

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV  
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Vorstand: Prof. Dr. med. Martin Reincke

**Die prädiktive Bedeutung der G-CSF-Antwort nach  
Mobilisierungstherapie bei Patienten mit Multiplem  
Myelom**

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

vorgelegt von  
Gloria Weidenegger  
aus  
Altötting

2019

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Christian Straka  
Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Karsten Spiekermann  
PD Dr. Christoph Walz  
Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel  
Tag der mündlichen Prüfung: 10.01.2019

*Meiner Familie*

## INHALTSVERZEICHNIS

<b>INHALTSVERZEICHNIS .....</b>	<b>4</b>
<b>1. EINLEITUNG .....</b>	<b>6</b>
<b>2. PATIENTEN UND METHODEN .....</b>	<b>18</b>
2.1 Patientenkollektiv .....	18
2.2 Mobilisierung und Blutstammzellapherese .....	18
2.3 Hochdosismethotherapie und autologe Stammzelltransplantation ....	20
2.4 G-CSF-Antwort .....	22
2.5 Datenerhebung .....	22
2.6 Statistik .....	24
<b>3. ERGEBNISSE.....</b>	<b>26</b>
3.1 Patientencharakteristika.....	26
3.2 Mobilisierung.....	28
3.2.1 Mobilisierungstherapie und Stammzellausbeute.....	28
3.2.2 G-CSF-Antwort und Risikogruppenbildung .....	29
3.2.3 Leukozytenverlauf nach Chemotherapie.....	30
3.3 Prädiktive Aussagekraft der G-CSF-Antwort .....	32
3.3.1 Myelosuppression .....	32
3.3.2 Fieber und Infektionen .....	35
3.3.3 Antibiotikatherapie.....	39
3.3.4 Transfusionen .....	40
3.3.5 Dauer und Anzahl der G-CSF-Gaben .....	41
3.3.6 Stammzellgewinnung .....	42
3.3.7 Gesamtüberleben.....	44
3.4 Prognostische Faktoren für die G-CSF-Antwort .....	46
3.4.1 Patientencharakteristika .....	46
3.4.2 Mobilisierung .....	48
3.5 Korrelation der G-CSF-Antworten von Mobilisierung mit Hochdosistherapie .....	48
<b>4. DISKUSSION.....</b>	<b>51</b>
<b>5. ZUSAMMENFASSUNG.....</b>	<b>61</b>
<b>6. LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>63</b>

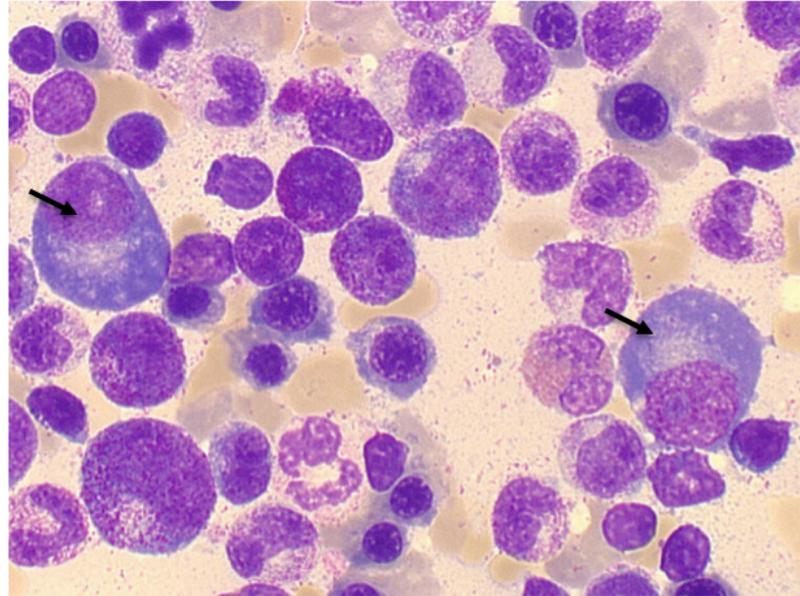
<b>7. ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>87</b>
<b>8. TABELLENVERZEICHNIS .....</b>	<b>89</b>
<b>9. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>91</b>
<b>10. ANHANG .....</b>	<b>93</b>
10.1 Eidesstattliche Versicherung.....	93
10.2 Danksagung .....	94

### 1. EINLEITUNG

Das Multiple Myelom ist ein reifes B-Non-Hodgkin-Lymphom aus klonalen, im Knochenmark proliferierenden Plasmazellen mit Synthese eines monoklonalen, funktionsunfähigen Immunglobulins und Myelom-typischen Endorganschäden durch das Immunglobulin und/oder den Plasmazellklon (Abbildung 1 und 2). Dieses Immunglobulin (in 52 % der Fälle IgG, in 21 % IgA, in 16 % nur Leichtkette  $\kappa$  oder  $\lambda$ , in 2 % IgD, selten IgE), auch Paraprotein oder M-Protein genannt, kann in der Mehrzahl der Patienten (97 %) im Serum und/oder Urin detektiert werden – nur ein geringer Teil der Myelome ist asekretorisch (Kyle et al., 2003).

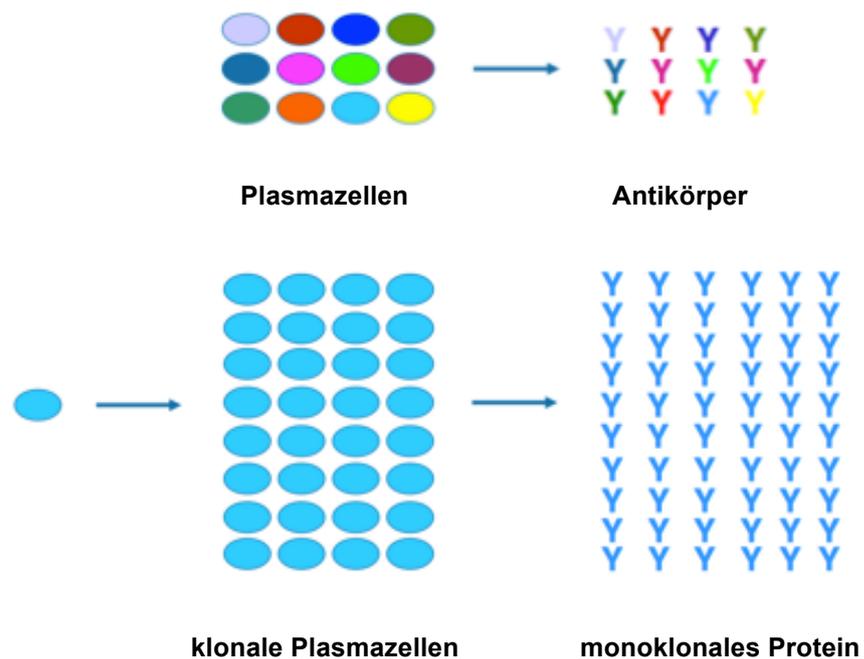
Das Multiple Myelom ist mit ca. 15 % die zweithäufigste hämatologische Neoplasie und macht etwa 1 % aller malignen Erkrankungen aus (Siegel et al., 2013). Die mittlere altersadjustierte Inzidenzrate beträgt 5,9/100.000, wobei mehr Männer als Frauen und doppelt so viele Schwarze wie Weiße (in den USA) betroffen sind. Mit im Median 69 Jahren bei Diagnosestellung ist das Multiple Myelom eine Erkrankung des fortgeschrittenen Lebensalters, jedoch sind auch etwa 4 % der Patienten jünger als 45 Jahre (Howlader et al., 2013).

Die monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz (MGUS), welche bei 3 % der Bevölkerung über 50 Jahre auftritt und mit steigendem Lebensalter weiter zunimmt (Kyle et al., 2006), sowie das „Smouldering Myeloma“ (SMM) sind prämaligne Vorstufen des Multiplen Myeloms. Beide unterscheiden sich vom Multiplen Myelom durch das Fehlen myelom-typischer Endorganschäden (International Myeloma Working Group, 2003). Die MGUS geht mit einer Rate von etwa 1 % pro Jahr in ein Multiples Myelom oder eine andere lymphatische Neoplasie über (Kyle et al., 2002), das Smouldering Myelom weist mit 10 % pro Jahr in den ersten 5 Jahren ein deutlich höheres Progressionsrisiko auf, welches in späteren Jahren jedoch wieder abnimmt (Kyle et al., 2007).



**Abbildung 1: Knochenmarkinfiltration durch Plasmazellen**

(→, 100-fache Vergrößerung) (mit freundlicher Genehmigung der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III des Universitätsklinikums Regensburg).



**Abbildung 2: Pathogenese des Multiplen Myeloms**

(modifiziert nach Nueckel, 2010). Unkontrollierte Vermehrung klonaler Plasmazellen mit Bildung vieler identischer, aber funktionsloser monoklonaler Antikörper im Gegensatz zu polyklonalen Plasmazellen mit einer Vielzahl unterschiedlicher funktionaler Antikörper.

## 1. EINLEITUNG

---

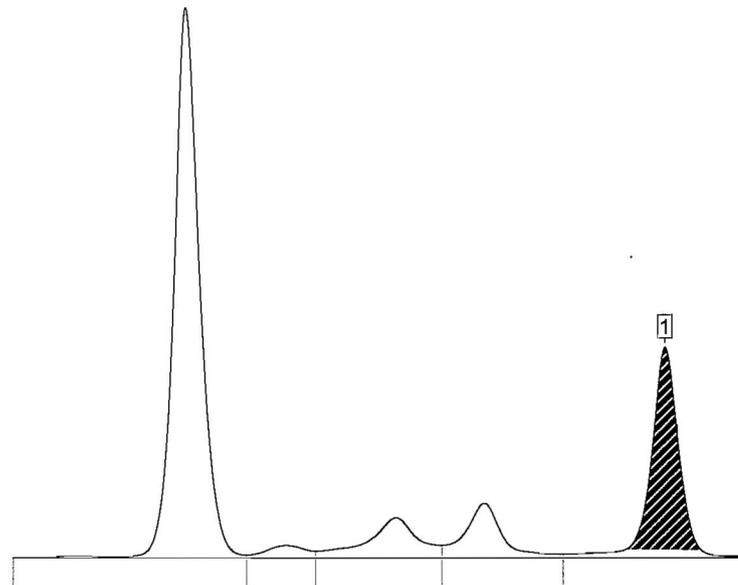
Das Multiple Myelom ist eine Erkrankung, die bei einem Viertel der Patienten zufällig im Rahmen anderer Untersuchungen entdeckt wird (Goldschmidt et al., 2009). BSG-Erhöhungen (84 % bei Erstdiagnose) (Kyle et al., 2003) oder ein M-Gradient in der Serumeiweißelektrophorese (Abbildung 3) sind oft Anlass für weitere Diagnostik und führen dann zur Diagnosestellung in einem Stadium, in dem die Patienten klinisch beschwerdefrei sind oder lediglich unspezifische Krankheitssymptome bieten.

Häufigstes Symptom bei Erstdiagnose sind Knochenschmerzen (Tabelle 1) (Goldschmidt et al., 2009, Kyle et al., 2003), insbesondere im Bereich der Wirbelsäule, des Brustkorbs und der proximalen Extremitäten (International Myeloma Working Group, 2003). Ursächlich für die Knochenschmerzen sind Osteolysen, Osteoporose oder Frakturen – Veränderungen, die radiologisch bei etwa 80 % der Patienten bei Erstdiagnose nachweisbar sind (Kyle et al., 2003). Pathophysiologisch entstehen diese Knochenläsionen durch eine Zytokin-vermittelte Stimulation von Osteoklasten (Pearse et al., 2001) mit der Folge osteolytischer Herde oder diffuser Osteoporose. Eine Schlüsselrolle spielt hierbei die Verschiebung des RANKL/Osteoprotegerin-Verhältnisses zugunsten von RANKL (Sezer et al., 2003). Müdigkeit und Schwäche sind typische Symptome einer Anämie, welche bei 73 % der Patienten bei Erstdiagnose gefunden wird und im Laufe der Erkrankung bei fast allen Patienten (97 %) auftritt (Kyle et al., 2003). Die Anämie ist in der Regel normochrom und normozytär (Kyle et al., 2003) und auf eine Verdrängung der gesunden Hämatopoese im Knochenmark durch die Zellen des Multiplen Myeloms zurückzuführen. Eine Nierenbeteiligung mit Serumkreatininwerten > 2 mg/dl liegt bei knapp 20 % der Patienten bei Erstdiagnose vor (Kyle et al., 2003). Häufigste Manifestationsform einer Nierenfunktionseinschränkung ist die durch tubulotoxische Effekte vermehrter Leichtketten im Urin verursachte Cast-Nephropathie (Myelomniere), gefolgt von der Leichtketten-Nephropathie und der AL-Amyloidose (Nasr et al., 2012). Weitere die Nierenfunktion beeinträchtigende Kofaktoren sind nephrotoxische Medikamente, insbesondere NSAIDs und Kontrastmittel, eine tubulointerstitielle Nephritis, Exsikkose, Hyperviskosität, Hyperurikämie oder Hypercalcämie (Schönermarck et al., 2012). Letztere ist bei etwa einem

## 1. EINLEITUNG

---

Fünftel der Patienten bei Diagnosestellung vorhanden (Kyle et al., 2003) und wird durch Calciumfreisetzung im Rahmen des Knochenabbaus verursacht.



**Abbildung 3: Serumeiweißelektrophorese mit M-Gradient [1] in der  $\gamma$ -Fraktion**

(mit freundlicher Genehmigung der Klinischen Chemie und Laboratoriumsmedizin des Universitätsklinikums Regensburg).

**Tabelle 1: Klinische Zeichen und Symptome zum Zeitpunkt der Diagnose von 1.700 Patienten mit Multiplem Myelom an der Medizinischen Klinik und Poliklinik V der Universität Heidelberg im Zeitraum von 1992–2008 (Goldschmidt et al., 2009).**

Symptom	% der Patienten
Knochenschmerzen inklusive Frakturen	65
Anämie	48
Frakturen, die einer chirurgischen Therapie bedurften	10
Schwere bakterielle Infektionen	5
Zentralnervöse Symptome	3
Periphere Neuropathie	3
Urämie	3
Verstärkte Blutungsneigung	3
Herpes zoster	2
Fieber als B-Symptom	1
Ödeme	1
Symptomlos (Diagnose infolge Routineuntersuchung)	25

Auch eine Infektanfälligkeit ist für Myelompatienten typisch (Twomey, 1973, Chapel and Lee, 1994). Infektionen, insbesondere Pneumonien, gehören zu den häufigsten Todesursachen von Patienten mit Multiplem Myelom (Jung et al., 2016, Augustson et al., 2005). Mitverantwortlich hierfür sind zelluläre Immundefekte – sowohl qualitativ als auch quantitativ – sowie Dysfunktionen der humoralen Immunabwehr mit Hypogammaglobulinämie. Aber auch eine hämatopoetische Insuffizienz mit Neutropenie durch Chemotherapie und/oder Knochenmarkinfiltration ist für eine erhöhte Infektanfälligkeit verantwortlich (Tete et al., 2014). Selten tritt aufgrund eines stark erhöhten Paraproteins ein symptomatisches Hyperviskositätssyndroms auf (Mehta and Singhal, 2003). Bei Letzterem stehen oft neurologische Beschwerden im Vordergrund. Ebenfalls an ein Myelom zu denken, ist bei einer neu aufgetretenen Polyneuropathie, die bei bis zu 13 % der Patienten festgestellt werden kann (Dispenzieri and Kyle, 2005, Walsh, 1971). Pathogenetisch werden eine AL-Amyloidose der Nerven, Antikörper gegen Myelin-assoziiertes Glykoprotein oder auch Zytokin-vermittelte Schäden diskutiert (Hutterer et al., 2014). Eine koexistente AL-Amyloidose, welche durch Ablagerung fehlgefalteter M-Proteine entsteht, kann bei etwa 10–15 % der Myelom-Patienten diagnostiziert werden (Guidelines Working Group of and British Committee for Standards in Haematology, 2004). Amyloidablagerungen sind prinzipiell in allen Organen möglich und führen zu Funktionseinschränkungen der betroffenen Organe (Guidelines Working Group of and British Committee for Standards in Haematology, 2004, Schroder and Linke, 1999). Die Prognose von Myelom-Patienten mit koexistenter Amyloidose ist daher besonders ungünstig (Vela-Ojeda et al., 2009).

Das Vorhandensein mindestens eines der oben beschriebenen Endorganschäden unterscheidet das Multiple Myelom von seinen (asymptomatischen) Vorläufern und ist zugleich Indikation zur Therapieeinleitung (International Myeloma Working Group, 2003). Melphalan und Prednison bildeten über Jahrzehnte die Standardtherapie in der Behandlung des Multiplen Myeloms (Alexanian et al., 1969). Das mediane Überleben der Patienten konnte so auf etwa 3 Jahre verlängert werden (Alexanian and Dimopoulos, 1994). Versuche mit intensiveren

Kombinationstherapien zeigten zwar höhere Ansprechraten, führten jedoch zu keiner Verlängerung des Gesamtüberlebens verglichen zu Melphalan/Prednison (Myeloma Trialists' Collaborative Group, 1998). Einem Meilenstein entsprach die Einführung der Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation in den 1990er Jahren, die sich in prospektiven randomisierten Studien der konventionellen Chemotherapie als überlegen erwies. Das mediane Überleben der Patienten konnte so auf etwa 5 Jahre verlängert werden (Attal et al., 1996, Child et al., 2003, Palumbo et al., 2004). Seither stellt die Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation eine Standardtherapie für Patienten mit Multiplem Myelom dar. Eine definitive Altersobergrenze für die Hochdosischemotherapie gibt es nicht, da diese Therapieform in Abhängigkeit vom biologischen Alter und den Komorbiditäten auch bei älteren Patienten durchgeführt werden kann (Palumbo et al., 2004, El Cheikh et al., 2011). Neue Erkenntnisse über intrazelluläre regulatorische Proteine und die Interaktion von Myelomzellen mit dem Knochenmark-Microenvironment und deren Auswirkung auf Proliferation, Apoptose und Resistenzentwicklung von Myelomzellen führten in den letzten Jahrzehnten zur Entwicklung von neuen Substanzen mit molekularen Wirkmechanismen (Bruno et al., 2004) wie den Immunmodulatoren (IMiDs) Thalidomid und Lenalidomid (Revlimid®) sowie dem Proteasomeninhibitor Bortezomib (Velcade®). Seit Einführung dieser neuen Substanzen konnte das Gesamtüberleben der Patienten nochmals verbessert werden (Kumar et al., 2008, Kumar et al., 2014). Die neuen Substanzen sind bisher vorwiegend für die Rezidivtherapie sowie Erstlinientherapie bei nicht transplantierbaren Patienten zugelassen. Die Primärtherapie transplantierbarer Patienten erfolgt aktuell innerhalb und außerhalb von klinischen Studien durch kombinierten Einsatz von Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation und neuen Substanzen in Induktion sowie teilweise im Rahmen einer Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie. Die bisherigen Ergebnisse hinsichtlich der Remissionsraten, progressionsfreiem Überleben und/oder Gesamtüberleben sind vielversprechend, viele Langzeitergebnisse fehlen aber noch (Cavo et al., 2012, Attal et al., 2012, Gay et al., 2013). Für nicht transplantierbare Patienten stehen konventionelle Chemotherapieregime bestehend aus

## 1. EINLEITUNG

---

Melphalan und Prednison in Kombination mit Thalidomid, Bortezomib oder Lenalidomid zur Auswahl (Facon et al., 2007, San Miguel et al., 2008, Palumbo et al., 2012). Einen weiteren, potenziell kurativen Therapieansatz stellt die allogene Stammzelltransplantation dar, die einen „Graft-versus-Myeloma-Effekt“ erzielen soll. Die Datenlage zur allogenen Stammzelltransplantation ist jedoch unbefriedigend. Trotz teils geringerer Rezidivraten nach allogener im Vergleich zur autologen Stammzelltransplantation konnte kein Überlebensvorteil für die allogene gegenüber der autologen Transplantation gezeigt werden (Kuruvilla et al., 2007, Bjorkstrand et al., 1996). Ein wesentlicher Grund dafür ist die höhere therapieassoziierte Mortalität der allogenen Stammzelltransplantation (Bjorkstrand et al., 1996). Die allogene Stammzelltransplantation sollte daher weiterhin im Rahmen klinischer Studien durchgeführt werden. Die Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation ist weiterhin Therapie der Wahl für alle geeigneten Patienten mit Multiplem Myelom. Unter Ausschöpfung aller zur Verfügung stehenden Therapeutika und trotz stetiger Verbesserung des Gesamtüberlebens sind die vorliegenden Therapieergebnisse jedoch nach wie vor enttäuschend. Da nur bei 15 % der Patienten dauerhafte Remissionen von 10 Jahren und mehr erzielt werden können, ist aktuell lediglich eine kleine Gruppe von Patienten möglicherweise geheilt (Barlogie et al., 2006).

