatienten ( 12 % ) ein verzögertes Thrombozytenengraftment nach PBSC-Transplantation und brauchten im Durchschnitt 12 (4-29) Einheiten Thrombozytentransfusionen ( Tab. 9).

Alle 6 Patienten hatten Cytarabin und Cisplatin in verschiedenen ASHAP und / oder DEXA-BEAM-Zyklen erhalten. Außerdem hatten 2/3 der Patienten im Vorfeld Strahlentherapie unterschiedlichen Umfangs erhalten (Tab. 9).

5 dieser Patienten hatten einen BFU-E-Gehalt von  $< 1 \times 10^5 / \text{kg}$  und einen Ertrag von nur  $1.2 \times 10^5 / \text{kg}$ .

Es wurde vorher gezeigt, dass die BFU-E-Zahl von Allotransplantaten deutlich das Thrombozytenengraftment nach allogener Knochenmarktransplantation bei 66 Leukämiepatienten vorhersagte ( Hassan et al., 1997 ).

In der hier gezeigten Studie bestätigte die Korrelation zwischen der BFU-E-Zahl in Autotransplantaten und dem Thrombozytenengraftment nach autologer Transplantation ( Tab.8.1), dass der Wert der BFU-E-Zahl im Autotransplantat das Thrombozytenengraftment nach der Transplantation voraussagen kann.

Noch signifikanter war jedoch die Korrelation zwischen dem CFU-GM-Gehalt im Autotransplantat und dem Thrombozytenengraftment (  $p= 0.02$  ), so dass zu überlegen ist, ob dies nicht der bessere Marker wäre.

Des Weiteren zeigte der CFU-GM-Gehalt eine deutliche Korrelation zu dem Engraftment der Neutrophilen, ebenso wie dies der CD34+ -Gehalt tat. Dadurch waren auch die Tage neutropenischen Fiebers signifikant weniger bei jenen Patienten, welche einen höheren CFU-GM-Gehalt hatten.

Abschließend kann man sagen, daß die Mobilisation und Sammlung von peripheren Blutstammzellen früh nach der Diagnosestellung geplant werden sollte, um die Erschöpfung der hämatologischen Stammzellen durch die sich anhäufende Toxizität der Chemotherapiezyklen zu vermeiden, und um die günstige schnelle hämatologische Regeneration der autologen PBSC-Transplantationen zu bewahren. Dabei ist jedoch zu beachten, dass in Fällen von Knochenmarksbefall die Chemotherapie einem in-vivo-purging vorzuziehen ist.

Es sollte in jedem Fall gut evaluiert werden, wann der ideale Zeitpunkt für die Stammzellseparation ist. Je weniger die Patienten mit zytotoxischen Substanzen vorbehandelt sind, desto größer ist die Chance für sie, einen guten Stammzellertag zu erzielen. Der Stammzellgehalt wiederum fördert das hämatologische Engraftment. Wie bereits ausführlich beschrieben führt ein höherer Stammzellgehalt zu einem schnelleren Engraftment und reduziert die Anzahl der benötigten Transfusionen nach Transplantation.

## 7. Zusammenfassung

Das verzögerte Engraftment der Thrombozyten im Anschluss an eine autologe periphere Stammzelltransplantation nach myeloablativer Therapie bleibt ein ungelöstes Problem bei Lymphompatienten, die mit mehreren Zyklen Chemotherapie und / oder Strahlentherapie vorbehandelt wurden. In der hier gezeigten Studie über 50 Lymphompatienten analysierten wir retrospektiv die Faktoren, die die Erholung der Thrombozyten nach myeloablativer Therapie, gefolgt von autologer peripherer Stammzelltransplantation, beeinflussen, um die Risikofaktoren zu identifizieren, die mit dem verzögerten Engraftment der Thrombozyten bei diesen vorbehandelten Patienten in Zusammenhang stehen.

Das Durchschnittsalter war 42 Jahre (Bereich 15-58). 14 Patienten hatten Morbus Hodgkin und 36 Patienten Non-Hodgkin-Lymphome (17 highgrade und 33 lowgrade). Die meisten (80%) waren im Stadium III oder IV. 20 Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Transplantation in kompletter Remission, 26 in partieller Remission und 4 Patienten hatten ein Rezidiv. 22 Patienten hatten vor der Mobilisation Strahlentherapie verschiedener Ausdehnung erhalten.

Die mittlere Anzahl vorangegangener Zyklen Chemotherapie war 7 (3-24) bei verschiedenen Therapieplänen (1-4). Im Mittel wurden 3 Leukapheresen (1-5) nach G-CSF-Mobilisation durchgeführt. Eine einzige Leukapherese genügte lediglich bei einem Patienten. Es fand sich eine signifikante Korrelation zwischen dem BFU-E Gehalt des Autotransplantates und dem Thrombozytenengraftments nach Transplantation.

Die Art der vorangegangenen Chemotherapiezyklen stellte sich als ein wichtiger Faktor heraus, der sich ungünstig auf den Ertrag der hämatopoetischen Stammzellen im Autotransplantat auswirkte.



Lymphompatienten, die mit ASHAP und / oder DEXA-BEAM Zyklen vorbehandelt worden waren, hatten einen niedrigeren Ertrag an hämatopoetischen Stammzellen. Auch die Art der benutzten chemotherapeutischen Agenzien hatte einen deutlich ungünstigen Effekt auf den Ertrag der Stammzellen im Autotransplantat. Lymphompatienten, die mit Zyklen vorbehandelt worden sind, welche Cytarabin und / oder Cisplatin enthielten, zeigten einen signifikant niedrigen Ertrag an Stammzellen, sowie ein deutlich verzögertes Engraftment der Thrombozyten nach der Transplantation.

In dieser gezeigten Studie hatten 7 mehrfach vorbehandelte Lymphompatienten ein verzögertes Thrombozytenengraftment nach peripherer Stammzelltransplantation. 6 von ihnen hatten in verschiedenen vorangegangenen ASHAP- und / oder DEXA-BEAM-Zyklen Cytarabin erhalten, fünf von ihnen hatten Cisplatin und fünf zusätzlich Strahlentherapie verschiedener Ausdehnung erhalten. 6 von ihnen hatten einen BFU-E-Gehalt von  $> 1 \times 10^5$ /kg im Autotransplantat.

Wie zu vermuten war, hatten die Patienten, die sich in kompletter Remission befanden einen höheren Stammzellertrag sowie ein schnelleres Engraftment nach der Transplantation als jene, die sich nur in partieller Remission befanden.

Abschließend kann man sagen, dass bei mehrfach vorbehandelten Lymphompatienten eine komplette Bewertung der vorangegangenen Chemotherapiezyklen zu empfehlen ist und dass besonders diejenigen, die Cytarabin und / oder Cisplatin erhielten, mit oder ohne Strahlentherapie, nur in ein Programm mit autologer Transplantation eingeschlossen werden können, wenn Transplantate mit einer ausreichenden hämatopoetischen Qualität erreicht wurden.

## 8. Abkürzungen

aGvHd	acute Graft-versus-Host Disease, akute Transplantat-gegen-Wirt Reaktion
AL	Akute Leukämie
ALL	Akute lymphatische Leukämie
AML	Akute myeloische Leukämie
ARA-C	Cytosin-Arabinosid
ASHAP	Doxorubicin, Cisplatin, Cytarabin, Methylprednisolon
BCNU	Carmustin
BU	Busulfan
C	Celsius
CFU	Colony-Forming Unit
CFU-C	Colony-Forming Unit-Cell
CHOEP	CHOP plus Etoposid
CHOP	Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vincristin, Prednisolon
CO2	Kohlendioxid
CR	Complete Remission, komplette Remission
CY	Cyclophosphamid
d	Day, Tag
Dexa-BEAM	Dexamethason, Carmustin(BCNU), Etoposid, Cytarabin, Melphalan
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNS	Desoxyribonukleinsäure
EPO	Erythropoeitin
g	Gramm
G-CSF	Granulozyten Colony-stimulating-factor
GM-CSF	Granulozyten-Makrophagen Colony-stimulating-factor
Gy	Gray

Hb	Hämoglobin
HD	Hodgkin's Disease
HLA	Human Leukocyte-Antigen
IMDM	Iscove's modifiziertem Dulbecco's Kulturmedium
i.v.	Intravenös
KCL	Kaliumchlorid
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KMT	Knochenmarktransplantation
L/l	Liter
Leuko.	Leukozyten
Mamma-Ca	Mamma-Carcinom
MEM	Minimal essential medium
MH	Morbus Hodgkin
MNC	Mononucleäre Zellen
NaCl	Natriumchlorid
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
nl	Nanoliter
PBSC	Peripheral blood stem-cells, periphere Blutstammzellen
PE	Phycoerythrin
PPSC	Pluripotente Stammzelle
PR	Partielle Remission
RBC	Red-blood-cell, Erythrozyten
REZ	Rezidiv
TBI	Total body irradiation, Ganzkörperbestrahlung
Thromb.	Thrombozyten
U	Unit, Einheit
VP	VP-16, Etoposid
µg	Mikrogramm

## 9. Literatur

Advani, R., Chao, N.J., Horning, S.J., Blume, K.G., Ahn, D.K.,

Lamborn, K.R., Fleming, N.C., Bonnem, E.M.