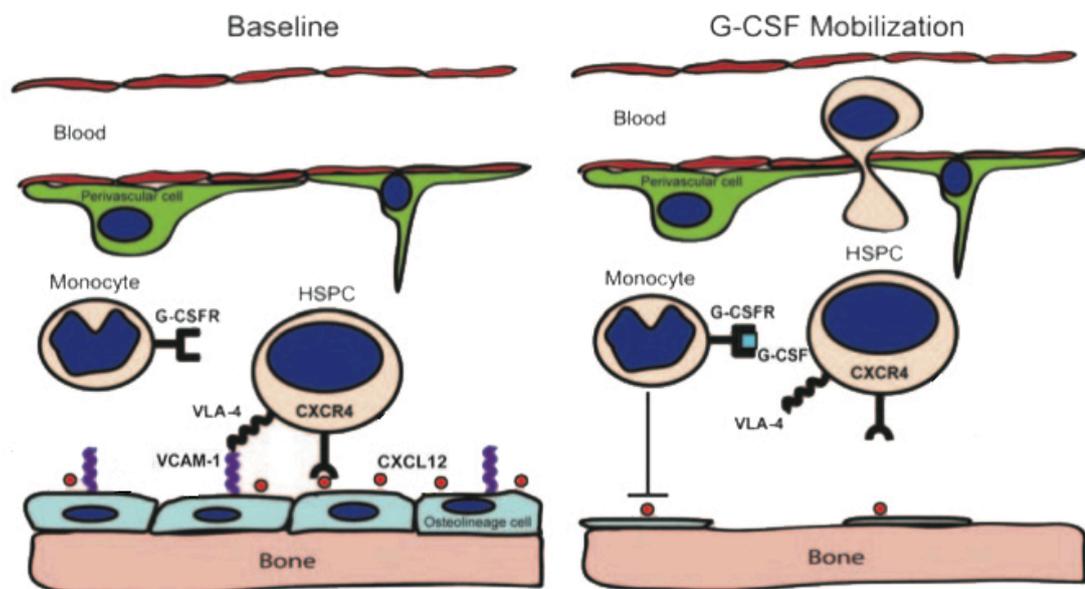
Das Multiple Myelom ist heute weltweit die häufigste Indikation für eine autologe Stammzelltransplantation (Niederwieser et al., 2016). Als autologe Stammzelltransplantate kommen autologe Knochenmarks- oder periphere Blutstammzelltransplantate zum Einsatz. Aufgrund der schnelleren Regeneration der Hämatopoese nach Transplantation wird heute jedoch der autologen peripheren Blutstammzelltransplantation der Vorzug gegeben (Schmitz et al., 1996, Beyer et al., 1995). Die Gewinnung peripherer Blutstammzellen nach Mobilisierung aus dem Knochenmark ins periphere Blut erfolgt dabei über einen Sammlungsprozess, der als Stammzellapherese bezeichnet wird. Als Standarddosis für eine autologe Stammzelltransplantation und zur Sicherstellung einer schnellen hämatopoetischen Regeneration gelten  $\geq 2 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup>-Zellen/kg KG (Giralt et al., 2009, Tricot et al., 1995).

Hämatopoetische Stammzellen finden sich normalerweise im Knochenmark in sogenannten Stammzellnischen (Schofield, 1978). Die Stammzellnische ist ein hochspezialisiertes Mikromilieu, welches über spezifische Zellinteraktionen die Selbsterneuerung und Differenzierung hämatopoetischer Stammzellen reguliert (Jones and Wagers, 2008). Physiologischerweise migriert nur ein sehr geringer Anteil hämatopoetischer Stammzellen zwischen Knochenmark und Blut (Goodman and Hodgson, 1962, Cavins et al., 1964). Dieser Anteil kann durch mobilisierende Substanzen wie Chemotherapeutika (Richman et al., 1976, To et al., 1990), Wachstumsfaktoren (Duhrsen et al., 1988, Molineux et al., 1990), Chemokine (z. B. IL-8) (Laterveer et al., 1995) oder molekulare Inhibitoren/Antikörper gegen Chemokin-Rezeptoren (z. B. AMD-3100) (Liles et al., 2003) und Integrine (z. B. Natalizumab) (Bonig et al., 2008) erhöht und zur Steigerung der Sammlung peripherer Stammzellen genutzt werden. Die häufigsten Methoden der Stammzellmobilisierung beim Multiplen Myelom sind heute eine Mobilisierung mit hämatopoetischen Wachstumsfaktoren (G-CSF) alleine oder die Kombination einer Mobilisierungstherapie mit G-CSF (Kumar et al., 2009, Giralt et al., 2009). Wie mehrfach gezeigt werden konnte, ist die kombinierte Mobilisierung der Wachstumsfaktorgabe alleine hinsichtlich der Zahl der mobilisierten Stammzellen überlegen (Alegre et al., 1997, Narayanasami et al., 2001, Gertz et al., 2009).

Die molekularen Mechanismen der Stammzellmobilisierung sind bis heute nur unzureichend geklärt. Wie bisher jedoch gezeigt werden konnte, sind für Retention beziehungsweise Mobilisierung von Stammzellen insbesondere zwei Signalwege von Bedeutung: die CXCR4/CXCL12-Achse und die VLA-4/VCAM-1-Achse (Mazo et al., 2011, Christopher et al., 2009, Levesque et al., 2003). Interaktionen des auf Stammzellen exprimierten Rezeptors CXCR4 mit seinem Liganden CXCL12 (SDF-1 = stromal-cell derived factor 1) bzw. Interaktionen des auf Stammzellen exprimierten Rezeptors VLA-4 (very late antigen 4) mit seinem auf Stromazellen exprimierten Liganden VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule) sind für die Retention hämatopoetischer Stammzellen im Knochenmark verantwortlich (Levesque et al., 2003). Werden diese Achsen unterbrochen, erfolgt eine Mobilisierung hämatopoetischer Stammzellen aus den Nischen ins Blut (Liles et al., 2003,

## 1. EINLEITUNG

Levesque et al., 2003, Semerad et al., 2005, Christopher et al., 2009, Craddock et al., 1997, Kikuta et al., 2000). Stromazellen, insbesondere Osteoblasten sind die Hauptquelle von CXCL12 (Semerad et al., 2005). Mobilisierende Cytokine wie G-CSF führen über noch ungeklärte Mechanismen zu einer Unterdrückung von Osteoblasten mit der Folge einer verminderten Osteoblastenzahl und verminderten Expression von CXCL12. Hierdurch kommt es wiederum zu einer verminderten Interaktion von CXCL12 mit CXCR4 und die Stammzellen mobilisieren ins Blut (Christopher et al., 2009). Im modifizierten Modell von Greenbaum and Link erfolgt die Initiierung der G-CSF-Signalkaskade über die Aktivierung von Monozyten (Abbildung 4) (Greenbaum and Link, 2011).



**Abbildung 4: Vereinfachtes Modell G-CSF-induzierter Stammzellmobilisierung**

(modifiziert nach Greenbaum and Link, 2011). Osteoblasten (Osteolineage cells) exprimieren Schlüsselmoleküle wie CXCL12 und VCAM-1, welche hämatopoetische Stammzellen (HSPC) in ihrer Stammzellnische halten („Baseline“, links). G-CSF führt über Aktivierung von Monozyten (Monocyte) und noch ungeklärte Signalmechanismen zur Unterdrückung von Osteoblasten. Nachfolgend kommt es zu Unterbrechungen der CXCR4/CXCL12- sowie der VLA-4/VCAM-1-Achse und zur Mobilisierung hämatopoetischer Stammzellen aus ihrer Nische („Mobilization“, rechts) (Greenbaum and Link, 2011).

Neutrophile Granulozyten sind ein wichtiger Bestandteil des angeborenen Immunsystems und erste Verteidiger gegenüber bakteriellen und

mykotischen Erregern (Day and Link, 2012). Welche Bedeutung Neutrophilen zukommt, kann anhand von angeborenen oder erworbenen Neutropenien, die zu erhöhter Infektanfälligkeit führen, gezeigt werden. Die Neutrophilenhämostase unterliegt einem Gleichgewicht aus Produktion und Speicherung im Knochenmark, Freisetzung ins Blut und Entfernung aus dem Blutkreislauf. Täglich werden ca.  $5-10 \times 10^{10}$  Neutrophile produziert (Demetri and Griffin, 1991, Summers et al., 2010). Nur ein geringer Anteil davon zirkuliert im Blut, die Mehrheit der Neutrophilen verbleibt im Knochenmark (Semerad et al., 2002) und steht als Reserve für „Notfallbedingungen“ wie Infektionen zur Verfügung (Day and Link, 2012).

Hauptregulatorisches Zytokin der Granulopoese ist der Wachstumsfaktor „granulocyte colony-stimulating factor“ (G-CSF) (Lieschke et al., 1994, Liu et al., 1996, Summers et al., 2010, Panopoulos and Watowich, 2008). GM-CSF (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor), stem cell factor (SCF), Interleukin-3 und Interleukin-6 sind weitere Granulopoese-regulierende Zytokine (Metcalf et al., 1987, Molineux et al., 1991, Metcalf et al., 1986, Pojda and Tsuboi, 1990), denen jedoch nur eine dem G-CSF untergeordnete Rolle zukommt (Stanley et al., 1994, Molineux et al., 1991, Nishinakamura et al., 1996, Liu et al., 1997). G-CSF greift auf verschiedenen Stufen der Granulopoese ein: Zum Einen stimuliert G-CSF die Differenzierung multipotenter Zellen zu myeloischen Progenitorzellen sowie die Proliferation granulozytärer als auch megakaryozytär-erythroider Progenitorzellen (Richards et al., 2003), zum Anderen beschleunigt G-CSF die Transitzeit von Neutrophilen durch das Knochenmark (Lord et al., 1989) und löst die Freisetzung von Neutrophilen aus dem Knochenmark aus (Lord et al., 1989, Bronchud et al., 1988, Cohen et al., 1987, Ulich et al., 1988). Eine wichtige Rolle für die Retention und Freisetzung von Neutrophilen aus dem Knochenmark spielen dabei analog der Retention und Mobilisierung hämatopoetischer Stammzellen Interaktionen des auf Neutrophilen exprimierten Chemokin-Rezeptors CXCR4 und seines Liganden SDF-1 (Ma et al., 1999, Liles et al., 2003, Suratt et al., 2004, Eash et al., 2009, Semerad et al., 2002).

Die Eigenschaften von G-CSF und deren Wert für den klinischen Alltag wurden schnell erkannt. Studien zeigten, dass die Gabe von rekombinantem

G-CSF nach Chemotherapie zu einer beschleunigten Erholung der Granulopoese und Verkürzung der chemotherapieinduzierten Neutropenie mit Reduktion neutropener Komplikationen führt (Bronchud et al., 1987, Crawford et al., 1991, Pettengell et al., 1992, Schmitz et al., 2004, Stahel et al., 1994). Durch G-CSF kann aber auch die Mobilisierung hämatopoetischer Stammzellen ins Blut gesteigert werden (Duhrsen et al., 1988, Molineux et al., 1990). Indikationen für den Einsatz von G-CSF sind daher heute die Prävention und Therapie neutropener Komplikationen, die Verkürzung einer kritischen Neutropenie bei dosisdichten Regimen und nach autologer bzw. allogener Stammzelltransplantation sowie die Mobilisierung hämatopoetischer Stammzellen aus dem Knochenmark ins Blut (Aapro et al., 2011, Crawford et al., 2010, Smith et al., 2015).

Nach Hochdosischemotherapie und autologer Stammzelltransplantation erleidet die Mehrheit der Patienten in der auftretenden Phase kritischer Neutropenie infektiöse Komplikationen (Gil et al., 2007, Reich et al., 2001, Kolbe et al., 1997). Die individuelle Infektanfälligkeit jedes einzelnen Patienten ist schwer vorhersehbar. Seit Jahrzehnten gelten Dauer und Tiefe der Neutropenie als Risikofaktoren für das Auftreten von infektiösen Komplikationen nach Chemotherapie (Bodey et al., 1966). Aufgrund des nicht vorhersehbaren Neutrophilenverlaufs sind Dauer und Tiefe der Neutropenie jedoch zunächst nicht bekannt, sondern nur retrospektiv feststellbar. Daher ist das Ausmaß der Neutropenie kein Prädiktor, sondern vielmehr eine Outcome-Variable (Straka et al., 2011). Dass G-CSF eine zentrale Schlüsselrolle in der Neutropenie und bei Infektionen zukommt, konnte anhand erhöhter Serumspiegel bei Letzteren festgestellt werden (Watari et al., 1989, Kawakami et al., 1990, Mempel et al., 1991). Der nach einmaliger Gabe von G-CSF vorwiegend aus Neutrophilen auftretende Leukozytenpeak ins Blut durch Freisetzung reifer, im Knochenmarksmilieu gespeicherter Leukozyten spiegelt, wie Straka et al. 2004 zeigten, die individuelle Knochenmarksreserve (Zytokapazität) für „Notfallsituationen“ wie Neutropenie oder Infektionen wider. So konnte gezeigt werden, dass hohe Leukozytenantworten nach einmaliger G-CSF-Gabe mit einem niedrigen Infektionsrisiko in der nachfolgenden Neutropeniephase korrelieren und umgekehrt. Da diese G-CSF-Antwort nach Ende der Hochdosis-

chemotherapie, aber vor Neutropenieeintritt untersucht wird, ist die G-CSF-Antwort seither der erste zur Verfügung stehende Prädiktor für das Auftreten neutropener Infektionen nach myeloablativer Chemotherapie (Straka et al., 2004, Straka et al., 2011, Straka et al., 2014).

Hoch- und intermediär-dosiertes Cyclophosphamid (C), die Kombination aus Cyclophosphamid und Etoposid (CE) oder Ifosfamid, Epirubicin und Etoposid (IEV) gefolgt von G-CSF sind bewährte Chemotherapieregime zur Mobilisierung von Stammzellen. Diese Regime führen zu einer ausgeprägten Myelosuppression mit einem erhöhten Risiko für neutropene Komplikationen (Fitoussi et al., 2001, Alegre et al., 1997, Hiwase et al., 2007, Gojo et al., 2004, Hart et al., 2007). Die G-CSF-Antwort als Prädiktor für neutropene Komplikationen wurde bisher nur nach myeloablativer Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation untersucht (Straka et al., 2004, Straka et al., 2011, Straka et al., 2014). Die prognostische Aussagekraft für das Auftreten neutropener Infektionen nach nichtmyeloablativer Chemotherapie ist bis dato noch unklar. Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher, die Prädiktion der G-CSF-Antwort erstmals für nichtmyeloablative Chemotherapieregime am Beispiel der Mobilisierungschemotherapie an einem uniformen Kollektiv von Patienten mit Multiplem Myelom zu untersuchen.

## 2. PATIENTEN UND METHODEN

### 2.1 Patientenkollektiv

Die G-CSF-Antwort im Rahmen der Mobilisierungstherapie wurde an 45 Patienten mit Multiplem Myelom untersucht, die im Zeitraum von Dezember 2006 bis Februar 2011 in der Schön Klinik Starnberger See eine Mobilisierungstherapie gefolgt von einer Hochdosischemotherapie und autologen Blutstammzelltransplantation erhalten hatten. Indikation zur Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation war die Diagnose eines symptomatischen Multiplen Myeloms im Rahmen der Erst- oder Zweitlinien-Therapie. Vor Durchführung der Stammzellmobilisierung bzw. Hochdosischemotherapie und autologen Stammzelltransplantation wurden die Patienten jeweils sorgfältig über die entsprechende Therapie und damit verbundenen erforderlichen Routineprozeduren mündlich sowie schriftlich aufgeklärt.

### 2.2 Mobilisierung und Blutstammzellapherese

Die Stammzellmobilisierung erfolgte bei allen Patienten durch Kombination einer Mobilisierungstherapie mit dem hämatopoetischen Wachstumsfaktor „granulocyte colony-stimulating factor“ (G-CSF). Als Mobilisierungsregime wurden das IEV-Schema, bestehend aus Ifosfamid  $2.500 \text{ mg/m}^2$  Tag 1–3, Epirubicin  $100 \text{ mg/m}^2$  Tag 1 und Etoposid  $150 \text{ mg/m}^2$  Tag 1–3 (Hart et al., 2007, Straka et al., 2003), das CE-Schema mit Cyclophosphamid  $1.250 \text{ mg/m}^2$  Tag 1–2 und Etoposid  $100 \text{ mg/m}^2$  Tag 1–3 oder eine Monochemotherapie mit intermediär-dosiertem Cyclophosphamid  $1.500 \text{ mg/m}^2$  Tag 1–2 verabreicht (Hamadani et al., 2012) (Tabelle 2). Die Leukozytenstimulation mit G-CSF erfolgte ab Tag 5 täglich subkutan abends bis zur Beendigung der Stammzellapheresen. Als G-CSF wurden Filgrastim (Neupogen®)  $5 \text{ µg/kg KG}$  oder Lenograstim (Granocyte®)  $150 \text{ µg/m}^2 \text{ KO}$  verwendet.

## 2. PATIENTEN UND METHODEN

**Tabelle 2: Mobilisierungsregime**

Regime	Wirkstoff	Dosierung	Tag
<b>IEV</b>	Ifosfamid	2.500 mg/m <sup>2</sup> i.v.	1–3
	Epirubicin	100 mg/m <sup>2</sup> i.v.	1
	Etoposid	150 mg/m <sup>2</sup> i.v.	1–3
<b>CE</b>	Cyclophosphamid	1.250 mg/m <sup>2</sup> i.v.	1–2
	Etoposid	100 mg/m <sup>2</sup> i.v.	1–3
<b>C</b>	Cyclophosphamid	1.500 mg/m <sup>2</sup> i.v.	1–2
<b>G-CSF</b>	Filgrastim	5 µg/kg KG s.c.	ab Tag 5 bis Ende der Apherese
	Lenograstim	150 µg/m <sup>2</sup> KO s.c.	ab Tag 5 bis Ende der Apherese

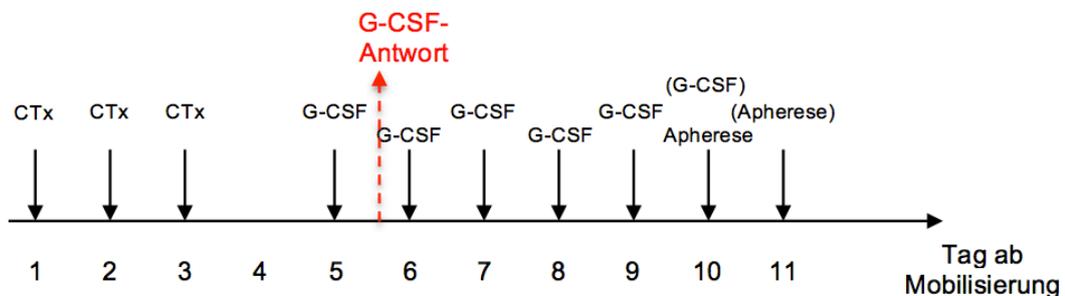
i.v. = intravenös, s.c. = subkutan, KG = Körpergewicht, KO = Körperoberfläche.

Bei Leukozytenwerten < 1.000/µl erfolgte eine Umkehrisolation der Patienten. Als antiinfektive Prophylaxe während der Umkehrisolation erhielten die Patienten Ciprofloxacin 250 mg p.o. 2 x täglich sowie eine Amphotericin-B-Mundspüllösung 4 x täglich. Nach der Nadirphase erfolgte bei wieder steigenden Leukozytenwerten ab > 1.000 Leukozyten/µl eine tägliche CD34<sup>+</sup>-Bestimmung im Blut durch den Blutspendedienst des Bayerischen Roten Kreuzes (BRK), Herzog-Heinrich-Straße 4, in 80336 München. Bei CD34<sup>+</sup>-Zellen > 10/µl wurde eine Tauglichkeitsprüfung des Patienten für die an einem der Folgetage geplante Stammzellapherese vorgenommen. Bei Fehlen von klinischen und laborchemischen Ausschlusskriterien (Hb > 8 g/dl, Thrombozyten > 50.000/µl) sowie vorhandener schriftlicher Einverständniserklärung wurde der Patient am Folgetag zur Stammzellapherese zugelassen.

Die Stammzellapheresen wurden mittels des Zellseparators COM.TEC<sup>®</sup> der Firma Fresenius HemoCare durchgeführt. Hierzu wurden die Patienten für eine Dauer von 4–5 Stunden über zwei periphere venöse Zugänge oder einen Shaldonkatheter an den Zellseparator angeschlossen. Zur Antikoagulation im Schlauchsystem wurde Citrat verwendet. Während der Apherese wurden bei kontinuierlichem Blutfluss circa 10–20 Liter Blut prozessiert. Nach der Apherese erfolgte die weitere Verarbeitung der Stammzellen im Stammzelllabor des Instituts für Transfusionsmedizin München des Blutspendedienstes des Bayerischen Roten Kreuzes (BRK), Herzog-Heinrich-Straße 4, 80336 München. Dort wurden die Anzahl der gesammelten CD34<sup>+</sup>-Zellen ermittelt und verschiedene Qualitätskontrollen

## 2. PATIENTEN UND METHODEN

hinsichtlich Sterilität und Zellwachstum in Colony Assays vorgenommen. Im Anschluss wurden die Stammzellen portioniert, mit der Einfrierlösung Dimethylsulfoxid versetzt, bis auf  $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$  computergesteuert tiefgefroren und in der Gasphase von flüssigem Stickstoff bei  $-130$  bis  $-180\text{ }^{\circ}\text{C}$  gelagert. Der Zielwert der Sammlung richtete sich nach der Anzahl der geplanten Hochdosischemotherapien. Minimales Sammlungsziel zur Durchführung einer Tandemhochdosischemotherapie waren  $4,0 \times 10^6$   $\text{CD}34^+$ -Zellen/kg KG plus  $2,0 \times 10^6$   $\text{CD}34^+$ -Zellen/kg KG als Stammzell-backup. Bei ausreichender Stammzellsammlung wurde die G-CSF-Gabe am Tag der Apherese beendet. Wurde das Sammelziel noch nicht erreicht, wurde G-CSF weiter verabreicht. In Abbildung 5 ist der zeitliche Ablauf der Mobilisierung ab Beginn (Tag 1) in Tagen dargestellt.



**Abbildung 5: Zeitlicher Verlauf der Mobilisierung (MOB) ab Beginn der Chemotherapie (CTx) in Tagen.**

In Abhängigkeit vom Mobilisierungsregime wird von Tag 1–3 bzw. Tag 1–2 die Chemotherapie (CTx) verabreicht. Zusätzlich wird ab Tag 5 G-CSF subkutan 1 x täglich abends verabreicht. Die G-CSF-Antwort wird an Tag 6 mit dem Routineblutbild am Morgen bestimmt. Mit Regeneration der Hämatopoese und  $\text{CD}34^+$ -Zellen  $> 10/\mu\text{l}$  im peripheren Blut wird die Stammzellapherese beim Patienten durchgeführt, in Abbildung 5 exemplarisch an Tag 10. Mit Erreichen der erforderlichen Stammzellmenge wird G-CSF am Abend nach der Apherese beendet. Bei Nichterreichen der geplanten Stammzellmenge wird G-CSF (in Klammern) am Abend der Apherese nochmals verabreicht und am nächsten Tag eine zweite Apherese (in Klammern) durchgeführt usw.

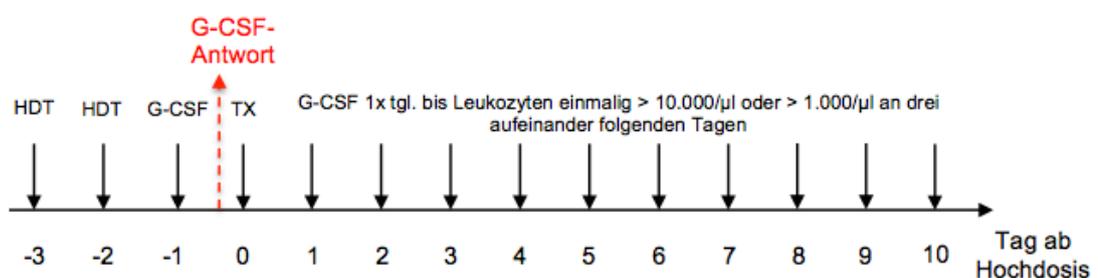
### 2.3 Hochdosischemotherapie und autologe Stammzelltransplantation

Als Hochdosischemotherapie erhielten die Patienten Melphalan von  $200\text{ mg/m}^2$  oder  $140\text{ mg/m}^2$  aufgeteilt auf zwei Gaben an Tag -3 und -2. Die

## 2. PATIENTEN UND METHODEN

autologe Stammzelltransplantation (TX) wurde 48 h nach der letzten Chemotherapie an Tag 0 durchgeführt (Abbildung 6). Zur Transplantation wurde das Stammzellpräparat in einem Kühlbehälter auf Station gebracht, am Patientenbett aufgetaut und über einen zentralvenösen Katheter infundiert. Die reinfundierte Stammzelldosis ( $CD34^+$ -Zellen/kg KG) wurde aus dem Quotienten der verabreichten absoluten  $CD34^+$ -Zellzahl und dem Körpergewicht (kg) des Patienten am Tag der Transplantation berechnet.

Am Vortag der autologen Stammzelltransplantation (Tag -1) wurde G-CSF einmalig – Filgrastim  $5 \mu\text{g}/\text{kg}$  KG oder Lenograstim  $150 \mu\text{g}/\text{m}^2$  KO – subkutan abends zur Durchführung des G-CSF-Tests (s. Kapitel 2.4) appliziert. Ab Tag +1 nach autologer Stammzelltransplantation wurde G-CSF in derselben Dosierung subkutan 1 x täglich abends bis zu einem Leukozytenanstieg  $> 10.000/\mu\text{l}$  oder Leukozytenwerten  $> 1.000/\mu\text{l}$  an drei aufeinanderfolgenden Tagen verabreicht. Als Infektionsprophylaxe erhielten die Patienten Cotrimoxazol  $960 \text{ mg p.o. 2 x}$  täglich von Tag -3 bis -1, Ciprofloxacin  $250 \text{ mg p.o. 2 x}$  täglich ab Tag 0, Aciclovir  $500 \text{ mg i.v. 2 x}$  täglich ab Tag -3, Amphotericin-B-Mundspüllösung  $4 \text{ x}$  täglich ab Tag -3 sowie eine desinfizierende Mundspüllösung  $6 \text{ x}$  täglich ab Tag -3. Abbildung 6 zeigt den zeitlichen Ablauf der Hochdosischemotherapie und autologen Stammzelltransplantation ab Beginn der Hochdosischemotherapie (Tag -3) in Tagen.



**Abbildung 6: Zeitlicher Verlauf der Hochdosischemotherapie (HDT) und autologen Stammzelltransplantation (TX) ab Beginn der Hochdosischemotherapie in Tagen.**

Die Hochdosischemotherapie (HDT) wird an Tag -3 und -2 verabreicht. An Tag -1 erfolgt einmalig die Gabe von G-CSF zur Durchführung des G-CSF-Tests, die G-CSF-Antwort wird an Tag 0 mit dem Blutbild bestimmt. Nach Transplantation wird G-CSF

## 2. PATIENTEN UND METHODEN

---

1 x täglich ab Tag 1 bis zu einem einmaligen Leukozytenwert  $> 10.000/\mu\text{l}$  bzw. Leukozytenwert  $> 1.000/\mu\text{l}$  an drei aufeinander folgenden Tagen verabreicht.

### 2.4 G-CSF-Antwort

Die G-CSF-Antwort ist ein G-CSF-induzierter Leukozytenpeak, dessen Messung im Blut 12–14 h nach G-CSF-Gabe erfolgt. Die G-CSF-Antwort wird durch eine einmalige Gabe von G-CSF nach Abschluss der Chemotherapie ausgelöst. Hierzu wird einmalig G-CSF subkutan abends – Filgrastim in einer Dosierung von  $5 \mu\text{g}/\text{kg KG}$  oder Lenograstim in einer Dosierung von  $150 \mu\text{g}/\text{m}^2 \text{KO}$  – verabreicht. Im Rahmen der Mobilisierungschemotherapie wird die G-CSF-Antwort mit der ersten geplanten G-CSF-Gabe an Tag 5 zur Stammzellmobilisierung untersucht. Für die G-CSF-Antwort im Rahmen der Hochdosischemotherapie wird zusätzlich zur Leukozytenstimulation ab Tag +1 G-CSF auch an Tag -1 verabreicht. Die G-CSF-Antwort selbst wird jeweils am der G-CSF-Gabe darauffolgenden Morgen mit dem Routineblutbild bestimmt – bei der Mobilisierung entsprechend an Tag 6, bei der Hochdosis an Tag 0 (s. Kapitel 2.2, Abbildung 5 und Kapitel 2.3, Abbildung 6) und entspricht dem absolut gemessenen Leukozytenwert. Der absolut gemessene Leukozytenwert am Tag der G-CSF-Gabe vor Untersuchung der G-CSF-Antwort wird als Leukozytenausgangswert oder Baseline bezeichnet.

### 2.5 Datenerhebung

Zur Datenerhebung wurden die stationären Akten und die Laborwerte der Patienten verwendet. Als elektronisches Klinikinformationssystem diente das Klinikinformationssystem ORBIS<sup>®</sup> der Firma Agfa HealthCare GmbH.

Für die Auswertung relevante Patienten- und Behandlungscharakteristika waren Geschlecht und Alter der Patienten, Subtyp, Durie-and-Salmon-Stadium, ISS-Stadium und Zyto-/Molekulargenetik des Multiplen Myeloms, Vortherapie durch Chemo- und Strahlentherapie sowie Myelom-relevante Laborparameter wie Hämoglobin, Albumin, Creatinin, Serum-Calcium und  $\beta_2$ -Mikroglobulin bei Aufnahme.

## 2. PATIENTEN UND METHODEN

---

Die Mobilisierungstherapie ist eine nichtmyeloablative Chemotherapie, die durch ihren myelosuppressiven Effekt in unterschiedlichem Ausmaß zur Unterdrückung der Hämatopoese führt. Häufig kommt es zu einer Leukopenie mit Leukozytenwerten  $< 1.000/\mu\text{l}$  sowie zu einer wenige Tage dauernden Phase kritischer Neutropenie (Neutrophile  $< 500/\mu\text{l}$ ). Im Rahmen der Myelosuppression kann es aber nicht nur zur Granulozytopenie, sondern auch zur Entwicklung einer moderaten ( $< 50.000/\mu\text{l}$ ) oder kritischen Thrombozytopenie ( $< 20.000/\mu\text{l}$ ) mit dem Risiko von Blutungen kommen. Zur Beurteilung des Chemotherapie-bedingten Myelosuppression wurden daher die Tage kritischer Leukopenie  $< 1.000/\mu\text{l}$ , kritischer Neutropenie  $< 500/\mu\text{l}$ , moderater Thrombozytopenie  $< 50.000/\mu\text{l}$ , kritischer Thrombozytopenie  $< 20.000/\mu\text{l}$  sowie die Anzahl der transfundierten Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentrate erhoben. Weiter wurden die Leukozytenwerte ab dem Tag der Aufnahme bis Tag 14 der Mobilisierungstherapie erfasst. Für die Beurteilung der G-CSF-Antwort wurde die zeitlich korrekte Untersuchung der G-CSF-Antwort überprüft. Als Parameter zur Beurteilung der Stammzellmobilisierung wurden das Mobilisierungsregime, die Dauer und Anzahl der G-CSF-Gaben, die Anzahl der Stammzellapheresen und das CD34<sup>+</sup>-Sammelergebnis/kg KG erfasst.

Zur Beurteilung des neutropenen Infektionsrisikos nach der Mobilisierungstherapie wurden das Auftreten von Fieber und die Tage mit Fieber  $\geq 38,0\text{ }^\circ\text{C}$ , die Tage febriler Neutropenie, das Auftreten neutropener Infektionen und die Tage therapeutischer intravenöser Antibiotika erhoben. Hinsichtlich der dokumentierten Infektionen wurde zwischen neutropenen Infektionen und Infektionen außerhalb der Neutropenie unterschieden. Die Klassifikation der Infektionen erfolgte analog zu den Arbeiten von Straka et al. 2011 und 2014 in klinisch und mikrobiologisch dokumentierte Infektionen sowie „fever of unknown origin“ (FUO) (From the Immunocompromised Host Society, 1990). Zusätzlich wurde wie in den Arbeiten von Straka et al. 2011 und 2014 für die Gesamtinfektionsrate ein zusammengesetzter Endpunkt aus dokumentierten Infektionen und FUO gewählt.

Zuletzt wurden die G-CSF-Antworten von Mobilisierung, 1. und 2. Hochdosis erfasst und miteinander verglichen, um potentielle Veränderungen der G-CSF-Antwort im Laufe der verschiedenen Therapien zu untersuchen.

### 2.6 Statistik

Nach ausführlicher Besprechung des Datensatzes und Festlegung der entsprechenden Tests mit Herrn Dr. Axel Hinke von der Firma WiSP erfolgte die statistische Auswertung durch die Firma WiSP (Wissenschaftlicher Service Pharma GmbH), Karl-Benz-Str. 1, in 40764 Langenfeld mittels der Statistikprogramme s-plus und ncss. Nach Erstellung der Statistik wurden die Ergebnisse mit Herrn Dr. Hinke diskutiert und weitere Fragestellungen erörtert und bearbeitet.

Um die prädiktive Aussagekraft der G-CSF-Antwort zu untersuchen, wurde das Gesamtkollektiv entsprechend des Medians der G-CSF-Antwort in zwei Gruppen (Hoch- und Niedrigrisiko) geteilt und statistisch miteinander verglichen. Die deskriptive Statistik wurde anhand von Mittelwerten, Standardabweichung, Medianen, Quartilen, Minima und Maxima präsentiert und graphisch in Boxplotdiagrammen dargestellt. Die entsprechenden Gruppenvergleiche erfolgten mittels Wilcoxon-Test (*Wilcoxon test, exact* bzw. *Wilcoxon signed test*). Gruppenvergleiche von absoluten und relativen Häufigkeiten untersuchter Parameter wurden mit dem *Fisher's exact test* untersucht. Relative Häufigkeiten wurden graphisch mittels Balkendiagrammen dargestellt. Zum Vergleich des Gesamtüberlebens zwischen den Risikogruppen wurde der *Logrank test* angewendet. Die graphische Darstellung erfolgte mittels *Kaplan-Meier*. Prognostische Faktoren für die G-CSF-Antwort wurden mittels *Fisher's exact test* und *Wilcoxon test, exact* untersucht. Um einen Zusammenhang zwischen der G-CSF-Antwort der Mobilisierung und der Hochdosistherapie zu untersuchen, wurden lineare Regressions- und Korrelationsanalysen durchgeführt. Die Korrelationsanalysen wurden aufgrund normalverteilter Werte mit dem Korrelationskoeffizienten nach *Pearson* berechnet. Alle Tests wurden zweiseitig mit einem Signifikanzniveau von  $p = 0,05$  durchgeführt.

## 2. PATIENTEN UND METHODEN

---

Die Diagramme mit den Leukozytenverläufen sowie die Kaplan-Meier-Kurven wurden von der Firma WiSP erstellt. Die Boxplot-, Balkendiagramme und Korrelationsanalysen wurden meinerseits über das Graphpadprism erstellt.

### 3. ERGEBNISSE

#### 3.1 Patientencharakteristika

Bei 45 Patienten mit behandlungsbedürftigem Multiplem Myelom wurde die G-CSF-Antwort im Rahmen der Mobilisierungstherapie untersucht. In Tabelle 3 sind die Patienten- und Behandlungscharakteristika des untersuchten Kollektivs dargestellt. Das Alter des Patientenkollektivs lag im Median bei 63 Jahren (Bereich 31–75). 56 % der Patienten waren männlich, 44 % der Patienten weiblich. Den häufigsten Subtyp stellten die IgG-Myelome, gefolgt von den IgA- und Leichtkettenmyelomen, 2 % der Myelome waren asekretorisch. Ein Stadium II oder III nach Durie und Salmon lag bei 91 % der Patienten, ein Stadium II oder III nach ISS bei einem Drittel der Patienten vor. Zytogenetische Untersuchungen waren bei zwei Drittel der Patienten durchgeführt worden. In knapp der Hälfte (48 %) der untersuchten Patienten konnten chromosomale Aberrationen nachgewiesen werden. 98 % der Patienten waren chemotherapeutisch vor der Mobilisierung vortherapiert mit im Median 3 Chemotherapiezyklen (Bereich 0–14). Mehr als die Hälfte (56 %) des untersuchten Patientenkollektivs war bereits mit neuen Substanzen vorbehandelt worden. Eine Radiatio war bei 13 % der Patienten durchgeführt worden.

**Tabelle 3: Patienten- und Behandlungscharakteristika.**

<b>Charakteristika</b>	
<b>Patienten, n</b>	45
<b>Geschlecht, n (%)</b>	
m/w	25 (56 %) / 20 (44 %)
<b>Alter, Jahre</b>	
Median (Bereich)	63 (31–75)
<b>Subtyp</b>	
IgG	29 (64 %)
IgA	11 (24 %)
κ/λ	4 (9 %)
asekretorisch	1 (2 %)

### 3. ERGEBNISSE

---

<b>Stadium nach Durie und Salmon</b>	
I	4 (9 %)
II	5 (11 %)
III	36 (80 %)
A/B	39 (87 %) / 6 (13 %)
<b>ISS</b>	
I	30 (67 %)
II	9 (20 %)
III	6 (13 %)
<b>Hämoglobin, g/dl</b>	
Median (Bereich)	12 (8,8–15,2)
<b>Albumin, g/l</b>	
Median (Bereich)	38,9 (19,3–48,9)
<b>Creatinin, mg/dl</b>	
Median (Bereich)	1,0 (0,6–2,4)
<b>Serum-Calcium, mval/l</b>	
Median (Bereich)	4,7 (3,6–5,8)
<b><math>\beta_2</math>-Mikroglobulin, mg/l</b>	
Median (Bereich)	2,4 (1,2–11,4)
<b>Zytogenetik, n</b>	
durchgeführt	31 (69 %)
fehlend	14 (31 %)
Aberration	25 (81 %)
t(4;14)	3 (10 %)
t(14;16)	0 (0 %)
t(11;14)	3 (10 %)
13q14-Deletion	13 (42 %)
TP53-Deletion	5 (16 %)
<b>Vorangegangene Chemotherapie, n (%)</b>	
ja/nein	44 (98 %) / 1 (2 %)
<b>Vorangegangene Induktionszyklen, n</b>	
Median (Bereich)	3 (0–14)
<b>Zyklen Alkylanzien, n</b>	
Median (Bereich)	2 (0–7)
<b>Neue Substanzen<sup>1)</sup>, n (%)</b>	
ja/nein	25 (56 %) / 20 (44 %)
<b>Vorangegangene Radiatio, n (%)</b>	
ja/nein	6 (13 %) / 39 (87 %)

---

### 3. ERGEBNISSE

---

Hochdosisregime 1./2. HDT, n	45 / 35
MEL140	33 (73 %) / 27 (77 %)
MEL200	12 (27 %) / 8 (23 %)

---

<sup>\*)</sup> Thalidomid/Bortezomib/Lenalidomid

### 3.2 Mobilisierung

#### 3.2.1 Mobilisierungstherapie und Stammzellausbeute

Die Stammzellmobilisierung erfolgte bei allen Patienten durch eine Kombination aus Mobilisierungstherapie und Leukozytenstimulation mit G-CSF ab Tag 5 subkutan 1 x täglich abends. 71 % der Patienten erhielten eine Mobilisierung mit CE (Cyclophosphamid 1.250 mg/m<sup>2</sup> Tag 1–2, Etoposid 100 mg/m<sup>2</sup> Tag 1–3), 18 % mit IEV (Ifosfamid 2.500 mg/m<sup>2</sup> Tag 1–3, Epirubicin 100 mg/m<sup>2</sup> Tag 1, Etoposid 150 mg/m<sup>2</sup> Tag 1–3) und 11 % mit Cyclophosphamid mono (Cyclophosphamid 1.500 mg/m<sup>2</sup> Tag 1–2). Als G-CSF wurde 4 % der Patienten Filgrastim 5 µg/kg KG und 96 % der Patienten Lenograstim 150 µg/m<sup>2</sup> KG verabreicht. Die Mehrheit der Patienten (68 %) benötigte lediglich eine Stammzellapherese, um das Sammlungsziel von 4,0 x 10<sup>6</sup> CD34<sup>+</sup>-Zellen/kg KG zu erreichen, 30 % der Patienten benötigten zwei Apheresen und 2 % drei Apheresen (Tabelle 4). Ein Patient wurde aufgrund eines unzureichenden CD34<sup>+</sup>-Anstiegs im peripheren Blut nicht zur Stammzellapherese zugelassen. Dieser wurde im Verlauf ein zweites Mal mit dem CE-Regime plus G-CSF mobilisiert, wodurch eine ausreichende Stammzellzahl für die Durchführung einer Hochdosischemotherapie gesammelt werden konnte. Im Gesamtkollektiv wurden im Median 10,4 x 10<sup>6</sup> CD34<sup>+</sup>-Zellen/kg KG (Bereich 2,2–47,7 x 10<sup>6</sup>) gesammelt (Tabelle 4).

### 3. ERGEBNISSE

**Tabelle 4: Stammzellmobilisierung und -ausbeute.**

Mobilisierung	Gesamt (n = 44) <sup>*)</sup>
<b>Mobilisierungsregime</b>	
IEV	8 (18 %)
CE	32 (71 %)
C	5 (11 %)
<b>Anzahl der Stammzellapheresen, n</b>	
1	30 (68 %)
2	13 (30 %)
3	1 (2 %)
<b>CD34<sup>+</sup>-positive Zellen, x 10<sup>6</sup>/kg KG</b>	
Mittelwert ± SD	14,3 ± 10,1
Median	10,4
Quartile	7,7–17,1
Bereich	2,2–47,7

IEV = Ifosfamid, Epirubicin, Etoposid; CE = Cyclophosphamid, Etoposid; C = Cyclophosphamid.

\*) Ein Patient wurde aufgrund eines unzureichenden CD34<sup>+</sup>-Anstiegs im peripheren Blut nicht für die Stammzellapherese zugelassen.

#### 3.2.2 G-CSF-Antwort und Risikogruppenbildung

Die G-CSF-Antwort wurde im Anschluss an die Mobilisierungstherapie mit der ersten abendlichen Gabe von G-CSF subkutan an Tag 5 untersucht (s. Kapitel 2.2 und 2.4). Der Baseline-Wert (Leukozytenausgangswert an Tag 5 vor G-CSF-Gabe) lag im Median bei 3.830 Leukozyten/ $\mu$ l (Bereich 1.090–12.100). Die G-CSF-Antwort (Leukozytenanstieg 12–14 h nach Gabe von G-CSF) wurde an Tag 6 im Rahmen der routinemäßigen morgendlichen Blutbildkontrolle gemessen. Die G-CSF-Antwort entsprach der gemessenen absoluten Leukozytenzahl und lag im Median bei 10.600 Leukozyten/ $\mu$ l (Bereich 2.000–38.440) (Tabelle 5).

**Tabelle 5: G-CSF-Antwort.**

Leukozyten/ $\mu$ l	Baseline (Tag 5)	G-CSF-Antwort (Tag 6)
Mittelwert ± SD	4.105,1 ± 2.150,5	12.542,4 ± 6.851,7
Median	3.830	10.600
Quartile	2.780–4.930	7.550–15.240
Bereich	1.090–12.100	2.000–38.440

Zur Beurteilung der prädiktiven Aussagekraft der G-CSF-Antwort in der Mobilisierungstherapie wurde das Patientenkollektiv anschließend anhand des Medians der G-CSF-Antwort (10.600 Leukozyten/ $\mu$ l) in zwei Risikogruppen geteilt, die statistisch miteinander verglichen wurden. Im Folgenden wurde die Gruppe mit G-CSF-Antwort  $< 10.600$  Leukozyten/ $\mu$ l immer als „Hochrisiko“-Gruppe (geringere Leukozytenmobilisierung nach G-CSF) und die Gruppe mit G-CSF-Antwort  $\geq 10.600$  Leukozyten/ $\mu$ l immer als „Niedrigrisiko“-Gruppe (stärkere Leukozytenmobilisierung) bezeichnet.