& Greenberg, P. L. (1992)

Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) as an adjunct to autologous hemopoietic stem cell transplantation for Lymphoma

Annals of Internal Medicine, 116, 183-189

Alegre, A., Tomas, J.F., Martinez-Chamorro, C., Gil-Fernandez, J.J.,

Fernandez-Villalta, M.J., Arranz, R., Diaz, M.A., Granda, A., Bernardo, M.R., Escudero, A., Lopez-Lorenzo, J.L. & Fernandez-Ranada, J.M. ( 1997)

Comparison of peripheral blood progenitor cell mobilization in patients with multiple myeloma: high-dose cyclophosphamide plus GM-CSF vs G-CSF alone

Bone Marrow-Transplantation, 20, 211-217

Bensinger, W., Appelbaum, F., Rowley, S., Storb, R., Sanders, J.,

Lilleby, K., Gooley, T., Demirer, T., Schiffman, K., Weaver, C., Clift, R., Chauncey, T., Klarnet, J., Montgomery, P., Petersdorf, S., Weiden, P., Wither-  
spoon, R. & Buckner, C.D. (1995)

Factors that influence Collection and engraftment of autologous peripheral-blood stem cells

Journal of Clinical Oncology, Vol.13, No.10, 2547-2555

Bensinger, W.L., Longin, K., Appelbaum, F., Rowley, S., Weaver, C.,

Lilleby, K., Gooley, T., Lynch, M., Higano, T., Klarnet, J.,

Chauncey, T., Storb, R. & Buckner, C.D. (1994)

Peripheral blood stem cells (PBSCs) collected after recombinant G-CSF: an analysis of factors correlating with the tempo of engraftment after transplantation

British Journal of Haematology, 87, 825-831

Bertolini, F., Lanza, A., Peccatori, F., Zibera, C., Gibelli, N., Perotti,

C., DaPrada, G.A., Torretta, I., Cocorocchio, E., Martinelli, G., & Robustelli della Cuna, G. (1998)

Hematopoietic progenitor cell collection and neoplastic cell contamination in breast cancer patients receiving chemotherapy plus granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) or G-CSF alone for mobilization

Annals of Oncology, 9, 913-916

Beyer, J., Schwella, N., Zingsem, J., Strohscheer, I., Schwane, I.,

Oettle, H., Serke, S., Huhn, D. & Siegert, W. (1995)

Hematopoietic rescue after high-dose chemotherapy using autologous peripheral-blood progenitor cells or bone marrow: A randomized comparison

Journal of Clinical Oncology, Vol.13, No.6, 1328-1335

Bishop, M.R., Anderson, J.R., Jackson, J.D., Bierman, P.J., Weaver,

C., Lilleby, K., Gooley, T., Lynch, M., Higano, T., Klarner, J., Chauncey, T., Storb, R. & Buckner, C.D. (1994)

High-dose therapy and peripheral blood progenitor cell transplantation: effects of recombinant human-GM-CSF on the autograft. Blood, 83, 610-616

Bolwell, B.J., Goormastic, M., Yanssens, T., Dannley, R., Baucro, P.,

& Fishleder, A. (1994)

Comparison of G-CSF with GM-CSF for mobilizing peripheral blood progenitor cells and for enhancing marrow recovery after autologous bone marrow transplant

Bone Marrow Transplantation, 14, 913-918

Botnick, L.E., Hannon, E.C., Vigneulle, R. & Hellmann, S. (1981)

Differential effects of cytotoxic agents on hematopoietic progenitors, Cancer Research, 41, 2338-2342

Brice, P., Marolleau, J.P., Dombret, H., Lepage, E., Baruchel, A.,

Adam, M., Miclea, J.M., Sitthy, X. & Gisselbrecht, C. (1992) Autologous PB stem cell transplantation after high-dose therapy in patients with advanced lymphoma. Bone marrow transplantation, 9, 337-342

Brugger, W., Birken, R., Bertz, H., Hecht, T., Pressler, K., Frisch, J.,

Schulz, G., Mertelsmann, R. & Kanz, L. (1993)  
Peripheral blood progenitor cells mobilized by chemotherapy plus granulocyte-colony stimulating factor accelerate both neutrophil and platelet recovery after high-dose VP 16, Ifosfamid and Cisplatin British Journal of Haematology, 84, 402-407

Chao, N.J., Schriber, J.R., Grimes, K., Long, G.D., negrin, R.S.,

Raimondi, C.M., Horning, S.J., Brown, S.L., Miller, L.  
& Blume, K.G. (1993)  
Granulocyte colony-stimulating factor "mobilized" peripheral blood progenitor cells accelerate granulocyte and platelet recovery after high-dose chemotherapy Blood, Vol.81, no. 8, 2031-2035

Cohen, S.C. & Krigel, R.L. (1995)

High-dose therapy with stem cell infusion in lymphoma  
Seminar in Oncology, 22, 218-229

Cortelazzo, S., Viero, P., Bellavita, P., Rossi, A., Buelli, M., Borleri,

M.G., Marziali, S., Bassan, R., Comotti, B., Rambaldi, A., Barbui, T. (1995)  
Granulocyte colony-stimulating factor following peripheral-blood progenitor-cell transplant in Non-Hodgkin's lymphoma  
Journal of clinical Oncology, Vol 13, No. 4, 1995: pp 935-941