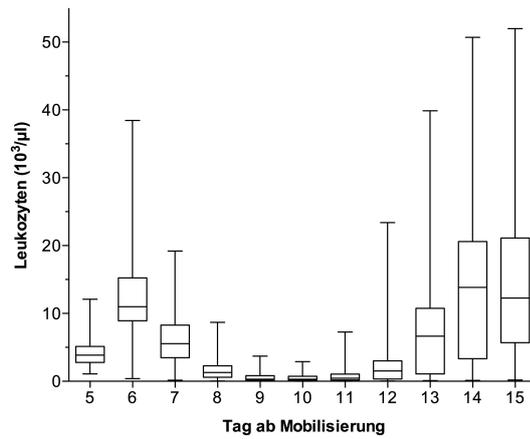
#### **3.2.3 Leukozytenverlauf nach Chemotherapie**

Abbildung 7 A und Tabelle 6 zeigen den Leukozytenverlauf des Gesamtkollektivs von Tag 5 bis Tag 15 ab Beginn der Mobilisierungstherapie (= Tag 1). Tag 5 zeigt die Leukozytenausgangswerte (Baselines) vor Untersuchung der G-CSF-Antwort. Tag 6 zeigt den durch einmalige Gabe von G-CSF induzierten Leukozytenpeak (G-CSF-Antwort) gefolgt von fallenden Leukozytenwerten ab Tag 7 aufgrund chemotherapieinduzierter Myelosuppression. Im Anschluss zeigt sich ein circa 3-tägiger Nadir kritischer Leukopenie und Neutropenie mit anschließender Regeneration der Granulopoese und überschießendem Leukozytenanstieg ab Tag 12.

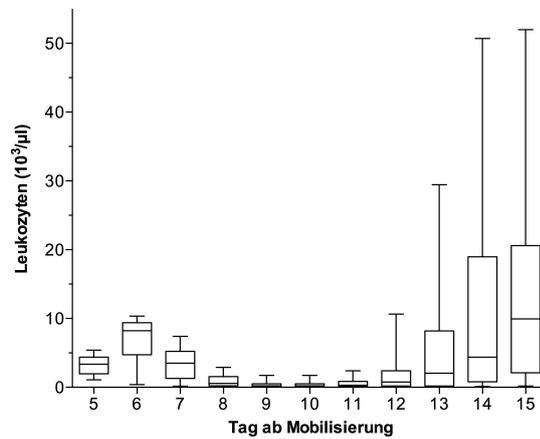
In Abbildung 7 B und Tabelle 7 ist der Leukozytenverlauf der Hochrisiko-Gruppe, in Abbildung 7 C und Tabelle 8 der Leukozytenverlauf der Niedrigrisiko-Gruppe jeweils von Tag 5 bis Tag 15 ab Mobilisierungsbeginn dargestellt. Betrachtet man die Leukozytenausgangswerte (Baselines), so zeigten sich in der Niedrigrisiko-Gruppe hochsignifikant höhere Ausgangswerte als in der Hochrisiko-Gruppe ( $p = 0,0062$ , *Wilcoxon exact, test*). In der Niedrigrisiko-Gruppe lag der Ausgangswert im Median bei 4.100 Leukozyten/ $\mu$ l (Bereich 1.700–12.100), in der Hochrisiko-Gruppe bei 3.250 Leukozyten/ $\mu$ l (Bereich 1.090–5.500). Insgesamt zeigte sich in der Niedrigrisiko-Gruppe eine deutlich größere Schwankungsbreite im Leukozytenverlauf verglichen zur Hochrisiko-Gruppe. Weiter bestand in der Niedrigrisiko-Gruppe sowohl eine später einsetzende (im Median Tag 9 versus Tag 8) als auch insgesamt kürzere Phase kritischer Neutropenie (s. Kapitel 3.3.1).

### 3. ERGEBNISSE

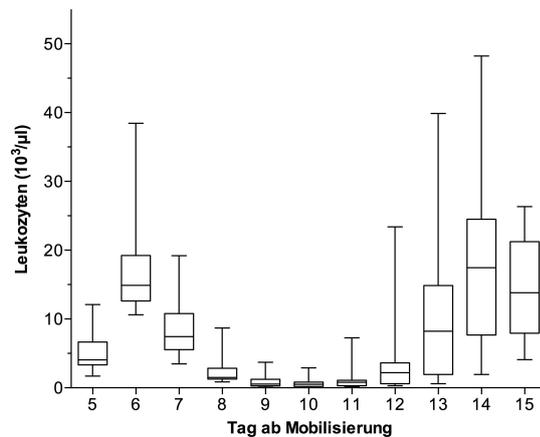
**A**



**B**



**C**



**Abbildung 7: Leukozytenverlauf des Gesamtkollektivs (A), der Hoch- (B) und Niedrigrisiko-Gruppe (C) von Tag 5–15 ab Mobilisierung (Tag 5: Baseline, Tag 6: G-CSF-Antwort).**

### 3. ERGEBNISSE

**Tabelle 6: Leukozyten ( $10^3/\mu\text{l}$ ) von Tag 5–15 ab Mobilisierung.**

Leukozyten <sup>*)</sup>	Tag	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
n		40	43	43	44	45	45	45	44	45	44	41
Minimum		1,1	0,4	0,2	0	0	0	0	0	0,1	0,1	0,2
1. Quartil		2,8	9,1	3,5	0,6	0,2	0,2	0,2	0,3	1,2	3,7	5,9
Median		3,9	11 <sup>**) </sup>	5,6	1,3	0,3	0,3	0,4	1,5	6,6	13,8	12,3
3. Quartil		5	15,1	7,8	2,2	0,8	0,7	1	3	10,2	20,6	20,9
Maximum		12,1	38,4	19,2	8,7	3,7	2,9	7,3	23,4	39,9	50,7	52

<sup>\*)</sup> in  $10^3/\mu\text{l}$

<sup>\*\*)</sup>  nicht mit Median der G-CSF-Antwort übereinstimmend, da bei 5 Patienten der G-CSF-Test nicht an Tag 5 durchgeführt wurde

**Tabelle 7: Leukozyten ( $10^3/\mu\text{l}$ ) der Hochrisiko-Gruppe von Tag 5–15 ab Mobilisierung.**

Leukozyten <sup>*)</sup>	Tag	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
n		18	20	20	21	22	22	22	21	22	21	21
Minimum		1,1	0,4	0,2	0	0	0	0	0	0,1	0,1	0,2
1. Quartil		2	5	1,4	0,2	0,1	0,1	0,1	0,2	0,2	0,8	2,2
Median		3,4	8,2	3,5	0,6	0,2	0,2	0,3	0,8	2,1	4,4	9,9
3. Quartil		4,2	9,4	4,8	1,3	0,4	0,4	0,7	2,2	7,8	18,1	17,2
Maximum		5,4	10,4	7,4	2,9	1,7	1,7	2,4	10,6	29,4	50,7	52

<sup>\*)</sup> in  $10^3/\mu\text{l}$

**Tabelle 8: Leukozyten ( $10^3/\mu\text{l}$ ) der Niedrigrisiko-Gruppe von Tag 5–15 ab Mobilisierung.**

Leukozyten <sup>*)</sup>	Tag	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
n		22	23	23	23	23	23	23	23	23	23	20
Minimum		1,7	10,6	3,5	0,9	0,1	0,1	0,1	0,3	0,6	2	4,1
1. Quartil		3,4	13	5,8	1,3	0,3	0,3	0,4	0,6	2,8	8,2	8
Median		4	14,9	7,4	1,5	0,6	0,5	0,8	2,2	8,2	17,4	13,8
3. Quartil		6,3	19,2	10,5	2,8	1,1	0,8	1,1	3,4	14,4	22,6	21
Maximum		12,1	38,4	19,2	8,7	3,7	2,9	7,3	23,4	39,9	48,2	26,3

<sup>\*)</sup> in  $10^3/\mu\text{l}$

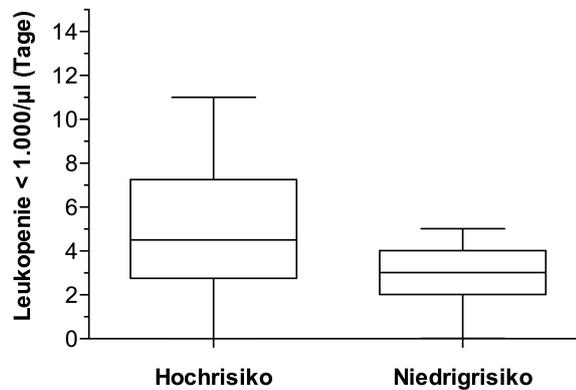
### 3.3 Prädiktive Aussagekraft der G-CSF-Antwort

#### 3.3.1 Myelosuppression

Eine Phase kritischer Leukopenie ( $< 1.000/\mu\text{l}$ ) entwickelte sich bei 86 % der Patienten nach der Mobilisierungschemotherapie. Im Gesamtkollektiv betrug

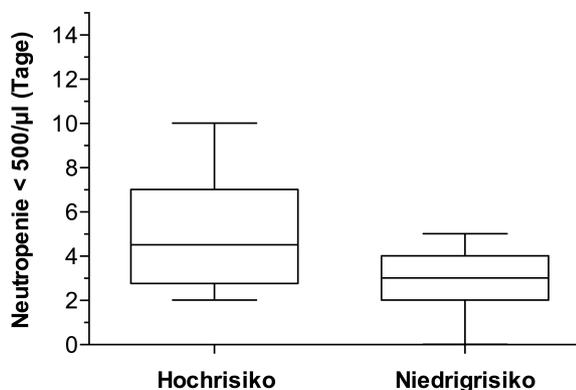
### 3. ERGEBNISSE

die Dauer kritischer Leukopenie im Median 3 Tage (Bereich 0–11). In der Hochrisiko-Gruppe kam es im Median zu 4,5 Tagen (Bereich 0–11), in der Niedrigrisiko-Gruppe zu 3 Tagen kritischer Leukopenie (Bereich 0–5). Dieser Unterschied war statistisch signifikant ( $p = 0,013$ ) (Abbildung 8, Tabelle 9).



**Abbildung 8: Dauer kritischer Leukopenie < 1.000/µl in Tagen in Abhängigkeit von der G-CSF-Antwort (Hoch-/Niedrigrisiko).**

Eine Phase kritischer Neutropenie (< 500/µl) trat bei 96 % der Patienten nach der Mobilisierung auf. Die Dauer kritischer Neutropenie lag im Median bei 4 Tagen (Bereich 2–10). In der Hochrisiko-Gruppe zeigte sich mit im Median 4,5 Tagen (Bereich 2–10) eine signifikant längere Dauer kritischer Neutropenie als in der Niedrigrisiko-Gruppe mit im Median 3 Tagen (Bereich 0–5) ( $p = 0,0086$ ) (Abbildung 9, Tabelle 9). Die Regeneration der Granulopoese (Neutrophile > 500/µl) erfolgte in der Hochrisiko-Gruppe im Median an Tag 13 (Bereich 11–18) und damit einen Tag später als in der Niedrigrisiko-Gruppe mit Tag 12 (Bereich 10–14) (Tabelle 9).

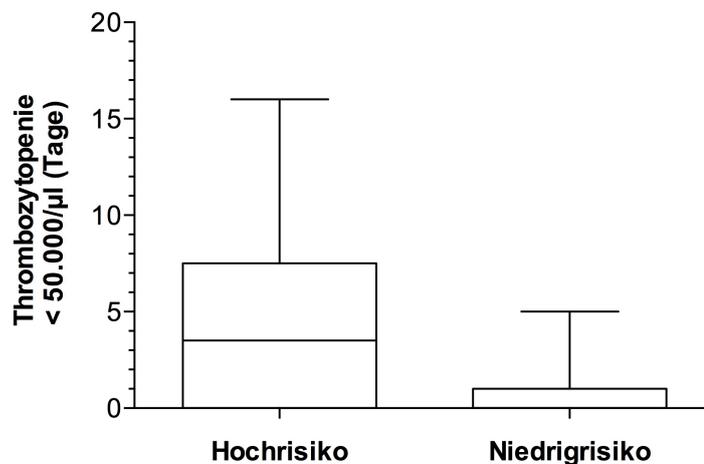


**Abbildung 9: Dauer kritischer Neutropenie < 500/µl in Tagen in Abhängigkeit von der G-CSF-Antwort (Hoch-/Niedrigrisiko).**

### 3. ERGEBNISSE

Moderat erniedrigte Thrombozytenwerte  $< 50.000/\mu\text{l}$  waren in der Hochrisiko-Gruppe mit im Median 3,5 Tagen (Bereich 0–16) signifikant häufiger zu finden als in der Niedrigrisiko-Gruppe mit im Median 0 Tagen (Bereich 0–5) ( $p = 0,0042$ ) (Abbildung 10 A, Tabelle 9). Kritisch erniedrigte Thrombozytenwerte  $< 20.000/\mu\text{l}$  hingegen waren nur in der Hochrisiko-Gruppe (27 %) mit im Median 0 Tagen (Bereich 0–8) nachweisbar (Abbildung 10 B, Tabelle 9). Statistisch war auch dieser Unterschied signifikant ( $p = 0,0092$ ).

**A**



**B**

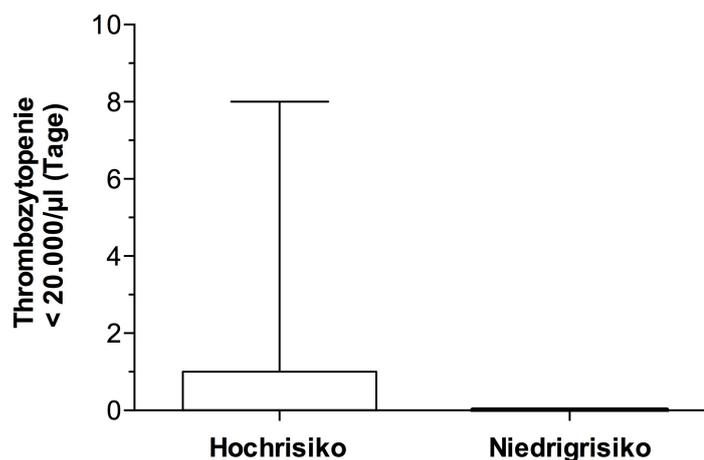


Abbildung 10: Moderate Thrombozytopenie  $< 50.000/\mu\text{l}$  (A) und kritische Thrombozytopenie  $< 20.000/\mu\text{l}$  (B) in Tagen in Abhängigkeit von der G-CSF-Antwort (Hoch-/Niedrigrisiko).

### 3. ERGEBNISSE

**Tabelle 9: Kritische Leukopenie (< 1.000/ $\mu$ l), kritische Neutropenie (< 500/ $\mu$ l), moderate (< 50.000/ $\mu$ l) und kritische Thrombopenie (< 20.000/ $\mu$ l) in Abhängigkeit von der G-CSF-Antwort (Hoch-/Niedrigrisiko).**

	Hochrisiko (n = 22)	Niedrigrisiko (n = 23)	Gesamt (n = 45)	p
<b>Leukopenie &lt; 1.000/<math>\mu</math>l, Tage</b>				0,013 <sup>1)</sup>
Mittelwert $\pm$ SD	4,9 $\pm$ 3,2	2,7 $\pm$ 1,6	3,7 $\pm$ 2,7	
Median	4,5	3	3	
Quartile	3–7	2–4	2–5	
Bereich	0–11	0–5	0–11	
> 0 Tage (%)	19 (86 %)	19 (83 %)	38 (84 %)	
<b>Neutropenie &lt; 500/<math>\mu</math>l, Tage</b>				0,0086 <sup>1)</sup>
Mittelwert $\pm$ SD	5 $\pm$ 2,5	3 $\pm$ 1,2	3,9 $\pm$ 2,2	
Median	4,5	3	4	
Quartile	3–6,8	2,5–4	3–5	
Bereich	2–10	0–5	0–10	
> 0 Tage (%)	22 (100 %)	21 (91 %)	43 (96 %)	
<b>Thrombopenie &lt; 50.000/<math>\mu</math>l, Tage</b>				0,0042 <sup>1)</sup>
Mittelwert $\pm$ SD	4,4 $\pm$ 4,9	0,8 $\pm$ 1,5	2,5 $\pm$ 4	
Median	3,5	0	0	
Quartile	0–7	0–1	0–4	
Bereich	0–16	0–5	0–16	
> 0 Tage (%)	14 (64 %)	7 (30 %)	21 (47 %)	
<b>Thrombopenie &lt; 20.000/<math>\mu</math>l, Tage</b>				0,0092 <sup>1)</sup>
Mittelwert $\pm$ SD	0,9 $\pm$ 2	0 $\pm$ 0	0,4 $\pm$ 1,5	
Median	0	0	0	
Quartile	0–0,8	0–0	0–0	
Bereich	0–8	0–0	0–8	
> 0 Tage (%)	6 (27 %)	0 (0 %)	6 (13 %)	

<sup>1)</sup> Wilcoxon exact, test

#### 3.3.2 Fieber und Infektionen

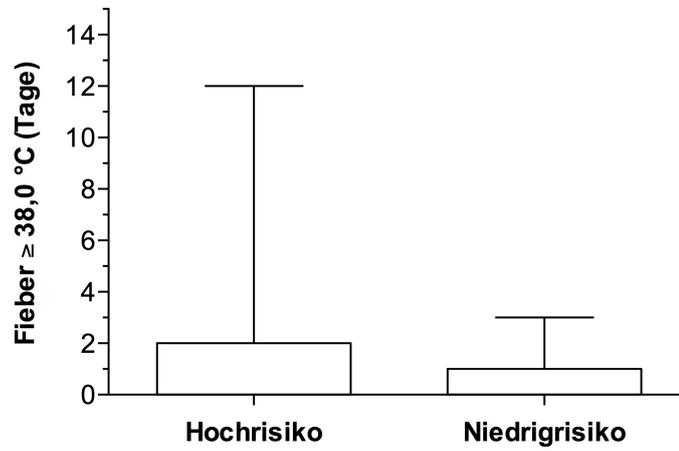
Nach der Chemotherapie entwickelten 16 Patienten (36 %) Fieber  $\geq$  38,0 °C, 13 Patienten (29 %) entwickelten Fieber in der Phase kritischer Neutropenie (febrile Neutropenie). In der Hochrisiko-Gruppe kam es häufiger zu Fieber (41 % versus 30 %) und febriler Neutropenie (41 % versus 17 %) als in der Niedrigrisiko-Gruppe (Tabelle 10). Für die Dauer febriler Neutropenie war der Unterschied statistisch signifikant ( $p = 0,05$ ) (Abbildung 11 B, Tabelle 10).

### 3. ERGEBNISSE

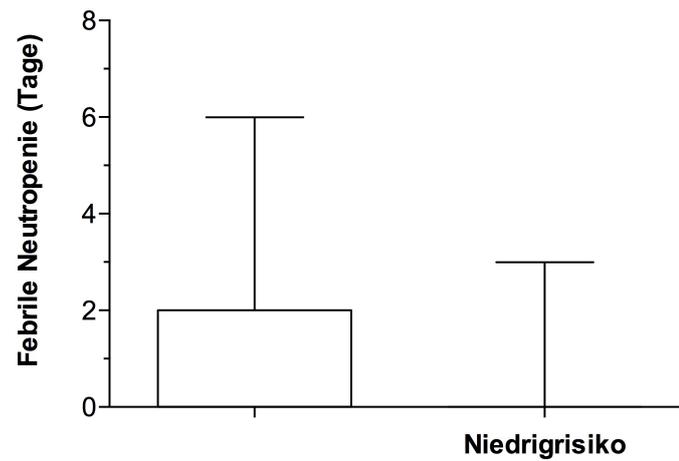
---

Für die Anzahl der Tage mit Fieber war der numerisch vorhandene Unterschied nicht signifikant ( $p = 0,30$ ) (Abbildung 11 A, Tabelle 10).

**A**



**B**



**Abbildung 11: Fieber (A) und febrile Neutropenie (B) in Tagen in Abhängigkeit von der G-CSF-Antwort (Hoch-/Niedrigisiko).**

### 3. ERGEBNISSE

**Tabelle 10: Fieber  $\geq 38,0$  °C und febrile Neutropenie in Tagen in Abhängigkeit von der G-CSF-Antwort (Hoch-/Niedrigrisiko).**

	Hochrisiko (n = 22)	Niedrigrisiko (n = 23)	Gesamt (n = 45)	p
<b>Fieber, Tage</b>				0,30 <sup>1)</sup>
Mittelwert $\pm$ SD	1,5 $\pm$ 2,8	0,5 $\pm$ 0,9	1 $\pm$ 2,1	
Median	0	0	0	
Quartile	0–2	0–1	0–1	
Bereich	0–12	0–3	0–12	
Inzidenz, n (%)	9 (41 %)	7 (30 %)	16 (36 %)	
<b>Febrile Neutropenie, Tage</b>				0,05 <sup>1)</sup>
Mittelwert $\pm$ SD	1,1 $\pm$ 1,7	0,3 $\pm$ 0,7	0,7 $\pm$ 1,3	
Median	0	0	0	
Quartile	0–2	0–0	0–1	
Bereich	0–6	0–3	0–6	
Inzidenz, n (%)	9 (41 %)	4 (17 %)	13 (29 %)	

<sup>1)</sup> Wilcoxon exact test

Insgesamt entwickelten 16 Patienten (36 %) mindestens eine infektiöse Episode während der Phase chemotherapie-induzierter Neutropenie. Klinisch dokumentierte Infektionen konnten bei 11 Patienten (24 %), mikrobiologisch dokumentierte Infektionen bei 2 Patienten (4 %) und FUO bei 5 Patienten (11 %) nachgewiesen werden. Hochrisiko-Patienten entwickelten mehr als doppelt so häufig neutropene Infektionen als Niedrigrisiko-Patienten (50 % versus 22 %) ( $p = 0,065$ ). In der Hochrisiko-Gruppe zeigte sich sowohl eine höhere Inzidenz an klinisch/mikrobiologisch dokumentierten Infektionen (32 % versus 17 %,  $p = 0,31$ ) als auch an FUO (18 % versus 4 %,  $p = 0,19$ ). Statistisch waren diese Unterschiede jedoch aufgrund der begrenzten Fallzahl nicht signifikant (Abbildung 12, Tabelle 11). Eine Aufschlüsselung der dokumentierten Infektionen im Gesamtkollektiv zeigte eine MRSA-Bakteriämie (2 %), eine bakterielle Pneumonie DD Pilzpneumonie (2 %), eine Bronchitis (2 %), eine Tonsillitis (2 %) sowie drei Weichteilinfektionen (7 %). Vier Patienten entwickelten eine mit Fieber einhergehende antibiotikabedürftige Mucositis (9 %), zwei davon begleitet von einer Soormucositis, eine von einer Herpesstomatitis. Die dritte Patientin mit Schleimhautmykose entwickelte eine vaginale Candidose. Die jeweilige

### 3. ERGEBNISSE

Verteilung von Fieber und Infektionen auf die G-CSF-Subgruppen ist in Tabelle 11 dargestellt.

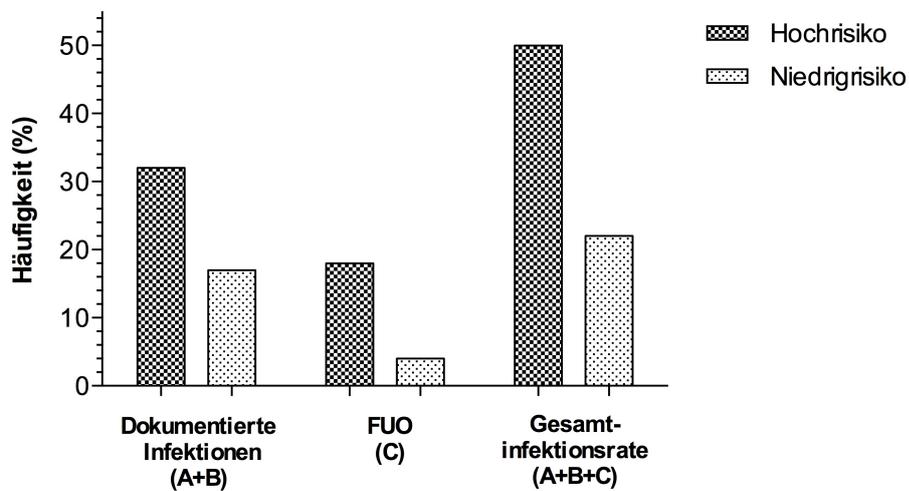


Abbildung 12: Klinisch (A) und mikrobiologisch (B) dokumentierte Infektionen, FUO (C) und Gesamtinfektionsrate (A+B+C) in Abhängigkeit von der G-CSF-Antwort (Hoch-/Niedrigrisiko).

Tabelle 11: Fieber (n) und dokumentierte Infektionen (n) in Abhängigkeit von der G-CSF-Antwort (Hoch-/Niedrigrisiko).

	Hochrisiko (n = 22)	Niedrigrisiko (n = 23)	Gesamt (n = 45)	p
<b>Dokumentierte Infektionen<sup>*)</sup>, n (%)</b>				
Bakteriämie	1 (5 %)	0 (0 %)	1 (2 %)	
Pneumonie	1 (5 %)	0 (0 %)	1 (2 %)	
Bronchitis	1 (5 %)	0 (0 %)	1 (2 %)	
Tonsillitis	1 (5 %)	0 (0 %)	1 (2 %)	
Mucositis	2 (9 %)	2 (9 %)	4 (9 %)	
Weichteilinfektionen	1 (5 %)	2 (9 %)	3 (7 %)	
Pilzinfektionen	3 (14 %)	0 (0 %)	3 (7 %)	
Virale Infektion	1 (5 %)	0 (0 %)	1 (2 %)	
<b>Infektionen, n (%)</b>				
Klinisch, dokumentiert (A)	7 (32 %)	4 (17 %)	11 (24 %)	
Mikrobiologisch, dokumentiert (B)	2 (9 %)	0 (0 %)	2 (4 %)	
Dokumentiert (A+B) <sup>*)</sup>	7 (32 %)	4 (17 %)	11 (24 %)	0,31 <sup>1)</sup>
FUO (C) <sup>**)</sup>	4 (18 %)	1 (4 %)	5 (11 %)	0,19 <sup>1)</sup>
<b>Gesamtinfektionsrate (A+B+C), n (%)</b>	<b>11 (50 %)</b>	<b>5 (22 %)</b>	<b>16 (36 %)</b>	<b>0,065<sup>1)</sup></b>

<sup>\*)</sup> klinisch und/oder mikrobiologisch

<sup>\*\*)</sup> fever of unknown origin in der Neutropenie

<sup>1)</sup> Fisher's exact test

### 3.3.3 Antibiotikatherapie

Insgesamt wurde bei 40 % der Patienten eine i.v.-Antibiotikatherapie durchgeführt. In der Niedrigrisiko-Gruppe benötigte circa ein Drittel (30 %) der Patienten, in der Hochrisiko-Gruppe die Hälfte (50 %) der Patienten eine i.v.-Antibiotikatherapie. Hochrisiko-Patienten erhielten im Median 2 Tage (Bereich 0–23), Niedrigrisiko-Patienten im Median 0 Tage (Bereich 0–11) therapeutisch i.v.-Antibiotika (Abbildung 13, Tabelle 12). Dieser Unterschied zwischen beiden Gruppen entspricht einem Trend, war aufgrund der Größe des Patientenkollektivs jedoch statistisch noch nicht signifikant ( $p = 0,070$ ).

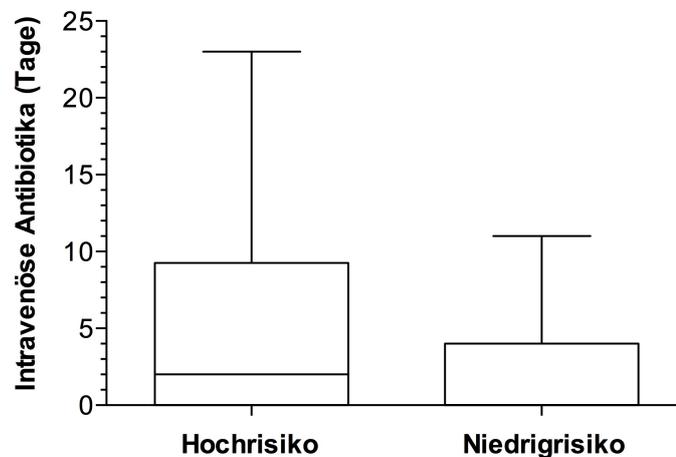


Abbildung 13: Dauer intravenöser Antibiotikatherapie in Tagen in Abhängigkeit von der G-CSF-Antwort (Hoch-/Niedrigrisiko).

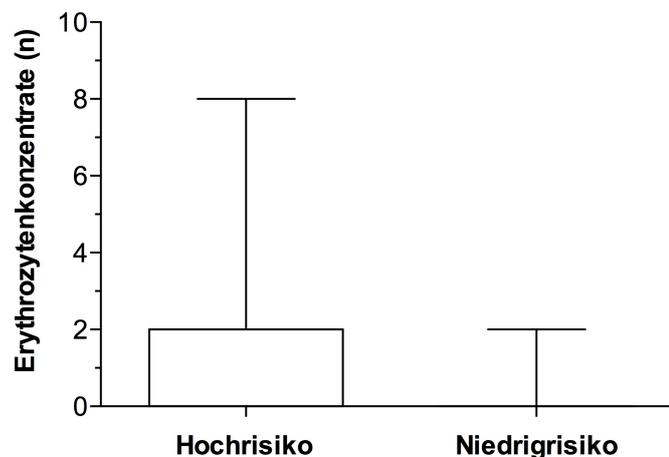
Tabelle 12: Dauer intravenöser Antibiotikatherapie in Tagen in Abhängigkeit von der G-CSF-Antwort (Hoch-/Niedrigrisiko).

	Hochrisiko (n = 22)	Niedrigrisiko (n = 23)	Gesamt (n = 45)	p
<b>Dauer intravenöser Antibiotikatherapie, Tage</b>				0,070 <sup>1)</sup>
Mittelwert ± SD	5,1 ± 6,3	1,9 ± 3,2	3,4 ± 5,2	
Median	2	0	0	
Quartile	0–9	0–3,5	0–7	
Bereich	0–23	0–11	0–23	
<b>Intravenöse Antibiotikatherapie, n (%)</b>	11 (50 %)	7 (30 %)	18 (40 %)	

<sup>1)</sup> Wilcoxon exact, test

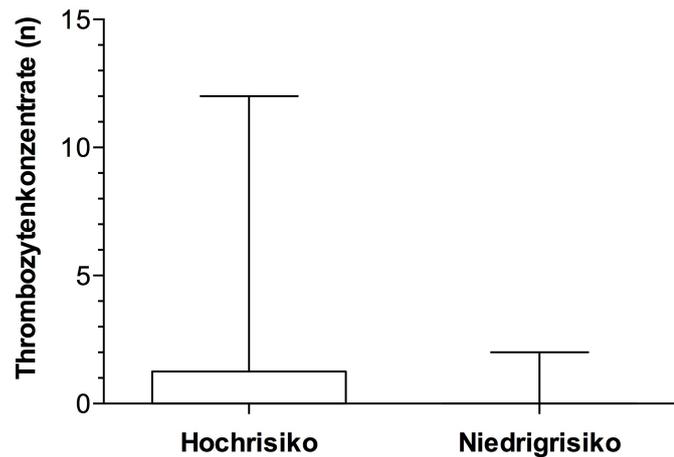
#### 3.3.4 Transfusionen

Im Gesamtkollektiv wurden 40 % der Patienten Erythrozytenkonzentrate verabreicht. In der Hochrisiko-Gruppe benötigten knapp dreimal so viele Patienten Erythrozytenkonzentrate verglichen zur Niedrigrisiko-Gruppe (59 % versus 22 %). Niedrigrisiko-Patienten erhielten im Median 0 (Bereich 0–2), Hochrisiko-Patienten im Median 2 Erythrozytenkonzentrate (Bereich 0–8). Dieser Unterschied im Erythrozytenbedarf war statistisch signifikant ( $p = 0,0074$ ) (Abbildung 14, Tabelle 13).



**Abbildung 14: Anzahl der transfundierten Erythrozytenkonzentrate in Abhängigkeit von der G-CSF-Antwort (Hoch-/Niedrigrisiko).**

Thrombozytenkonzentrate erhielten insgesamt 27 % der Patienten. In beiden Gruppen wurden im Median 0 Thrombozytenkonzentrate verabreicht. Die maximale Anzahl transfundierter Thrombozytenkonzentrate lag in der Niedrigrisiko-Gruppe bei 2, in der Hochrisiko-Gruppe bei 12 Thrombozytenkonzentrat (Abbildung 15, Tabelle 13). Ein statistischer Unterschied im Thrombozytenbedarf konnte nicht gezeigt werden ( $p = 0,32$ ).



**Abbildung 15: Anzahl der transfundierten Thrombozytenkonzentrate in Abhängigkeit von der G-CSF-Antwort (Hoch-/Niedrigisiko).**

**Tabelle 13: Anzahl der transfundierten Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentrate (n) in Abhängigkeit von der G-CSF-Antwort (Hoch-/Niedrigisiko).**

Transfusionen	Hochrisiko (n = 22)	Niedrigisiko (n = 23)	Gesamt (n = 45)	p
<b>Erythrozytenkonzentrate, n</b>				0,0074 <sup>1)</sup>
Mittelwert ± SD	1,9 ± 2,3	0,4 ± 0,8	1,2 ± 1,8	
Median	2	0	0	
Quartile	0-2	0-0	0-2	
Bereich	0-8	0-2	0-8	
> 0 (%)	13 (59 %)	5 (22 %)	18 (40 %)	
<b>Thrombozytenkonzentrate, n</b>				0,32 <sup>1)</sup>
Mittelwert ± SD	1,5 ± 3,2	0,3 ± 0,6	0,9 ± 2,3	
Median	0	0	0	
Quartile	0-1	0-0	0-1	
Bereich	0-12	0-2	0-12	
> 0 (%)	7 (32 %)	5 (22 %)	12 (27 %)	

<sup>1)</sup> Wilcoxon exact, test

#### 3.3.5 Dauer und Anzahl der G-CSF-Gaben

Die Hochrisiko-Gruppe erhielt mit im Median 11 Tagen (Bereich 8–19) signifikant länger G-CSF als die Niedrigisiko-Gruppe mit im Median 9 Tagen (Bereich 8–15) ( $p = 0,0069$ ) (Abbildung 16, Tabelle 14). Da bei unzureichender Stammzellmobilisierung mit  $CD34^+$ -Zellen  $< 10/\mu\text{l}$  im peripheren Blut oder Nichterreichen des gewünschten Sammelergebnisses

### 3. ERGEBNISSE

G-CSF länger und auch teilweise zweimal pro Tag zur Stammzellmobilisierung gegeben wurde, wurde nicht nur die Dauer der G-CSF-Gaben, sondern auch die Anzahl der G-CSF-Applikationen untersucht. Ein statistischer Unterschied konnte auch hinsichtlich der Anzahl der G-CSF-Applikationen gezeigt werden. So benötigte die Hochrisiko-Gruppe mit im Median 11 Gaben (Bereich 9–26) signifikant mehr G-CSF als die Niedrigrisiko-Gruppe mit im Median 9 Gaben (Bereich 8–18) ( $p = 0,0052$ ) (Tabelle 14).

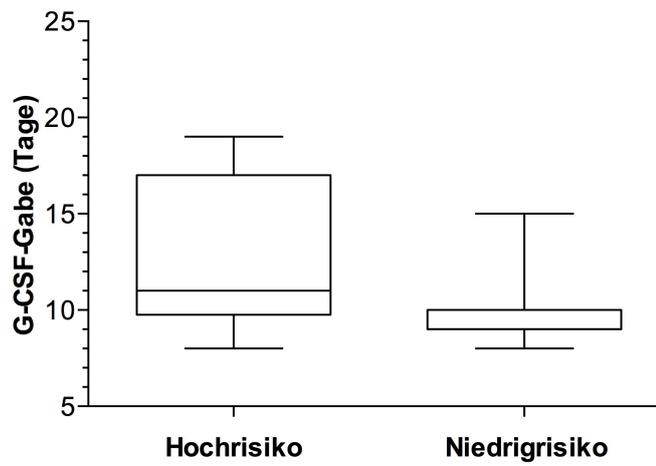


Abbildung 16: G-CSF-Gabe in Tagen in Abhängigkeit von der G-CSF-Antwort (Hoch-/Niedrigrisiko).

#### 3.3.6 Stammzellgewinnung

Im Gesamtkollektiv konnten im Median  $10,4 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup>-Zellen/kg KG (Bereich  $2,2$ – $47,7 \times 10^6$ ) gesammelt werden. Das CD34<sup>+</sup>-Sammelerggebnis lag in der Hochrisiko-Gruppe bei im Median  $10,8 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup>-Zellen/kg KG (Bereich  $2,2$ – $47,7 \times 10^6$ ), in der Niedrigrisiko-Gruppe bei im Median  $10,0 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup>-Zellen/kg KG (Bereich  $5,8$ – $27,5 \times 10^6$ ). Zwar gab es in der Niedrigrisiko-Gruppe einen Mobilisierungsversager (4 %), welcher aufgrund nicht ausreichender Stammzellmobilisierung nicht zur Apherese zugelassen wurde, in der Hochrisiko-Gruppe aber waren 3 Patienten mit unzureichender Mobilisierung (14 %) mit einem Sammelerggebnis von  $< 2,0 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup>-Zellen/kg KG pro geplante Hochdosis und damit nicht vollständig erreichtem Sammelziel. Ein signifikanter Unterschied im Sammelerggebnis zwischen

### 3. ERGEBNISSE

beiden Gruppen konnte allerdings nicht festgestellt werden (Abbildung 17, Tabelle 14).

Im Median war in beiden Gruppen lediglich eine Stammzellapherese notwendig. Der Apheresebeginn erfolgte in der Hochrisiko-Gruppe im Median an Tag 15 (Bereich 13–23) und 3 Tage nach Regeneration der Granulopoese (Bereich 1–7). In der Niedrigrisiko-Gruppe hingegen war der Apheresebeginn mit im Median Tag 14 (Bereich 12–16) einen Tag früher als in der Hochrisiko-Gruppe und bereits 2 Tage nach Erholung der Granulopoese (Bereich 1–3) (Tabelle 14).

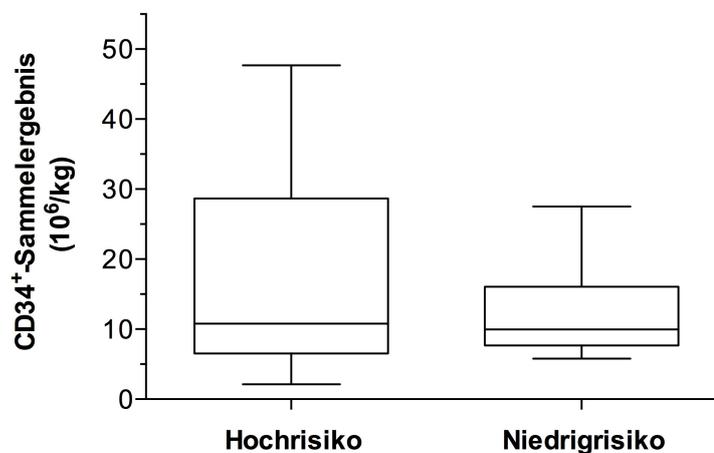


Abbildung 17: CD34<sup>+</sup>-Sammelergebnis (10<sup>6</sup>/kg) in Abhängigkeit von der G-CSF-Antwort (Hoch-/Niedrigrisiko).

Tabelle 14: Mobilisierung und Stammzellausbeute in den Risikogruppen (Hoch-/Niedrigrisiko).

	Hochrisiko (n = 22)	Niedrigrisiko (n = 23)	Gesamt (n = 45)	p
<b>G-CSF-Gabe, Tage</b>				0,0069 <sup>1)</sup>
Median	11	9	10	
Quartile	10–16,5	9–10	9–12	
Bereich	8–19	8–15	8–19	
<b>G-CSF-Applikationen, n</b>				0,0052 <sup>1)</sup>
Median	11	9	10	
Quartile	10–17	9–10	9–12	
Bereich	9–26	8–18	8–26	

### 3. ERGEBNISSE

<b>CD34<sup>+</sup>-Ausbeute, x 10<sup>6</sup>/kg KG</b>	n = 22	n = 22 <sup>*)</sup>	n = 44 <sup>*)</sup>
Median	10,8	10	10,4
Quartile	7–26,8	7,9–15,8	7,7–17,1
Bereich	2,2–47,7	5,8–27,5	2,2–47,7
< 2,0/geplante HDT	3 (14 %)	1 (4 %)	
<b>Anzahl der Stammzellapheresen, n</b>			
0	0 (0 %)	1 (4 %)	1 (2 %)
1	13 (59 %)	17 (74 %)	30 (67 %)
2	8 (36 %)	5 (22 %)	13 (29 %)
3	1 (5 %)	0 (0 %)	1 (2 %)
<b>Apheresebeginn, Tag ab Chemotherapiebeginn</b>	n = 22	n = 22 <sup>*)</sup>	n = 44 <sup>*)</sup>
Median	15	14	14
Quartile	14–19	14–14	14–16
Bereich	13–23	12–16	12–23
<b>Apheresebeginn, Tag nach Regeneration Granulopoese</b>	n = 22	n = 22 <sup>*)</sup>	n = 44 <sup>*)</sup>
Median	3	2	2
Quartile	2–5	2–2	2–3
Bereich	1–7	1–3	1–7

<sup>1)</sup> *Wilcoxon exact, test*

<sup>\*)</sup> Ein Patient wurde aufgrund eines unzureichenden CD34<sup>+</sup>-Anstiegs im peripheren Blut nicht für die Stammzellapherese zugelassen.

<sup>\*\*)</sup> Da bei 2 Patienten keine Phase kritischer Neutropenie < 500/µl auftrat, wurde ersatzweise der erste Leukozytenanstieg nach dem Nadir verwendet.

#### 3.3.7 Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben des Patientenkollektivs lag im Median bei 90,6 Monaten (Abbildung 18 A). In der Niedrigrisiko-Gruppe war der Median zum Beobachtungszeitpunkt noch nicht erreicht. In der Hochrisiko-Gruppe lag das Gesamtüberleben bei im Median 90,6 Monaten. Statistisch konnte bis zum Ende des Beobachtungszeitraums kein Überlebensunterschied zwischen beiden Gruppen gezeigt werden ( $p = 0,85$ , *Logrank test*) (Abbildung 18 B).