De Luca, E., Sheridan, W.P., Watson, D., Szer, J., Begley, C.G. (1992)

Prior chemotherapy does not prevent effective mobilisation by G-CSF of peripheral blood progenitor cells  
British Journal Cancer (1992), 66, 893-899

Demirer, T., Buckner, C.D., Appelbaum F.R., Rowleys, S.,

Chauncey, T., Lilleby, K., Storb, R. & Bensinger, W.I. (1996) Factors influencing collection of peripheral blood stem cells in patients with multiple myeloma  
Bone Marrow Transplantation, 17, 937-941

Dreger, P., Klöss, M., Petersen, B., Haferlach, T., Löffler, H., Loeffler, M. & Schmitz, N. (1995)

Autologous progenitor cell transplantation: prior exposure to stem cell-toxic drugs determines yield and engraftment of peripheral blood progenitor cell but not of bone marrow cells  
Blood, 86, 3970-3978

Dührsen, U., Villeval, J.L., Boyd, J., Kannourakis, G., Morstyn, G., & Metcalf, D. (1988)

Effects of Recombinant Human Granulocyte Colony-Stimulating Factor on Hematopoietic Progenitor Cells in Cancer Patients  
Blood, Vol. 72, No. 6, 2074-2081

Faucher, C., Le Corroller, A.G., Chabannon, C., Viens, P., Stoppa,

A.M., Bouabdallah, R., Camerlo, J., Vey, N., Gravis, G., Gastaut, J.A., Novakovitch, G., Mannoni, P., Bardou, V.J., Moatti, J.P., Maraninchi, D. & Blaise, D. (1996)  
Autologous transplantation of blood stem cells mobilized with filgrastim alone in 93 patients with malignancies: the number of CD34+ cells reinfused is the only factor predicting both granulocyte and platelet recovery  
Journal of Hematotherapy, 5, 663-670

Gale, R.P., Henon, P. & Juttner, C. (1992)

Older stem cell transplants come of age  
Bone Marrow Transplantation, 9, 151-155

Gianni, A.M., Siena, S., Bregni, M., Tarella, C., Stern, A., Pileri, A. & Bonadonna, G. (1989)  
Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor to harvest circulating haematopoietic stem cells for autotransplantation  
The Lancet, 9,580-584

Glaspay, J., Chap, L., Menchaca, D. (1995)  
Effect of prior chemotherapy on peripheral blood progenitor cell (PBPC) harvests in patients with breast cancer  
Proceedings of American society of Clinical Oncology,14,943a

Haas, R., Hohaus, S., Egerer, G., et al. (1992)  
Recombinant human GM-CSF subsequent to chemotherapy improves collection of blood stem cells for autografting in patients not eligible for bone marrow harvest  
Bone Marrow Transplantation, 9, 459-465

Haas, R., Ehrhardt, R., Witt, B., Goldschmidt, H., Hohaus, S., Pfürsich, M., Ehrlich, H., Färber, L. & Hunstein, W. (1993)  
Autografting with peripheral blood stem cells nonmobilized by sequential IL-3/GM-CSF following high-dose chemotherapy in non-Hodgkin's lymphoma  
Bone Marrow Transplantation, 12, 643-649

Haas, R., Möhle, R., Frühauf, S., Goldschmidt, H., Witt, B., Flentje, M., Wannenmacher, m. & Hunstein, L. (1994)  
mobilizing and autografting of peripheral blood progenitor cells in malignant lymphoma  
Blood, 83, 3787-3794

Hänel, M., Kröger, N., Hoffknecht, M.M., Peters, S.O., Metzner, B., Fiedler, F., Braumann, D., Schubert, J.C., Illiger, H.J., Hänel, A., Krüger, W.H., Zeller, W., Weh, H.J., Hossfeld, D.K., Zander, A. R.  
ASHAP - an effective salvage therapy for recurrent and refractory malignant lymphomas  
Annals of hematology (2000), 79: 304-311



Hassan, H.T. & Zander, A. (1996)

Thrombocytopenia after high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation: unresolved problem and possible approaches to resolve it  
Journal of Hematotherapy,5, 407-414

Hassan, H.T., Zeller, W., Stockschräder, M., Krüger, W., Hoffknecht, M.M. & Zander, A.R. (1996)

Comparison between bone marrow and G-CSF-mobilized peripheral blood allografts undergoing clinical scale CD34 positive cell selection  
Stem Cells,14, 419-429

Hassan, H.T., Bierman, B. & Zander, A.R. (1996)

Maintenance and expansion of erythropoiesis in human long-term bone marrow cultures in presence of erythropoietin plus stem cell factor and interleukin-3 oder interleukin-11  
European Cytokine Network,7, 129-136

Hassan, H.T., Stockschräder, M., Schleimer, B., Krüger, W. & Zander, A.R.(1996)

Comparison of the content and subpopulations of CD3 and CD34 positive cells in bone marrow harvests and G-CSF-mobilized peripheral blood leukapheresis products from healthy adult donors  
Transplant Immunology, 4, 319-323

Hassan, H.T., Zeller, W., Schleimer, B., Stockschräder, M., Krüger, W., Hoffknecht, M.M. & Zander, A.R. (1996)

CD34 positive cell selection using CellPro Cephate in 55 G-CSF-mobilized peripheral blood grafts collected for transplantation  
Bone Marrow Transplantation, 17, suppl.1, S50,245

Hassan, H.T., Krog, C., Stockschräder, M., Schleimer, B., Zeller, W.,

Krüger, W., Ertmann, R. & Zander, A.R. (1997)

Factors influencing the haematological recovery after allogenic bone marrow transplantation in leukemia patients treated with methotrexate-containing GvHD prophylaxis: a single center experience

Anticancer research, 17, 589-600

Henon, P., Sovalat, H., Becker, M., Arkam, Y., Ojeda-Ruibe, M.,

Raidot, J.P., Hussein, F., Wunder, E., Bouderont, D. und Audhuy, B. (1998)

Primordial role of CD34+38- cells in early and late trilineage haemopoietic engraftment after autologous blood cell transplantation

British Journal of Haematology, 1998, 103, 568-581

Horning, S.J., Negrin, R.S., Chao, N.J., Long, G.D., Hoppe, R.T. & Blume,

K.G. (1994)

Fractionated total-body irradiation, Etoposide, and Cyclophosphamide plus autografting in Hodgkin's disease and Non-Hodgkin's lymphoma

Journal of Clinical Oncology, Vol.12, No.12, 2552-2558

Jones, H.M., Jones, S.A., Watts, M.J., Khwaja, A., Mills, W., Fielding,

A., Goldstone, A.H. & Linch, D.C. (1994)

Development of simplified single-apheresis approach for peripheral blood progenitor cell transplantation in previously treated patients with lymphoma

Journal of Clinical Oncology, 12, 1693-1702

Ketterer, N., Salles, G., Moullet, I., Dumontet, C., Jaafari-Corbin, A.E.,

Tremisi, P., Thieblomont, C., Durand, B., Neidhardt-Berard, E.M., Samaha, H., Rigal, d., Coiffier, B. (1998)

Factors associated with successful mobilization of peripheral blood progenitor cells in 200 patients with lymphoid malignancies

British Journal of Haematology, 1998, 103, 235-242

Ketterer, N., Salles, G., Raba, M., Espinouse, D., Sonet, A.,

Tremisi, P., Moullet, I., Dumontet, C., Jaafari-Corbin, A.E., Neidhardt-Berard, E.M., Bouafia, F., Coiffier, B. (1998)

High CD34+ cell counts decrease hematologic toxicity of autologous peripheral blood progenitor cell transplantation

Blood, Vol.91, No. 9 (May 1), 1998: pp 3148-3155

Klumpp, T.R., Mangan, K.F., Goldberg, S.L., Pearlman, E.S. und

Macdonald, J.S. (1995)

Granulocyte colony-Stimulating factor accelerates neutrophil engraftment following peripheral-blood-stem-cell transplantation: a prospective, randomized trial

Journal of clinical Oncology, Vol 13, No. 6, 1995: pp 1323-1327

Kotasek, D., Sage, R.E., Juttner, C.A. & To, L.B. (1992)

Autologous transplantation in non-Hodgkin's lymphomas using high-dose cyclophosphamide mobilized blood stem cells: the Adelaide Experience

International Journal of Cell Cloning, 10, suppl.1, 129-131

Kröger, N., Zeller, W., Hassan, T., Krüger, W., Hummel, K., Goepfert,

C., Löliger, C., Biermann, B. & Zander, A.R.

10 µg versus 2 x 5 µg G-CSF in steady-state mobilisation of CD34 positive progenitor cells in high-risk breast cancer patients (PTS): Higher yield by splitting the dose

Kröger, N., Zeller, W., Hassan, H.T., Renges, H., Rüssmann, B.,

Fuchs, N., Rauhöft, C., Gutensohn, K., Löliger, C.,

Erttmann, R., Kühnl, P. & Zander, A.R. (1999)

Steady-state mobilization of peripheral blood progenitor cells by cytokines alone in patients with solid tumors or hematological malignancies

Linch, D.C., Milligan, D.W., Winfield, D.A., Kelsey, S.M., Johnson,

S.A., Littlewood, T.J., Smith, G.M., Hutchinson, R.M., Goldstone, A.H., Fielding,

A.K., Hudson, G.V. (1997)

Moskowitz, C.H., Glassman, J.R., Wuest, D., Maslak, P., Reich, L.,

Gucciardo, A., Coady-Lyons, N., Zelenetz, A.D., Nimer, D. (1998)

Factors affecting mobilization of peripheral blood progenitor cells in patients with lymphoma

Clinical Cancer Research, Vol.4, 311-316, February 1998

Nademanee, A., Sniecinski, I., Schmidt, G.M., Dagens, A.C.,

O'Donnell, M.R., Synder, D.S., Parker, P.M., Stein, A.S., Smith, E.P., Molina, A., Stepan, D.E., Somlo, G., Margolin, K.A., Woo, D., Niland, J.C. & Forman, S.J. (1994)

High-dose therapy followed by autologous peripheral-blood stem-cell transplantation for patients with Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma using unprimed and G-CSF mobilized peripheral blood stem cells.