### 3. ERGEBNISSE

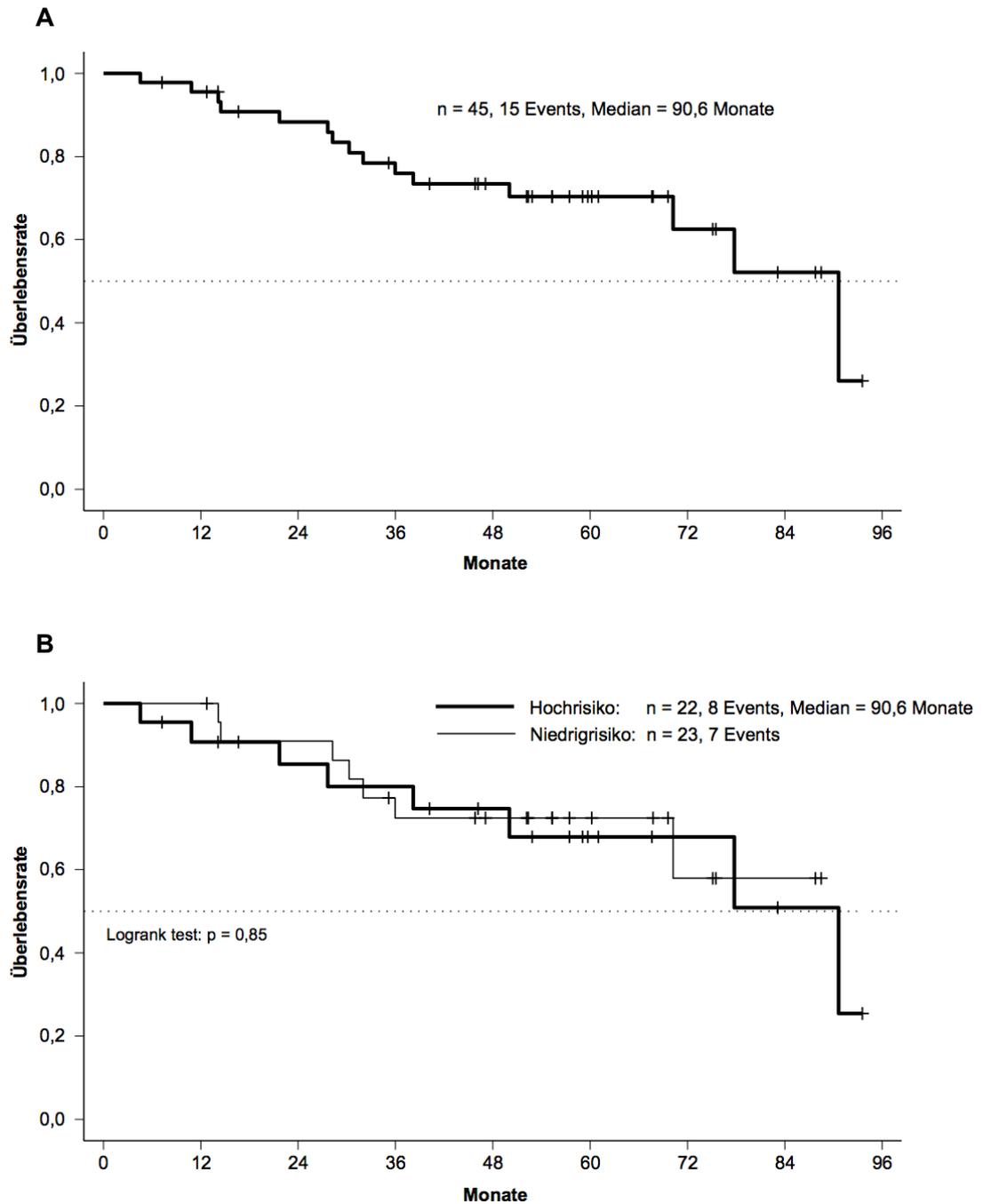


Abbildung 18: Gesamtüberleben der Gesamtpopulation (A) und der Risikogruppen (B) in Monaten.

#### 3.4 Prognostische Faktoren für die G-CSF-Antwort

##### 3.4.1 Patientencharakteristika

In Tabelle 15 sind die Patienten- und Behandlungsmerkmale in Abhängigkeit der Risikogruppen dargestellt. In beiden Risikogruppen konnte hinsichtlich Alter, Geschlecht und Subtyp des Multiplen Myeloms kein signifikanter Unterschied gezeigt werden. Es befanden sich in der Hochrisiko-Gruppe mehr Patienten (100 %) in einem fortgeschrittenen Stadium (II/III) nach Durie und Salmon im Vergleich zur Niedrigrisiko-Gruppe (83 %). Ein signifikanter Unterschied zeigte sich im ISS-Stadium mit mehr Patienten der Hochrisiko-Gruppe (50 %) in einem Stadium II/III verglichen zur Niedrigrisiko-Gruppe (17 %,  $p = 0,019$ ). Hinsichtlich der Laborparameter Hämoglobin ( $p = 0,0004$ ), Albumin ( $p = 0,0054$ ) und  $\beta_2$ -Mikroglobulin ( $p = 0,049$ ) wurden signifikant ungünstigere Werte in der Hochrisiko-Gruppe gefunden. Bezüglich des Umfangs der Vortherapie und dem Vorhandensein zytogenetischer Veränderungen bestand kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen.

**Tabelle 15: Patienten- und Behandlungsmerkmale in Abhängigkeit von der G-CSF-Antwort (Hoch-/Niedrigrisiko).**

Charakteristika	Hochrisiko	Niedrigrisiko	Gesamt	p
<b>Patienten, n</b>	22	23	45	
<b>Geschlecht, n (%)</b>				0,55 <sup>1)</sup>
m	11 (50 %)	14 (61 %)	25 (56 %)	
w	11 (50 %)	9 (39 %)	20 (44 %)	
<b>Alter, Jahre</b>				0,62 <sup>2)</sup>
Median	64	63	63	
Bereich	44–75	31–75	31–75	
<b>Subtyp</b>				0,42 <sup>1)</sup>
IgG	17 (77 %)	12 (52 %)	29 (64 %)	
IgA	4 (18 %)	7 (30 %)	11 (24 %)	
$\kappa/\lambda$	1 (5 %)	3 (13 %)	4 (9 %)	
asekretorisch	-	1 (4 %)	1 (2 %)	

### 3. ERGEBNISSE

<b>ISS</b>				0,019 <sup>1)</sup>
I	11 (50 %)	19 (83 %)	30 (67 %)	
II	8 (36 %)	1 (4 %)	9 (20 %)	
III	3 (14 %)	3 (13 %)	6 (13 %)	
<b>Hämoglobin, g/dl</b>				0,0004 <sup>2)</sup>
Median	11	12,7	12	
Bereich	8,8–14,2	10,4–15,2	8,8–15,2	
<b>Albumin, g/l</b>				0,0054 <sup>2)</sup>
Median	36,8	40,9	38,9	
Bereich	26,2–46,4	19,3–48,9	19,3–48,9	
<b>Creatinin, mg/dl</b>				0,78 <sup>2)</sup>
Median	1,1	1	1	
Bereich	0,6–2	0,7–2,4	0,6–2,4	
<b>β<sub>2</sub>-Mikroglobulin, mg/l</b>				0,049 <sup>2)</sup>
Median	2,6	2,1	2,4	
Bereich	1,5–7,9	1,2–11,4	1,2–11,4	
<b>Zytogenetik, n (%)</b>				0,39 <sup>1)</sup>
durchgeführt	15 (68 %)	16 (70 %)	31 (69 %)	
Aberration	11 (73 %)	14 (88 %)	25 (81 %)	
<b>Vorangegangene Induktionszyklen, n</b>				0,82 <sup>2)</sup>
Median	3	3	3	
Bereich	0–14	0–7	0–14	
<b>Zyklen Alkylanzien, n</b>				0,30 <sup>2)</sup>
Median	2,5	1	2	
Bereich	0–6	0–7	0–7	
<b>Neue Substanzen, n (%)</b>				0,24 <sup>1)</sup>
ja	10 (45 %)	15 (65 %)	25 (56 %)	
nein	12 (55 %)	8 (35 %)	20 (44 %)	
<b>Vorangegangene Radiatio, n (%)</b>				0,41 <sup>1)</sup>
ja	4 (18 %)	2 (9 %)	6 (13 %)	
nein	18 (82 %)	21 (91 %)	39 (87 %)	
<b>Leukozytenausgangswert, /μl</b>				0,0062 <sup>2)</sup>
Median	3.400	4.000	3.830	
Bereich	1.100–5.400	1.700–12.100	1.090–12.100	

<sup>1)</sup> Fisher's exact test

<sup>2)</sup> Wilcoxon exact, test

#### 3.4.2 Mobilisierung

In Tabelle 16 sind die Mobilisierungsregime auf die Risikogruppen verteilt. In beiden Gruppen wurde die Mehrheit der Patienten mit dem CE-Regime mobilisiert, gefolgt von dem IEV-Regime und Cyclophosphamid mono. Statistisch konnte bezüglich der Verteilung der Mobilisierungsregime auf die Risikogruppen kein signifikanter Unterschied gezeigt werden ( $p = 0,57$ ).

**Tabelle 16: Verteilung der Mobilisierungsregime auf die Risikogruppen (Hoch-/Niedrigrisiko).**

Regime	Hochrisiko (n = 22)	Niedrigrisiko (n = 23)	Gesamt (n = 45)	p
C	3 (60 %)	2 (40 %)	5 (100 %)	0,57 <sup>1)</sup>
CE	14 (44 %)	18 (56 %)	32 (100 %)	
IEV	5 (63 %)	3 (37 %)	8 (100 %)	

<sup>1)</sup> Fisher's exact test

#### 3.5 Korrelation der G-CSF-Antworten von Mobilisierung mit Hochdosistherapie

Im Folgenden wurden die G-CSF-Antworten der Mobilisierung, 1. und 2. Hochdosis miteinander verglichen. Es zeigten sich signifikant unterschiedliche G-CSF-Antworten zwischen Mobilisierung und 1. Hochdosistherapie ( $p = 0,0001$ ). Die G-CSF-Antwort der 1. Hochdosis lag mit im Median 24.210 Leukozyten/ $\mu$ l (Bereich 6.390–55.400) etwa doppelt so hoch verglichen zur Mobilisierung mit im Median 10.600 Leukozyten/ $\mu$ l (Bereich 2.000–38.440). Nach der 2. Hochdosis hingegen reduzierten sich die G-CSF-Antworten zwar wieder mit im Median 15.720 Leukozyten/ $\mu$ l (Bereich 4.890–36.230), lagen aber noch über den Werten der Mobilisierung (Abbildung 19, Tabelle 17).

### 3. ERGEBNISSE

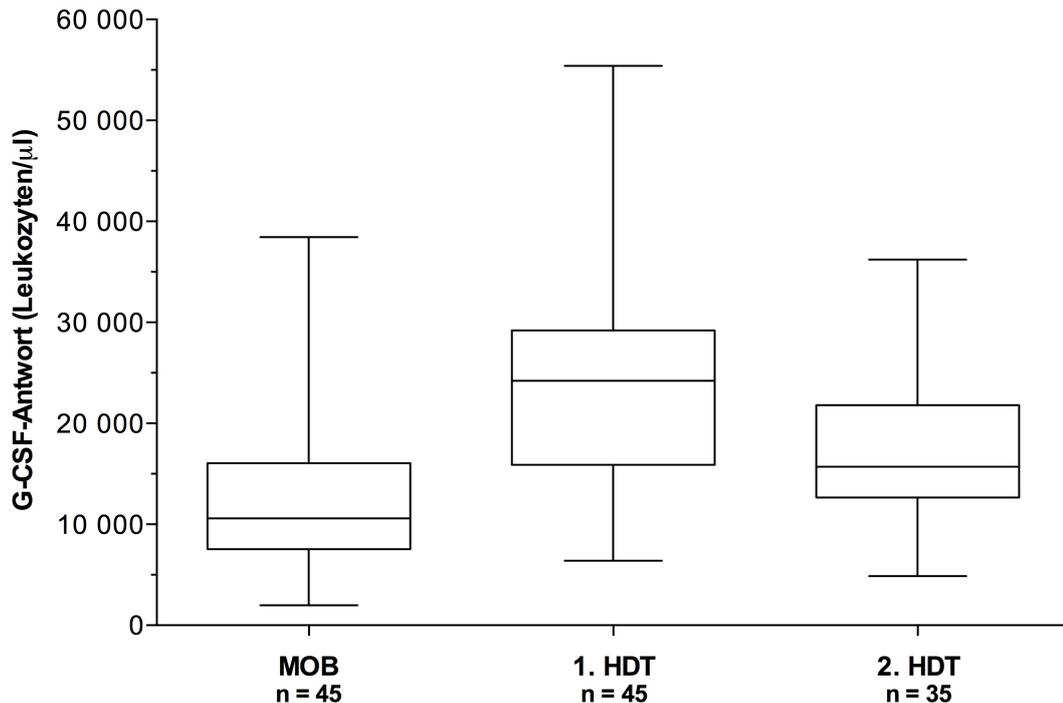


Abbildung 19: G-CSF-Antwort (Leukozyten/ $\mu$ l) von Mobilisierung (MOB), 1. und 2. Hochdosis (HDT).

Tabelle 17: G-CSF Antwort (Leukozyten/ $\mu$ l) von Mobilisierung (MOB), 1. und 2. Hochdosistherapie (HDT).

G-CSF-Antwort, Leukozyten/ $\mu$ l	MOB (n = 45)	1. HDT (n = 45)	2. HDT (n = 35)	p <sup>1)</sup>
Median	10.600	24.210	15.720	0,0001 <sup>1)</sup>
Quartile	7.530–16.065	15.885–29.220	12.650–21.810	
Bereich	2.000–38.440	6.390–55.400	4.890–36.230	

<sup>1)</sup> p-Wert bezieht sich lediglich auf den Vergleich von Mobilisierung und 1. Hochdosistherapie, da aufgrund der geringeren Anzahl an Patienten bei der 2. Hochdosistherapie kein adäquater statistischer Vergleich zwischen den drei Therapien möglich war.

<sup>1)</sup> *Wilcoxon signed test*

Abbildung 20 zeigt die jeweiligen G-CSF-Antworten nach beiden Hochdosistherapien bezogen auf den G-CSF-Wert bei Mobilisierung. Es zeigte sich eine hochsignifikante Korrelation zwischen der G-CSF-Antwort nach Mobilisierung und der G-CSF-Antwort nach 1. Hochdosistherapie ( $p = 0,0001$ ,  $r = 0,564$ ). Zwischen Mobilisierung und 2. Hochdosistherapie konnte ebenfalls eine signifikante Korrelation gezeigt werden ( $p = 0,0363$ ,  $r = 0,355$ ).

### 3. ERGEBNISSE

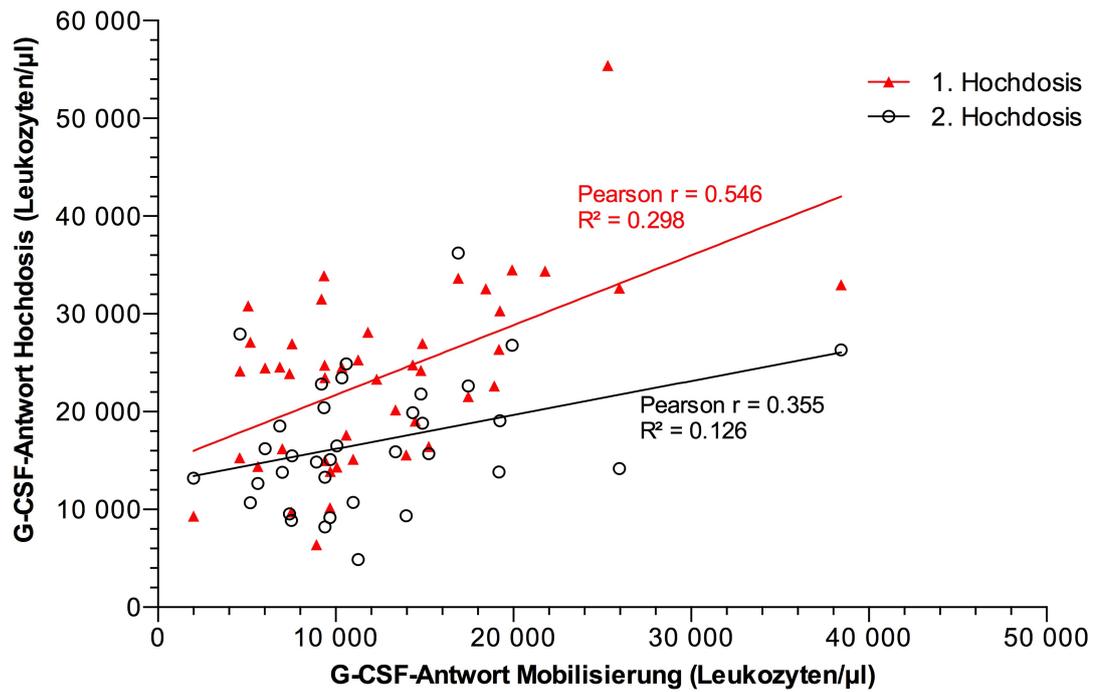


Abbildung 20: Korrelation der G-CSF-Antworten von Mobilisierungs- und 1. bzw. 2. Hochdosischemotherapie.

### 4. DISKUSSION

Neutrophile Granulozyten sind ein wichtiger Bestandteil des angeborenen Immunsystems und der ersten Antwort des Wirts auf eingedrungene bakterielle und mykotische Pathogene (Day and Link, 2012). Die Neutropenie andererseits ist eine häufige Komplikation nach Chemotherapie und geht mit einem erhöhten Infektionsrisiko einher. Wie bereits vor Jahrzehnten gezeigt werden konnte, korreliert das Infektionsrisiko nach Chemotherapie mit der Dauer und Tiefe der Neutropenie (Bodey et al., 1966). Der individuelle Neutrophilenverlauf nach Chemotherapie ist jedoch nicht vorhersehbar. Allerdings könnten Prädiktoren für das Auftreten stärkerer Neutropenien und neutropener Komplikationen nach Chemotherapie von großer Bedeutung zur Einschätzung des individuellen Risikos und der notwendigen Supportivtherapie sein.

Der Wachstumsfaktor G-CSF (granulocyte colony-stimulating factor) ist hauptregulatorisches Zytokin der Granulopoese (Lieschke et al., 1994, Liu et al., 1996, Summers et al., 2010, Panopoulos and Watowich, 2008). Wie anhand erhöhter G-CSF-Spiegel im Serum bei Neutropenie und Infektionen gezeigt werden konnte, ist G-CSF das Schlüsselzytokin in der Abwehr von Infektionen (Watari et al., 1989, Kawakami et al., 1990). So stimuliert G-CSF die Proliferation granulozytärer Vorläuferzellen im Knochenmark, die dort akkumulieren und reifen. Innerhalb von 30 min führt G-CSF aber auch zur Freisetzung reifer, gespeicherter Neutrophiler aus dem Knochenmark mit einem Leukozytenpeak nach 12 h (Bronchud et al., 1988, Lord et al., 1989, Cohen et al., 1987, Ulich et al., 1988). Dieser Leukozytenpeak spiegelt die mobilisierbare myeloische Knochenmarkreserve in „Notfallsituationen“ wie Neutropenie oder Infektionen wider. Straka et al. untersuchten 2004 erstmalig den prädiktiven Wert dieses Leukozytenpeaks nach einmaliger Gabe von rekombinantem G-CSF. Zielkriterium war das Infektionsrisiko in der Phase der Myelosuppression nach Hochdosischemotherapie und autologer Stammzelltransplantation. Die Höhe des Leukozytenpeaks als Ergebnis dieses G-CSF-„Tests“ zeigte eine inverse Korrelation mit dem Auftreten neutropener Infektionen nach Hochdosischemotherapie (Straka et al., 2004, Straka et al., 2011, Straka et al., 2014). Niedrige G-CSF-Antworten

korrelieren somit mit einem erhöhten Infektionsrisiko in der Phase der Neutropenie und deuten auf eine eingeschränkte Knochenmarks-reserve hin. Da die G-CSF-Antwort bereits vor Neutropenieeintritt getestet wird, erfüllt sie die Anforderung eines tatsächlichen und rechtzeitigen Prädiktors zur Beurteilung des Infektionsrisikos (Straka et al., 2004, Straka et al., 2011). Die G-CSF-Antwort wurde bisher nur im Rahmen der Hochdosischemotherapie untersucht. Ob die G-CSF-Antwort auch für nichtmyeloablative Chemotherapien nutzbar wäre, ist bis dato noch unklar. In der vorliegenden Arbeit wurde der Stellenwert der G-CSF-Antwort bei 45 Patienten mit Mutiplem Myelom, die eine Mobilisierungstherapie kombiniert mit dem Wachstumsfaktor G-CSF mit dem Ziel der erfolgreicherer Stammzellmobilisierung und schnelleren Regeneration der Hämatopoese erhielten, untersucht. Als Mobilisierungsregime wurden IEV (Ifosfamid, Epirubicin, Etoposid), CE (Cyclophosphamid, Etoposid) oder Cyclophosphamid mono verabreicht, als G-CSF Filgrastim oder Lenograstim 1 x täglich abends ab Tag 5 bis zum Erreichen des Sammlungsziels. Die G-CSF-Antwort wurde mit dem Leukozytenpeak an Tag 6 bestimmt. In der vorliegenden Arbeit wurden zwei Risikogruppen gebildet („Hoch-“ versus „Niedrigisiko“ entsprechend  $\leq$  dem Median der G-CSF-Antwort) und statistisch miteinander verglichen.

In dieser Arbeit konnte nun auch für eine stärker myelosuppressive nichtmyeloablative Chemotherapie gezeigt werden, dass die G-CSF-Antwort invers mit der Dauer der Neutropenie und dem Auftreten febriler Neutropenie korreliert. Das Risiko für febrile Neutropenie war in der Hochrisiko-Gruppe mehr als doppelt so hoch als in der Niedrigisiko-Gruppe (41 % versus 17 %). Die G-CSF-Antwort nach Mobilisierungstherapie spiegelt die endogene Knochenmarksreserve wider, da die Regeneration der Granulopoese durch die „ansässige“ Hämatopoese erfolgt und nicht wie in den Arbeiten zur Hochdosischemotherapie durch das autologe Stammzelltransplantat. Zwar konnte in den früheren Arbeiten gezeigt werden, dass die G-CSF-Antwort auch nach Adjustierung der Stammzell-dosis mit dem Neutrophilenengraftment korreliert (Straka et al., 2004), dennoch erfolgt bei der Hochdosischemotherapie die Neutrophilen-regeneration und die Regeneration der anderen Zellreihen durch das

autologe Stammzelltransplantat und nicht wie hier durch Regeneration der durch Chemotherapie supprimierten endogenen Hämatopoese.