Journal of Clinical Oncology, 12, 2176-2186

Neben, S., Marcus, K., & Mauch, P. (1993)

Mobilization of hematopoietic stem cell and progenitor cell subpopulations from the marrow to the blood of mice following cyclophosphamide and/or G-CSF

Blood, 81, 1960-1965

Negrin, R.S., Kusnierz-Glaz, C.R., Still, B.J., Schriber, J.R., Chao, N.J.,

Long, G.D., Hoyle, C., Hu, W.W., Horning, S.J., Brown, B.W., Blume, K.G. & Strober, S. (1995)

Transplantation of enriched and purged peripheral blood progenitor cells from a single apheresis product in patients with Non-Hodgkin's lymphoma

Blood, 85m 3334-3341

Olivieri, A., Offidani, M., Ciniero, L., Poloni, A., Masia, M.C., Salvi, A.

& Leoni, P. (1994)

Optimization of the yield of PBSC for autotransplantation mobilized by high-dose chemotherapy and G-CSF: proposal for a mathematical model

Bone Marrow Transplantation, 14, 273-278

Peters, S.O., Schmirz, N., Metzner, B., Illiger, H.J., Schubert, J.C., Braumann, D., Dörken, B., Hirschmann, W.D., Köppler, H., Havemann, K., Krüger, W., Zeller, W., Weh, H.J., Hossfeld, D.K., & Zander A.R. (1993)  
Adriamycin, Cisplatin, Ara-C and Methylprednisone (ASHAP) combination chemotherapy in relapsed and refractory lymphoma and Hodgkin's disease  
Blood,82, suppl.574a, 2281

Peters, W., Rosner, G., Ross, M., Vredenburgh, J., Meisenberg, B., Gilbert, C. & Kurtzberg, J. (1993)  
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, Vo. 81, No.7, 1709-1719

Pettengell, R., Morgenstern, G.R., Woll, P.J., Chang, J., Rowlands, M., Young, R., Radford, J.A., Scarffe, J.H., Testa, N.G. & Crowther, D. (1994)  
Peripheral blood progenitor cell transplantation in lymphoma and leukemia using a single apheresis  
Blood,82, 3770-3777

Pettengell, R., Testa, N.G., Swindell, R., Crowther, D. & Dexter, T.M. (1993)  
Transplantation potential of hematopoietic cells released into the circulation during routine chemotherapy for non-Hodgkin's Lymphoma  
Blood, Vol. 82, No. 7, 2239-2248

Pierelli, L., Scambia, G., Menichella, G., d'Onofrio, G., Salerno, G., Panici, P.B., Foddai, M.L., Vittori, M., Lai, M., Ciarli, M., Puglia, G., Mancuso, S., Bizzi, B. (1996)  
The combination of erythropoietin and granulocyte colony-stimulating factor increases the rate of haemopoietic recovery with clinical benefit after peripheral blood progenitor cell transplantation  
British Journal of Haematology, 1996, 92, 287-294

Pierelli, L., Jacone, A., Quaglietta, A.M., Nicolucci, A., Menichella, G., Panici, P.B., D'Antonio, D., De Laurenzi, D., De Rosa, I., Fioritoni, G., Indovina, A., Leone, G., Majolino, I., Montuoro, A., Cime, R., Torlontano, G. (1994)

Haematopoietic reconstitution after autologous blood stem cell transplantation in patients with malignancies: a multicentre retrospective study

British Journal of haematology,86, 70-77

Richards, E.M., Jestice, H.K., Mehendra, P., Scott, M.A., Marcus, R.E., & Baglin, T.P. (1996)

Measurement of reticulated platelets following peripheral blood progenitor cell and bone marrow transplantation: implications for marrow reconstitution and the use of thrombopoietin

Bone Marrow Transplantation,17, 1029-1033

Roodman, G.D., LeMaistre, C.F., Clark, G.M., Page, C.P., Newcomb, T.F. & Knight, W.A. (1987)

CFU-GEMM correlate with neutrophil and platelet recovery in patients receiving autologous marrow transplantation after high-dose melphalan chemotherapy