Die Chemotherapie-induzierte Neutropenie ist Hauptrisikofaktor für das Auftreten von Infektionen und infektions-assoziiierter Mortalität (Bodey et al., 1966) und ebenso sind die Chemotherapie-induzierte Neutropenie Grad 3/4 oder febrile Neutropenie häufig Ursache für eine Dosisreduktion oder Verzögerung der Chemotherapie. Letztere können sich jedoch negativ auf den Behandlungserfolg auswirken. Das Infektionsrisiko und die Dauer Chemotherapie-induzierter Neutropenie kann durch die prophylaktische Gabe von G-CSF reduziert werden (Bronchud et al., 1987, Crawford et al., 1991, Pettengell et al., 1992, Schmitz et al., 2004, Stahel et al., 1994). Hierdurch kann bei richtigem Einsatz die Dosisintensität der Chemotherapie aufrecht erhalten werden. Der prophylaktische Gebrauch von G-CSF im klinischen Alltag variiert jedoch sehr, weshalb Leitlinien für den Einsatz von G-CSF entwickelt wurden. Die derzeitigen Leitlinien empfehlen einen prophylaktischen Einsatz von G-CSF in Abhängigkeit vom Chemotherapie- bzw. Patienten-assoziiertem Risiko für febrile Neutropenie wie eine frühere Episode febriler Neutropenie, bei Chemotherapieregimen mit hohem febrilem Neutropenierisiko (> 20 %) oder aber mit intermediärem Risiko (10–20 %) und Vorliegen zusätzlicher Patienten-spezifischer Risikofaktoren, welche das Gesamtrisiko für febrile Neutropenie weiter erhöhen (Aapro et al., 2011). Wie in dieser Arbeit gezeigt werden konnte, korrelierte die G-CSF-Antwort invers mit der Dauer der Neutropenie und auch mit dem Auftreten febriler Neutropenie. Die G-CSF-Antwort als Ausdruck der Knochenmarkreserve könnte somit als Entscheidungsgrundlage für die weitere Steuerung des Einsatzes von G-CSF nach der singulären Gabe verwendet werden. Da die G-CSF-Antwort für nichtmyeloablative Therapien bisher aber nur exemplarisch anhand der Mobilisierungstherapie untersucht wurde, in welcher G-CSF als fester Bestandteil zur Stammzellmobilisierung gegeben wurde, sollte diese Fragestellung auch an nichtmyeloablativen Chemotherapien ohne festen G-CSF-Support überprüft werden.

Von besonderer Bedeutung in dieser Arbeit ist, dass die G-CSF-Antwort hochsignifikant invers mit der Dauer und Anzahl der G-CSF-Gaben korreliert. Die Behandlung mit nichtpegyliertem G-CSF soll laut Fachinformation

#### 4. DISKUSSION

---

solange fortgesetzt werden, bis der Nadir durchschritten und stabile, im Normbereich liegende Neutrophilenwerte erreicht sind, welche eine Beendigung der G-CSF-Behandlung erlauben (CHUGAI PHARMA, 2009), weshalb G-CSF nicht unmittelbar mit dem ersten Tag der Regeneration abgesetzt wird. Auch bei der Mobilisierung wird G-CSF analog bis zum Erreichen des geforderten Sammlungsziels und damit Ende der Stammzellsammlung verabreicht. Da die Apherese im Gesamtkollektiv im Median 2 Tage nach Regeneration erfolgte, das heißt zu einem Zeitpunkt, an welchem bereits stabile Neutrophilenwerte erreicht sind und die G-CSF-Gabe zur Leukozytenstimulation beendet werden könnte, ist die Dauer der G-CSF-Gabe für die Stammzellmobilisierung damit der Dauer der G-CSF-Gabe für eine anhaltende Regeneration gleichzusetzen. Die physiologische Grundlage hierfür ist, dass die Neutrophilenfreisetzung aus dem Knochenmark und die Stammzellmobilisierung aus der Stammzellnische beide über einen durch G-CSF-induzierten Mechanismus mit nachfolgender Unterbrechung der CXCR4/SDF-1-Achse (Levesque et al., 2003, Eash et al., 2009) erfolgen, wodurch der parallele Anstieg von Neutrophilen und Stammzellen im peripheren Blut erklärt werden kann. Die G-CSF-Antwort kann daher als Maß für die für eine anhaltende Regeneration erforderliche Menge an G-CSF-Gaben angesehen werden. Bei Chemotherapien ohne festen G-CSF-Support könnte die G-CSF-Antwort bei Fehlen von Patientenspezifischen Risikofaktoren somit auch hinsichtlich der Frage der Notwendigkeit des G-CSF-Supports dienen.

Für die Stammzellmobilisierung ist „normales“ nichtpegyliertes G-CSF zugelassen. Zur Leukozytenstimulation nach nichtmyeloablativer Chemotherapie stehen normales oder pegyliertes G-CSF zur Verfügung (Crawford et al., 2010, Smith et al., 2015). Vorteil des Depotpräparates ist die einmalige Applikation im Rahmen eines Chemotherapiezyklus. Nachteil des pegylierten G-CSF ist, dass ein Teil der Patienten aufgrund der hohen Dosis des Depotpräparats übertherapiert ist und deshalb gelegentlich an Nebenwirkungen leidet. Zudem ist die einmalige Anwendung von pegyliertem G-CSF teurer als normales G-CSF über eine Dauer von  $\leq 7$  Tagen (KBV, 2009). Aufgrund der inversen Korrelation der G-CSF-Antwort mit der Neutropeniedauer und der Dauer der G-CSF-Gabe, könnte die G-CSF-

#### 4. DISKUSSION

---

Antwort daher auch als Entscheidungshilfe bezüglich der Frage des Einsatzes von pegyliertem oder nichtpegyliertem G-CSF dienen.

Ogleich statistisch keine Assoziation mit der gesammelten Stammzellmenge gezeigt werden konnte, waren in der Hochrisiko-Gruppe auffällig mehr Mobilisierungsversager mit  $< 2,0 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup>/kg KG pro geplante Hochdosischemotherapie zu finden. Mithilfe der G-CSF-Antwort und des nachfolgenden Leukozytenverlaufs könnten somit vorzeitig schlechte Mobilisierer bzw. Mobilisierungsversager identifiziert werden, was als Entscheidungsgrundlage für eine forcierte Stimulation mit G-CSF 2 x täglich bzw. zusätzliche supportive Maßnahmen wie die Gabe von CXCR4-Antagonisten (Plerixafor<sup>®</sup>), welche bereits erfolgreich bei Mobilisierungsversagern zum Einsatz kommen (Duarte et al., 2011, Calandra et al., 2008), dienen könnte.

Wie hier gezeigt werden konnte, entwickeln Hochrisiko-Patienten mit niedriger G-CSF-Antwort häufiger neutropene Infektionen nach myelosuppressiver Chemotherapie als Niedrigrisiko-Patienten mit hoher G-CSF-Antwort (50 % versus 22 %). Dieser deutliche Unterschied in der Gesamtinfektionsrate war statistisch knapp nicht signifikant, was auf die begrenzte Fallzahl zurückzuführen ist. Als Gesamtinfektionsrate wurde analog den Arbeiten von Straka et al. 2011 und 2014 ein zusammengesetzter Endpunkt aus dokumentierten Infektionen und FUO gewählt, da FUO trotz fehlenden Keimnachweises bei neutropenen Patienten in der Regel auf eine Infektion zurückzuführen ist und die Diagnosen „dokumentierte Infektion“ und „FUO“ durch die Sensitivität mikrobiologischer Untersuchungsmethoden beeinflusst werden und sich gegenseitig ausschließen. In dieser Arbeit zeigten sich niedrigere Gesamtinfektionsraten verglichen zu den Arbeiten zur Hochdosischemotherapie von Straka et al. 2011 (high risk 91 % versus intermediate risk 67 % versus low risk 54 %) und 2014 (high risk 86 % versus intermediate risk 62 % versus low risk 49 %), was auf die nichtmyeloablative Dosierung der Chemotherapie und die kürzere Phase der Neutropenie zurückgeführt werden kann. Aufgrund des deutlichen, knapp nicht signifikanten Unterschieds in der Gesamtinfektionsrate ist dennoch eine inverse Korrelation der G-CSF-Antwort mit der Gesamtinfektionsrate naheliegend. Dieser Sachverhalt muss

aber nochmals in prospektiven Studien an einem größeren Patientenkollektiv überprüft werden.

Dazu passend konnte auch ein starker Trend für eine inverse Korrelation mit der Dauer der Gabe intravenöser Antibiotika gezeigt werden. Dieser starke Trend betraf nicht nur die Dauer der Antibiotikatherapie, sondern auch die Notwendigkeit einer intravenösen Antibiotikatherapie. Diese Unterschiede zwischen beiden Risikogruppen sowohl hinsichtlich der Inzidenz als auch der Dauer der Antibiotikatherapie in dieser Arbeit decken sich dabei mit den Arbeiten über die Hochdosistherapie (Straka et al., 2011, Straka et al., 2014), wobei nach Hochdosistherapie höhere Inzidenzen in den unterschiedlichen Gruppen als auch eine längere Dauer der Antibiotikatherapie in allen Gruppen zu verzeichnen war. Dies ist vermutlich auf die längere und tiefere Neutropenie nach Hochdosistherapie zurückzuführen.

Die G-CSF-Antwort korrelierte invers mit den transfundierten Erythrozytenkonzentraten sowie dem Auftreten moderater und kritischer Thrombozytopenie. Auch in den vorangegangenen Arbeiten zur Hochdosistherapie wurden bereits Zusammenhänge der G-CSF-Antwort mit der Thrombopoese beschrieben, indem eine inverse Korrelation der G-CSF-Antwort zu den transfundierten Thrombozytenkonzentraten (Straka et al., 2011) sowie eine inverse Korrelation zum Thrombozytenengraftment gezeigt werden konnte (Straka et al., 2004, Straka et al., 2014). In der Literatur wurden synergistische Effekte von G-CSF und Erythropoetin auf die Erythropoese beschrieben (Kasper et al., 2002, Hellstrom-Lindberg et al., 1998). Auch stimulatorische Effekte von G-CSF auf die Thrombopoese sind zu finden (Somlo et al., 1999, Yang et al., 1999). Von Kohler et al. wurde gezeigt, dass G-CSF zu einer Hochregulation der Thrombopoietin-Level im Knochenmark führt (Kohler et al., 2011). Weiter zeigten Richards et al., dass G-CSF die Proliferation megakaryozytär-erythroider Progenitorzellen stimuliert (Richards et al., 2003). All diese Arbeiten beschreiben, obgleich G-CSF „nur“ hauptregulatorisches Zytokin der Granulopoese (Lieschke et al., 1994, Panopoulos and Watowich, 2008, Summers et al., 2010), nicht aber der Erythro- bzw. Thrombopoese ist, Einflüsse von G-CSF auch auf die anderen beiden Zellreihen. Gemeinsam mit den Ergebnissen dieser Arbeit lässt sich daher vermuten, obgleich Granulo-, Erythro- und Thrombopoese nicht

#### 4. DISKUSSION

---

gleichzeitig regenerieren, dass die G-CSF-Antwort nicht nur die myeloische Knochenmarksreserve, sondern die Kapazität aller Zellreihen des Knochenmarks widerspiegelt – vorausgesetzt, dass alle drei Zellreihen gleichermaßen durch die Chemotherapie supprimiert werden.

Als Einflussgrößen der G-CSF-Antwort korrelierten univariat das Stadium nach ISS,  $\beta_2$ -Mikroglobulin, Albumin, Hämoglobin, wobei eine negative Korrelation mit dem Stadium nach ISS und  $\beta_2$ -Mikroglobulin und eine positive Korrelation mit Albumin und Hämoglobin gezeigt werden konnte.  $\beta_2$ -Mikroglobulin spiegelt die Tumormasse beim Multiplen Myelom sowie die Nierenfunktion der Patienten wider (Cassuto et al., 1978) und ist seit vielen Jahren ein bekannter wichtiger Prognoseparameter für das Gesamtüberleben von Myelom-Patienten bei Diagnosestellung (Bataille et al., 1986, Durie et al., 1990). Erniedrigtes Serumalbumin ist ebenfalls als prognostisch ungünstig zu betrachten (Bataille et al., 1986, Greipp et al., 2005, Kim et al., 2010). Man vermutet, dass Albumin indirekt mit IL-6 korreliert – einem wichtigem Wachstumsfaktor des Multiplen Myeloms, dessen Höhe mit der Tumormasse und der Krankheitsschwere korreliert, – und letztlich die Effekte von IL-6 auf die Leber widerspiegelt (Kim et al., 2010, Solary et al., 1992, Bataille et al., 1989, Zhang et al., 1989). Das Stadium nach ISS wird aus den Parametern  $\beta_2$ -Mikroglobulin und Albumin gebildet und ist ein Prognose-Score für das Gesamtüberleben nach Erstdiagnose (Greipp et al., 2005). Erniedrigtes Hämoglobin ist Zeichen einer fortgeschrittenen Plasmazellinfiltration im Knochenmark und einer der Parameter des Durie-and-Salmon-Staging-Systems, welches ebenfalls die Tumormasse widerspiegelt (Durie and Salmon, 1975). Folglich sind ein fortgeschrittenes Stadium nach ISS, erhöhte  $\beta_2$ -Mikroglobulin-, erniedrigte Albumin- und Hämoglobinwerte alle Ausdruck für eine hohe Tumormasse. Da letztere mit niedrigen G-CSF-Antworten korrelierten, lässt sich eine inverse Korrelation der G-CSF-Antwort mit der Tumormasse vermuten – vorausgesetzt, dass keine ausgiebige Vortherapie durchgeführt wurde und kein toxischer Knochenmarkschaden vorliegt. Eine Erklärung dafür, dass die G-CSF-Antwort bei hoher Tumormasse erniedrigt ist, wäre die zunehmende Verdrängung der gesunden Hämatopoese und damit auch myeloischen Knochenmarkreserve durch den malignen Plasmazellklon. Eine weitere Frage, die sich durch

Korrelation der G-CSF-Antwort mit oben genannten ungünstigen Parametern stellt, ist, ob die G-CSF-Antwort auch eine prognostische Bedeutung für das Gesamtüberleben hat. Ein Unterschied im Gesamtüberleben konnte jedoch bis zum Ende des Beobachtungszeitraums nicht gezeigt werden, wobei der Median in der Niedrigrisiko-Gruppe noch nicht erreicht war.

Ein Vergleich der G-CSF-Antworten von Mobilisierung, 1. und 2. Hochdosistherapie in der vorliegenden Arbeit zeigte höhere G-CSF-Antworten in den Hochdosistherapien als in der Mobilisierung, obgleich unter dem Aspekt der annähernd myeloablativen Dosierung eher niedrigere G-CSF-Antworten nach Hochdosistherapie plausibler wären. Zusätzlich zeigten sich höhere G-CSF-Antworten in der 1. verglichen mit der 2. Hochdosistherapie. Diese Ergebnisse sind analog der Arbeit von Straka et al. 2004, in welcher ebenfalls höhere G-CSF-Antworten in der 1. verglichen zur 2. Hochdosistherapie gezeigt wurden (Straka et al., 2004). Eine Ursache für die niedrigeren G-CSF-Antworten in der Mobilisierung könnte der unterschiedliche Zeitpunkt der G-CSF-Gabe sein (Mobilisierung Tag 5, Hochdosis Tag 3 ab Beginn der Chemotherapie), da bei späterer Durchführung bereits eine stärkere Myelosuppression mit weniger Indikatorzellen vorliegt. Eine weitere Erklärung für die höheren G-CSF-Antworten nach Hochdosis könnte sein, dass die längere G-CSF-Gabe bei Mobilisierung – die in der Regel wenige Wochen vor der Hochdosistherapie stattfindet – zu anhaltenden Veränderungen im Mikromilieu der Stammzellnische und damit Entwicklung eines biologischen Gedächtnisses mit erhöhter Sensitivität und der Folge gesteigerter G-CSF-Antworten nach erneuter G-CSF-Gabe führt. Da keine Langzeiteffekte von G-CSF auf die Granulopoese bekannt sind, könnte hier insbesondere der kurze Zeitraum zwischen Mobilisierung und erster Hochdosischemotherapie eine wichtige Rolle spielen. Höhere G-CSF-Antworten bei Hochdosis könnten aber auch durch einen verbesserten Remissionsstatus und einer damit assoziierten Verbesserung der Knochenmarkreserve bedingt sein. Die niedrigere G-CSF-Antwort der zweiten Hochdosis hingegen ist vermutlich auf die Folgen der myeloablativen Wirkung der Hochdosis mit Schädigungen des Mikromilieus zurückzuführen. Korrelationsanalysen zeigten eine statistisch signifikante Korrelation zwischen der G-CSF-Antwort bei Mobilisierung und den G-CSF-

#### 4. DISKUSSION

---

Antworten bei 1. und 2. Hochdosis. Höhere G-CSF-Antworten bei Mobilisierung sind also mit höheren G-CSF-Antworten bei Hochdosis assoziiert. Dies weist auf eine bestehende Grundverfassung der Hämatopoese hin, die in den verschiedenen Therapieschritten wiederholt zum Ausdruck kommt.

In der Arbeit von Straka et al. 2014 wurde gezeigt, dass sich die Intensität der Hochdosischemotherapie invers auf die G-CSF-Antwort und damit auf die Risikogruppenverteilung auswirkt. Prospektiv ist es gerade bei älteren Patienten und/oder ausgiebiger Vortherapie oftmals schwierig in Abhängigkeit vom Remissionsstatus, biologischen Alter und den Komorbiditäten die richtige Dosierung für den Patienten zu wählen. Aufgrund dessen wäre auch eine Bestimmung der G-CSF-Antwort vor Chemotherapie interessant, da auf Basis der Knochenmarkreserve Therapieentscheidungen hinsichtlich Dosisintensivierung oder -reduktion, Therapieverzögerungen und/oder G-CSF-Support getroffen werden könnten.

Die G-CSF-Antwort wurde bisher nur an lymphatischen Neoplasien, für die Mobilisierung nur an Myelompatienten, für die Hochdosischemotherapie neben Myelom-Patienten auch an Hodgkin-Patienten und anderen aggressiven und indolenten Lymphomen untersucht. Nachfolgende Arbeiten sollten sich auch mit der Übertragbarkeit auf andere Erkrankungen beschäftigen, insbesondere auch bei soliden Tumoren. Auch hier könnte die G-CSF-Antwort zur Entscheidung für eine Leukozytenstimulation mit G-CSF in Abhängigkeit vom entsprechenden neutropenen Infektionsrisiko genutzt werden.

Zusammenfassend wäre die Untersuchung der G-CSF-Antwort eine mittlerweile kostengünstige, im klinischen Alltag leicht durchführbare Untersuchung, deren Ergebnis die individuelle myeloische Knochenmarkreserve anzeigt. In der vorliegenden Arbeit wurde die G-CSF-Antwort erstmalig an einer nichtmyeloablativen (Mobilisierungs-)Chemotherapie untersucht. Die G-CSF-Antwort erwies sich insbesondere als Prädiktor für Variablen im Zusammenhang mit dem neutropenen Infektionsrisiko nach nichtmyeloablativer Chemotherapie sowie der notwendigen G-CSF-Gaben bis zur Regeneration der Granulopoese bzw. einer erfolgreichen Stammzellmobilisierung mit teils signifikanten und teils knapp nicht

#### 4. DISKUSSION

---

signifikanten Ergebnissen. Letztere waren auf die begrenzte Fallzahl zurückzuführen. Insgesamt ergab sich in der vorliegenden Arbeit jedoch ein absolut stimmiges Gesamtbild. Die vorliegenden Ergebnisse bilden somit eine gute Rationale für größere, prospektive Studien an nichtmyeloablativen Chemotherapien und letztlich Entwicklung risikoadaptierter Supportivtherapien.

### 5. ZUSAMMENFASSUNG

Das Multiple Myelom ist eine maligne Plasmazellneoplasie aus der Gruppe der Non-Hodgkin-Lymphome, das aktuell in der überwiegenden Mehrzahl der Patienten noch nicht geheilt werden kann. Als Standardtherapie in der Behandlung des Multiplen Myeloms gilt trotz der Ära der „neuen Substanzen“ weiterhin die Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation. Die G-CSF-Antwort, ein durch einmalige G-CSF-Gabe induzierter Leukozytenpeak, spiegelt die individuelle Knochenmarkreserve eines Patienten auf Notfallsituation wie Neutropenie oder Infektionen wider und gilt als Prädiktor für neutropene Komplikationen sowie verschiedener weiterer Parameter nach Hochdosischemotherapie. In der vorliegenden Arbeit wurde die G-CSF-Antwort erstmals für nichtmyeloablative Chemotherapieregime am Beispiel der Mobilisierungschemotherapie an 45 Patienten mit Multiplem Myelom untersucht. Da eine kombinierte Mobilisierung mit Chemotherapie und Wachstumsfaktor durchgeführt wurde, wurde die G-CSF-Antwort mit der ersten geplanten G-CSF-Gabe für die Stammzellmobilisierung an Tag 5 untersucht und an Tag 6 mit dem Routineblutbild bestimmt. Um die Prädiktion der G-CSF-Antwort für verschiedene Parameter der Mobilisierung zu untersuchen, wurden anhand des Medians der G-CSF-Antwort (Leukozyten 10.600/ $\mu$ l) zwei Risikogruppen („Hoch- versus Niedrigrisiko“ entsprechend  $\leq$  Median) gebildet und statistisch miteinander verglichen. Die G-CSF-Antwort korrelierte invers mit dem Auftreten kritischer Leukopenie und Neutropenie, febriler Neutropenie, moderater und kritischer Thrombozytopenie, den Erythrozytenkonzentraten sowie der Dauer und Anzahl der G-CSF-Gaben für die Stammzellmobilisierung. Für das neutropene Gesamtfektionsrisiko und die Dauer intravenöser Antibiotikatherapie zeigten sich eindeutige Trends für eine negative Korrelation, waren jedoch knapp nicht signifikant. Als prognostische Faktoren für die Höhe der G-CSF-Antwort wurden der Leukozytenausgangswert vor Untersuchung der G-CSF-Antwort, das ISS-Stadium, Albumin,  $\beta_2$ -Mikroglobulin sowie das Hämoglobin gefunden. Im Weiteren wurden die G-CSF-Antworten von Mobilisierung, erster und zweiter Hochdosis miteinander verglichen. Hier zeigten sich niedrigere G-CSF-Antworten in der Mobilisierung als in den

## 5. ZUSAMMENFASSUNG

---

Hochdosistherapien mit höheren G-CSF-Antworten in der ersten verglichen zur zweiten Hochdosis, wobei eine positive Korrelation zwischen den G-CSF-Antworten bei Mobilisierung und erster bzw. zweiter Hochdosis gezeigt werden konnte.