Bone Marrow Transplantation,2, 165-173

Rowley, S.D., Zuehlsdorf, M., Braine, H.G., Colvin, O.M., Davis, J., Jones, R.J., saral, R., Sensenbrenner, L.L., Yaeger, A., & Santos, G.W. (1987)

CFU-GM content of bone marrow graft correlates with time to hematologic reconstitution following autologous bone marrow transplantation with 4-hydroperoxy-cyclophosphamide-purged bone marrow

Blood, Vol. 70, No. 1, 271-275

Seong, D., Anderson, B., Körbling, M. et al (1995)

Predicting parameters of successful peripheral blood stem cell (PBSC) collection after chemo/cytokine primed mobilization in relapsed Hodgkin's disease

Proceedings of American society of Clinical Oncology,14,951a

Shea, T.C., Mason, J.R., Breslin, M., Bissent, E., Mullen, M. & Taetle, R.  
(1994)

Reinfusion and serial measurements of carboplatin-mobilised peripheral blood progenitor cells in patients receiving multiple cycles of high-dose chemotherapy  
Journal of Clinical Oncology, 12, 1012-1020

Sheridan, W.P., Begley, G.C., Juttner, C.A., Szer, J., To, L.B., Maher, D.,  
McGrath, K.M., Morstyn, G. & Fox, R.M. (1992)

Effect of peripheral-blood progenitor cells mobilized by filgrastim (G-CSF) on platelet recovery after high-dose chemotherapy  
The Lancet, Vol. 339, 640-644

Shpall, E.J., Jones, R.B., Bearman, S. I., Franklin, W.A., Archer, P.G., Curiel,  
T., Bitter, M., Claman, H.N., Stemmer, S. M., Purdy, M., Myers, S.E.,  
hami, L., Taffs, S., Heimfeld, S., Hallagan, J., Berenson, R.J. (1994)

Transplantation of enriched CD34-positive autologous marrow into breast cancer patients following high-dose chemotherapy: Influence of CD34-positive peripheral-blood progenitors and growth factors on engraftment  
Journal of clinical oncology, Vol.12, No.1 (January), 1994: pp 28-36

Siena, S., Bregni, M., Brando, B., Belli, N., Ravagnani, F., Gandola, L., Stern,  
A.C., Lansdorp, P.M., Nonadonna, G. & Gianni, A.M. (1991)

Flow cytometry for clinical estimation of circulating hematopoietic progenitors for autologous transplantation in cancer patients  
Blood, Vol. 77, No. 2, 400-409

Spitzer, G., Adkins, D.R., Spencer, V., Dunphy, F.R., Petruska, P.J.,

Velasquez, W.S., Bowers, C.E., Kronmueller, N., Niemeyer, R. & McIntyre, W.  
(1994)

Randomized study of growth factors post-peripheral-blood stem-cell transplant: Neutrophil recovery is improved with modest clinical benefit  
Journal of Clinical Oncology, Vol. 12, No.4, 661-670

Stadtmauer, E.A., Schneider, C.J. & Silberstein, L.E. (1995)

Peripheral blood progenitor cell generation and harvesting

Seminar in Oncology, 22, 291-300

Stiff, P.J., Murgo, A.J., Wittes, R.E., DeRisi, M.F. & Clarkson, B.D. (1983)

Quantification of the peripheral blood colony forming unit-culture rise following chemotherapy

Transfusion, 23, 500-503

Tavassoli, M. (1992)

The role of conditioning regimes in homing of transplanted hemopoietic cells

Bone Marrow Transplantation, 10, 15-17

To, L.B., Roberts, M.M., Haylock, D.N., Dyson, P.G., Branford, A.L.,

Thorp, D., Ho, J.Q.K., Dart, G.W., Hovath, N., Davy, M.L.J., Olweny, C.L.J., Abdi, E. & Juttner, C.A. (1992)

Comparison of haematological recovery times and supportive care requirements of autologous recovery phase peripheral, autologous bone marrow transplants and allogenic bone marrow transplants

Bone Marrow Transplantation, 9, 277-284

To., L.B., Shepperd, K.M., Haylock, D.N., Dyson, P.G., Charles, P., Thorp, L., Dale, B.M., Dart, G.W., Roberts, M.M., Sage, E., & Juttner, C.A. (1990)

Single high-doses of cyclophosphamide enable the collection of high numbers of hemopoietic stem cells from the peripheral blood

Experimental Hematology, 18, 442-447

Tricot, G., Jagannath, S., Vesole, D., Nelson, J., Tindle, S., Miller, L.,

Cheson, B., Crowley, J. & Barlogie, B. (1995)

Peripheral blood stem cell transplants for multiple myeloma: Identification of favorable variables for rapid engraftment in 225 patients

Blood, Vol.85, No.2, 588-596



Weaver, C.H., Hazelton, B., Birch, R., Palmer, P., Allen, C., Schwartzberg, L. & West, W. (1995)

An analysis of engraftment kinetics as a function of the CD34 content of peripheral blood progenitor cell collections in 692 patients after the administration of myeloablative chemo-therapy

Blood, Vol.86, No.10, 3961-3969

Zander, A.R., Lyding, J. & Bielack, S. (1991)

Transplantation with blood stem cells

Blood Cells,17, 301-309

Zander, A.R., Zeller, W., Stockschräder, M., Berger, C., Krüger, W.,

Grimm, J., Hummel, K., Löliger, C., Kühnl, P. & Kabisch, H.(1996)

Mobilization of progenitor cells for autologous and allogeneic transsplantation

Gene Technology, 531-536

Zeller, W., Gutensohn, K., Stockschräder, M., Kröger, N., Koehne, G., Hummel, K., Kabisch, H., Weh, H.J., Kühnl, P., Hossfeld, D.K. & Zander, A.R. (1996)

Increase of mibilized CD34-positive peripheral blood progenitor cells in patients with Hodgkin's disease, non-Hodgkin's lymphoma, and cancer of the testis

Bone Marrow Transplantation,17, 709-713

## 10. Danksagung

Mein Dank gilt primär meinem Doktor-Vater Herrn Prof. A.R. Zander, der mir ermöglicht hat, diese Doktorarbeit in seiner Abteilung zu schreiben und mir stets bei Fragen freundlich und geduldig zur Seite stand, sowie meinen Betreuern Dr. N. Kröger und Dr. H.T. Hassan für ihre guten Ratschläge und Anregungen.

Herrn Schoder möchte ich danken für seine Beratung bei der statistischen Analyse.

Des Weiteren danke ich den MTAs Meike Meyer und Petra Lembrecht für die Hilfe beim Zusammentragen der Stammzellwerte.

Herrn Peter Mundhenk danke ich, dass er mir einige seiner gesammelten Daten zur Verfügung gestellt hat.

Schliesslich möchte ich mich beim Pflegepersonal der KMT-Station für die stets freundliche Aufnahme auf ihrer Station bedanken.

## 11. Lebenslauf

### Lebenslauf

Name : Hinz  
Vorname : Theda  
geb.: 15.05.71  
in : Hamburg  
Staatsangehörigkeit : deutsch  
Konfession : evangelisch  
Familienstand : ledig  
Mutter : Sigrid Hinz, geb. 10.12.40, Hausfrau  
Vater : Manfred Hinz, geb. 08.02.37, Oberstudienrat  
Geschwister : Bruder Söhnke Hinz, geb. 27.02.69, Volleyballtrainer

### Werdegang :

1977 - 1981 : Grundschule Knauerstrasse, Eppendorf  
1981 - 1987 : Gymnasium Eppendorf  
1987 - 1990 : Helene-Lange-Gymnasium, Eimsbüttel  
1990 : Abitur  
10/90 - 01/91 : Krankenpflegepraktikum im KH Alten Eichen  
03/91 - 03/92 : Freiwilliges Soziales Jahr in der Sozialstation Eimsbüttel  
03/92 - 10/92 : Weiterbeschäftigung in der Sozialstation  
10/92 : Beginn des Medizinstudiums in Hamburg  
08/94 : Physikum

- 02/95 : Famulatur in der Chirurgie des AK Heidberg/Hamburg
- 03/96 : 1. Staatsexamen
- 09/96 : Famulatur in der orthopädischen Praxis von Dr. Kaden
- 02/97 : Famulatur in der Pädiatrie der Uniklinik Eppendorf
- 09/97 : Famulatur in der Anästhesie des Elim - Krankenhauses
- seit 3/97 : Arbeit an meiner Doktorarbeit ( Prof. Zander )
- 03/98 : 2.Staatsexamen
- 03/98 - 10/98 : Intensivierte Bearbeitung der Doktorarbeit
- 10/98 - 9/99 : PJ :  
1.Tertial : Pädiatrie im UKE  
2.Tertial : Innere Medizin im AK Altona  
( Prof. Hagenmüller )  
3.Tertial : Chirurgie im AK Eilbek ( Dr. Steinmüller )
- 20.12.99: 3. Staatsexamen
- 12/00 - 2/01: Weitere Bearbeitung der Doktorarbeit
- 15.02.- 14.08.01: Ärztin im Praktikum in der kinderkardiologischen Abteilung des Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf
- seit 15.08.2001: Assistenzärztin Kinderkardiologie Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf

Tätigkeiten neben dem Studium :

10/93 - 10/95 : Tätigkeit in der Krankenpflege auf der cardiologischen Station des Jerusalem Krankenhauses

10/96 - 10/98 : Praxismitarbeit bei Dr. A. J. Kaden ( Orthopädie, ambulante Operationen )

## 12. Annahmevermerk

Angenommen von dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg  
am: 21. Dez. 2001  
Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität  
Hamburg.  
Dekan: Professor Dr. C. Lagace  
Referent: Prof. Dr. R. A. Zander  
Korreferent: \_\_\_\_\_