Zusammenfassend können mit der G-CSF-Antwort Variablen im Zusammenhang mit dem neutropenen Infektionsrisiko nach Mobilisierung sowie die Dauer der G-CSF-Gabe für eine erfolgreiche Stammzellmobilisierung vorhergesagt werden. Die vorliegenden Ergebnisse bilden somit eine gute Rationale für die Entwicklung prospektiver Studien an nichtmyeloablativen Chemotherapien mit/ohne G-CSF-Support sowie die Entwicklung risikoadaptierter supportiver Therapiekonzepte insbesondere auch für den Einsatz von G-CSF.

## 6. LITERATURVERZEICHNIS

AAPRO, M. S., BOHLIUS, J., CAMERON, D. A., DAL LAGO, L., DONNELLY, J. P., KEARNEY, N., LYMAN, G. H., PETTENGELL, R., TJAN-HEIJNEN, V. C., WALEWSKI, J., WEBER, D. C., ZIELINSKI, C., EUROPEAN ORGANISATION FOR, R. & TREATMENT OF, C. 2011. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer*, 47, 8-32.

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 Transplant*, 20, 211-7.

ALEXANIAN, R. & DIMOPOULOS, M. 1994. The treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med*, 330, 484-9.

ALEXANIAN, R., HAUT, A., KHAN, A. U., LANE, M., MCKELVEY, E. M., MIGLIORE, P. J., STUCKEY, W. J., JR. & WILSON, H. E. 1969. Treatment for multiple myeloma. Combination chemotherapy with different melphalan dose regimens. *JAMA*, 208, 1680-5.

ATTAL, M., HAROUSSEAU, J. L., STOPPA, A. M., SOTTO, J. J., FUZIBET, J. G., ROSSI, J. F., CASASSUS, P., MAISONNEUVE, H., FACON, T., IFRAH, N., PAYEN, C. & BATAILLE, R. 1996. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Francais du Myelome. *N Engl J Med*, 335, 91-7.

## 6. LITERATURVERZEICHNIS

---

- ATTAL, M., LAUWERS-CANCES, V., MARIT, G., CAILLOT, D., MOREAU, P., FACON, T., STOPPA, A. M., HULIN, C., BENBOUBKER, L., GARDERET, L., DECAUX, O., LEYVRAZ, S., VEKEMANS, M. C., VOILLAT, L., MICHALLET, M., PEGOURIE, B., DUMONTET, C., ROUSSEL, M., LELEU, X., MATHIOT, C., PAYEN, C., AVET-LOISEAU, H., HAROUSSEAU, J. L. & INVESTIGATORS, I. F. M. 2012. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*, 366, 1782-91.
- AUGUSTSON, B. M., BEGUM, G., DUNN, J. A., BARTH, N. J., DAVIES, F., MORGAN, G., BEHRENS, J., SMITH, A., CHILD, J. A. & DRAYSON, M. T. 2005. Early mortality after diagnosis of multiple myeloma: analysis of patients entered onto the United kingdom Medical Research Council trials between 1980 and 2002--Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party. *J Clin Oncol*, 23, 9219-26.
- BARLOGIE, B., TRICOT, G. J., VAN RHEE, F., ANGTUACO, E., WALKER, R., EPSTEIN, J., SHAUGHNESSY, J. D., JAGANNATH, S., BOLEJACK, V., GURLEY, J., HOERING, A., VESOLE, D., DESIKAN, R., SIEGEL, D., MEHTA, J., SINGHAL, S., MUNSHI, N. C., DHODAPKAR, M., JENKINS, B., ATTAL, M., HAROUSSEAU, J. L. & CROWLEY, J. 2006. Long-term outcome results of the first tandem autotransplant trial for multiple myeloma. *Br J Haematol*, 135, 158-64.
- BATAILLE, R., DURIE, B. G., GRENIER, J. & SANY, J. 1986. Prognostic factors and staging in multiple myeloma: a reappraisal. *J Clin Oncol*, 4, 80-7.
- BATAILLE, R., JOURDAN, M., ZHANG, X. G. & KLEIN, B. 1989. Serum levels of interleukin 6, a potent myeloma cell growth factor, as a reflect of disease severity in plasma cell dyscrasias. *J Clin Invest*, 84, 2008-11.

## 6. LITERATURVERZEICHNIS

---

- BEYER, J., SCHWELLA, N., ZINGSEM, J., STROHSCHNEER, I., SCHWANER, I., OETTLE, H., SERKE, S., HUHNS, D. & STIEGER, W. 1995. Hematopoietic rescue after high-dose chemotherapy using autologous peripheral-blood progenitor cells or bone marrow: a randomized comparison. *J Clin Oncol*, 13, 1328-35.
- BJORKSTRAND, B. B., LJUNGMAN, P., SVENSSON, H., HERMANS, J., ALEGRE, A., APPERLEY, J., BLADE, J., CARLSON, K., CAVO, M., FERRANT, A., GOLDSTONE, A. H., DE LAURENZI, A., MAJOLINO, I., MARCUS, R., PRENTICE, H. G., REMES, K., SAMSON, D., SUREDA, A., VERDONCK, L. F., VOLIN, L. & GAHRTON, G. 1996. Allogeneic bone marrow transplantation versus autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: a retrospective case-matched study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood*, 88, 4711-8.
- BODEY, G. P., BUCKLEY, M., SATHE, Y. S. & FREIREICH, E. J. 1966. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med*, 64, 328-40.
- BONIG, H., WUNDES, A., CHANG, K. H., LUCAS, S. & PAPAYANNOPOULOU, T. 2008. Increased numbers of circulating hematopoietic stem/progenitor cells are chronically maintained in patients treated with the CD49d blocking antibody natalizumab. *Blood*, 111, 3439-41.
- BRONCHUD, M. H., POTTER, M. R., MORGENSTERN, G., BLASCO, M. J., SCARFFE, J. H., THATCHER, N., CROWTHER, D., SOUZA, L. M., ALTON, N. K., TESTA, N. G. & ET AL. 1988. In vitro and in vivo analysis of the effects of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in patients. *Br J Cancer*, 58, 64-9.

## 6. LITERATURVERZEICHNIS

---

- BRONCHUD, M. H., SCARFFE, J. H., THATCHER, N., CROWTHER, D., SOUZA, L. M., ALTON, N. K., TESTA, N. G. & DEXTER, T. M. 1987. Phase I/II study of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in patients receiving intensive chemotherapy for small cell lung cancer. *Br J Cancer*, 56, 809-13.
- BRUNO, B., ROTTA, M., GIACCONE, L., MASSAIA, M., BERTOLA, A., PALUMBO, A. & BOCCADORO, M. 2004. New drugs for treatment of multiple myeloma. *Lancet Oncol*, 5, 430-42.
- CALANDRA, G., MCCARTY, J., MCGUIRK, J., TRICOT, G., CROCKER, S. A., BADEL, K., GROVE, B., DYE, A. & BRIDGER, G. 2008. AMD3100 plus G-CSF can successfully mobilize CD34+ cells from non-Hodgkin's lymphoma, Hodgkin's disease and multiple myeloma patients previously failing mobilization with chemotherapy and/or cytokine treatment: compassionate use data. *Bone Marrow Transplant*, 41, 331-8.
- CASSUTO, J. P., KREBS, B. P., VIOT, G., DUJARDIN, P. & MASSEYEFF, R. 1978. beta 2 Microglobulin, a tumour marker of lymphoproliferative disorders. *Lancet*, 2, 108-9.
- CAVINS, J. A., SCHEER, S. C., THOMAS, E. D. & FERREBEE, J. W. 1964. The Recovery of Lethally Irradiated Dogs Given Infusions of Autologous Leukocytes Preserved at -80 C. *Blood*, 23, 38-42.

## 6. LITERATURVERZEICHNIS

---

- CAVO, M., PANTANI, L., PETRUCCI, M. T., PATRIARCA, F., ZAMAGNI, E., DONNARUMMA, D., CRIPPA, C., BOCCADORO, M., PERRONE, G., FALCONE, A., NOZZOLI, C., ZAMBELLO, R., MASINI, L., FURLAN, A., BRIOLI, A., DERUDAS, D., BALLANTI, S., DESSANTI, M. L., DE STEFANO, V., CARELLA, A. M., MARCATTI, M., NOZZA, A., FERRARA, F., CALLEA, V., CALIFANO, C., PEZZI, A., BARALDI, A., GRASSO, M., MUSTO, P., PALUMBO, A. & NETWORK, G. I. M. 2012. Bortezomib-thalidomide-dexamethasone is superior to thalidomide-dexamethasone as consolidation therapy after autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*, 120, 9-19.
- CHAPEL, H. M. & LEE, M. 1994. The use of intravenous immune globulin in multiple myeloma. *Clin Exp Immunol*, 97 Suppl 1, 21-4.
- CHILD, J. A., MORGAN, G. J., DAVIES, F. E., OWEN, R. G., BELL, S. E., HAWKINS, K., BROWN, J., DRAYSON, M. T., SELBY, P. J. & MEDICAL RESEARCH COUNCIL ADULT LEUKAEMIA WORKING, P. 2003. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med*, 348, 1875-83.
- CHRISTOPHER, M. J., LIU, F., HILTON, M. J., LONG, F. & LINK, D. C. 2009. Suppression of CXCL12 production by bone marrow osteoblasts is a common and critical pathway for cytokine-induced mobilization. *Blood*, 114, 1331-9.
- CHUGAI PHARMA. 2009. Fachinformation GRANOCYTE 13 Millionen IE/ml GRANOCYTE 34 Millionen IE/ml. Available: [http://www.stefan-morsch-stiftung.com/\\_pdf/granocyte\\_fachinformation\\_oktober\\_2009.pdf](http://www.stefan-morsch-stiftung.com/_pdf/granocyte_fachinformation_oktober_2009.pdf) [Accessed 2014-12-01].

## 6. LITERATURVERZEICHNIS

---

- COHEN, A. M., ZSEBO, K. M., INOUE, H., HINES, D., BOONE, T. C., CHAZIN, V. R., TSAI, L., RITCH, T. & SOUZA, L. M. 1987. In vivo stimulation of granulopoiesis by recombinant human granulocyte colony-stimulating factor. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 84, 2484-8.
- CRADDOCK, C. F., NAKAMOTO, B., ANDREWS, R. G., PRIESTLEY, G. V. & PAPAYANNOPOULOU, T. 1997. Antibodies to VLA4 integrin mobilize long-term repopulating cells and augment cytokine-induced mobilization in primates and mice. *Blood*, 90, 4779-88.
- CRAWFORD, J., CASERTA, C., ROILA, F. & GROUP, E. G. W. 2010. Hematopoietic growth factors: ESMO Clinical Practice Guidelines for the applications. *Ann Oncol*, 21 Suppl 5, v248-51.
- CRAWFORD, J., OZER, H., STOLLER, R., JOHNSON, D., LYMAN, G., TABBARA, I., KRIS, M., GROUS, J., PICOZZI, V., RAUSCH, G. & ET AL. 1991. Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 325, 164-70.
- DAY, R. B. & LINK, D. C. 2012. Regulation of neutrophil trafficking from the bone marrow. *Cell Mol Life Sci*, 69, 1415-23.
- DEMETRI, G. D. & GRIFFIN, J. D. 1991. Granulocyte colony-stimulating factor and its receptor. *Blood*, 78, 2791-808.
- DISPENZIERI, A. & KYLE, R. A. 2005. Neurological aspects of multiple myeloma and related disorders. *Best Pract Res Clin Haematol*, 18, 673-88.

## 6. LITERATURVERZEICHNIS

---

- DUARTE, R. F., SHAW, B. E., MARIN, P., KOTTARIDIS, P., ORTIZ, M., MORANTE, C., DELGADO, J., GAYOSO, J., GOTERRIZ, R., MARTINEZ-CHAMORRO, C., MATEOS-MAZON, J. J., RAMIREZ, C., DE LA RUBIA, J., ACHTEREEKTE, H., GANDHI, P. J., DOUGLAS, K. W. & RUSSELL, N. H. 2011. Plerixafor plus granulocyte CSF can mobilize hematopoietic stem cells from multiple myeloma and lymphoma patients failing previous mobilization attempts: EU compassionate use data. *Bone Marrow Transplant*, 46, 52-8.
- DUHRSEN, 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*, 72, 2074-81.
- DURIE, B. G. & SALMON, S. E. 1975. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer*, 36, 842-54.
- DURIE, B. G., STOCK-NOVACK, D., SALMON, S. E., FINLEY, P., BECKORD, J., CROWLEY, J. & COLTMAN, C. A. 1990. Prognostic value of pretreatment serum beta 2 microglobulin in myeloma: a Southwest Oncology Group Study. *Blood*, 75, 823-30.
- EASH, K. J., MEANS, J. M., WHITE, D. W. & LINK, D. C. 2009. CXCR4 is a key regulator of neutrophil release from the bone marrow under basal and stress granulopoiesis conditions. *Blood*, 113, 4711-9.
- EL CHEIKH, J., KFOURY, E., CALMELS, B., LEMARIE, C., STOPPA, A. M., BOUABDALLAH, R., COSO, D., SCHIANO DE COLLELA, J. M., LADAIQUE, P., GASTAUT, J. A., MOHTY, M., CHABANNON, C. & BLAISE, D. 2011. Age at transplantation and outcome after autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*, 4, 30-6.

- FACON, T., MARY, J. Y., HULIN, C., BENBOUBKER, L., ATTAL, M., PEGOURIE, B., RENAUD, M., HAROUSSEAU, J. L., GUILLERM, G., CHALETEIX, C., DIB, M., VOILLAT, L., MAISONNEUVE, H., TRONCY, J., DORVAUX, V., MONCONDUIT, M., MARTIN, C., CASASSUS, P., JAUBERT, J., JARDEL, H., DOYEN, C., KOLB, B., ANGLARET, B., GROSBOIS, B., YAKOUB-AGHA, I., MATHIOT, C., AVET-LOISEAU, H. & INTERGROUPE FRANCOPHONE DU, M. 2007. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial. *Lancet*, 370, 1209-18.
- FITOUSSI, O., PERREAU, V., BOIRON, J. M., BOUZIGON, E., CONY-MAKHOUL, P., PIGNEUX, A., AGAPE, P., NICOLINI, F., DAZEY, B., REIFFERS, J., SALMI, R. & MARIT, G. 2001. A comparison of toxicity following two different doses of cyclophosphamide for mobilization of peripheral blood progenitor cells in 116 multiple myeloma patients. *Bone Marrow Transplant*, 27, 837-42.
- FROM THE IMMUNOCOMPROMISED HOST SOCIETY 1990. The design, analysis, and reporting of clinical trials on the empirical antibiotic management of the neutropenic patient. Report of a consensus panel. *J Infect Dis*, 161, 397-401.
- GAY, F., MAGAROTTO, V., CRIPPA, C., PES COSTA, N., GUGLIELMELLI, T., CAVALLO, F., PEZZATTI, S., FERRARI, S., LIBERATI, A. M., OLIVA, S., PATRIARCA, F., OFFIDANI, M., OMEDE, P., MONTEFUSCO, V., PETRUCCI, M. T., GIULIANI, N., PASSERA, R., PIETRANTUONO, G., BOCCADORO, M., CORRADINI, P. & PALUMBO, A. 2013. Bortezomib induction, reduced-intensity transplantation, and lenalidomide consolidation-maintenance for myeloma: updated results. *Blood*, 122, 1376-83.

## 6. LITERATURVERZEICHNIS

---

- GERTZ, M. A., KUMAR, S. K., LACY, M. Q., DISPENZIERI, A., HAYMAN, S. R., BUADI, F. K., DINGLI, D., GASTINEAU, D. A., WINTERS, J. L. & LITZOW, M. R. 2009. Comparison of high-dose CY and growth factor with growth factor alone for mobilization of stem cells for transplantation in patients with multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant*, 43, 619-25.
- GIL, L., STYCZYNSKI, J. & KOMARNICKI, M. 2007. Infectious complication in 314 patients after high-dose therapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation: risk factors analysis and outcome. *Infection*, 35, 421-7.
- GIRALT, S., STADTMAUER, E. A., HAROUSSEAU, J. L., PALUMBO, A., BENSINGER, W., COMENZO, R. L., KUMAR, S., MUNSHI, N. C., DISPENZIERI, A., KYLE, R., MERLINI, G., SAN MIGUEL, J., LUDWIG, H., HAJEK, R., JAGANNATH, S., BLADE, J., LONIAL, S., DIMOPOULOS, M. A., EINSELE, H., BARLOGIE, B., ANDERSON, K. C., GERTZ, M., ATTAL, M., TOSI, P., SONNEVELD, P., BOCCADORO, M., MORGAN, G., SEZER, O., MATEOS, M. V., CAVO, M., JOSHUA, D., TURESSON, I., CHEN, W., SHIMIZU, K., POWLES, R., RICHARDSON, P. G., NIESVIZKY, R., RAJKUMAR, S. V., DURIE, B. G. & IMWG 2009. International myeloma working group (IMWG) consensus statement and guidelines regarding the current status of stem cell collection and high-dose therapy for multiple myeloma and the role of plerixafor (AMD 3100). *Leukemia*, 23, 1904-12.
- GOJO, I., GUO, C., SARKODEE-ADOO, C., MEISENBERG, B., FASSAS, A., RAPOPORT, A. P., COTTLER-FOX, M., HEYMAN, M., TAKEBE, N. & TRICOT, G. 2004. High-dose cyclophosphamide with or without etoposide for mobilization of peripheral blood progenitor cells in patients with multiple myeloma: efficacy and toxicity. *Bone Marrow Transplant*, 34, 69-76.

## 6. LITERATURVERZEICHNIS

---

- GOLDSCHMIDT, H., SALWENDER, H.-J. & KNAUF, W. 2009. Multiples Myelom. *Best practice oncolgy*, 4, 4-13.
- GOODMAN, J. W. & HODGSON, G. S. 1962. Evidence for stem cells in the peripheral blood of mice. *Blood*, 19, 702-14.
- GREENBAUM, A. M. & LINK, D. C. 2011. Mechanisms of G-CSF-mediated hematopoietic stem and progenitor mobilization. *Leukemia*, 25, 211-7.
- GREIPP, P. R., SAN MIGUEL, J., DURIE, B. G., CROWLEY, J. J., BARLOGIE, B., BLADE, J., BOCCADORO, M., CHILD, J. A., AVET-LOISEAU, H., KYLE, R. A., LAHUERTA, J. J., LUDWIG, H., MORGAN, G., POWLES, R., SHIMIZU, K., SHUSTIK, C., SONNEVELD, P., TOSI, P., TURESSON, I. & WESTIN, J. 2005. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol*, 23, 3412-20.
- GUIDELINES WORKING GROUP OF, U. K. M. F. & BRITISH COMMITTEE FOR STANDARDS IN HAEMATOLOGY, B. S. F. H. 2004. Guidelines on the diagnosis and management of AL amyloidosis. *Br J Haematol*, 125, 681-700.
- HAMADANI, M., KOCHUPARAMBIL, S. T., OSMAN, S., CUMPSTON, A., LEADMON, S., BUNNER, P., WATKINS, K., MORRISON, D., SPEIR, E., DEREMER, D., KOTA, V., JILLELLA, A., CRAIG, M. & AWAN, F. 2012. Intermediate-dose versus low-dose cyclophosphamide and granulocyte colony-stimulating factor for peripheral blood stem cell mobilization in patients with multiple myeloma treated with novel induction therapies. *Biol Blood Marrow Transplant*, 18, 1128-35.
- HART, C., BLANK, C., KRAUSE, S. W., ANDREESEN, R. & HENNEMANN, B. 2007. Ifosfamide, epirubicin, and etoposide (IEV) mobilize peripheral blood stem cells more efficiently than cyclophosphamide/etoposide. *Ann Hematol*, 86, 575-81.

- HELLSTROM-LINDBERG, E., AHLGREN, T., BEGUIN, Y., CARLSSON, M., CARNESKOG, J., DAHL, I. M., DYBEDAL, I., GRIMFORS, G., KANTER-LEWENSOHN, L., LINDER, O., LUTHMAN, M., LOFVENBERG, E., NILSSON-EHLE, H., SAMUELSSON, J., TANGEN, J. M., WINQVIST, I., OBERG, G., OSTERBORG, A. & OST, A. 1998. Treatment of anemia in myelodysplastic syndromes with granulocyte colony-stimulating factor plus erythropoietin: results from a randomized phase II study and long-term follow-up of 71 patients. *Blood*, 92, 68-75.
- HIWASE, D. K., BOLLARD, G., HIWASE, S., BAILEY, M., MUIRHEAD, J. & SCHWARER, A. P. 2007. Intermediate-dose CY and G-CSF more efficiently mobilize adequate numbers of PBSC for tandem autologous PBSC transplantation compared with low-dose CY in patients with multiple myeloma. *Cytotherapy*, 9, 539-47.
- HOWLADER, N., NOONE, A. M., KRAPCHO, M., GARSHELL, J., NEYMAN, N., ALTEKRUSE, S. F., KOSARY, C. L., YU, M., RUHL, J., TATALOVICH, Z., CHO, H., MARIOTTO, A., LEWIS, D. R., CHEN, H. S., FEUER, E. J. & CRONIN, K. A. 2013. *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2010*, National Cancer Institute [Online]. Available: [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2010/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2010/) [Accessed April 2013].
- HUTTERER, M., STEURER, M., HOFTBERGER, R., HAINFELLNER, J. A., PIRCHER, A., NOWOSIELSKI, M., HAU, P., LOSCHER, W., GUNSILIUS, E., BERGER, T. & STOCKHAMMER, G. 2014. Polyarteritis nodosa complicating multiple myeloma - a case report and review of the literature. *Clin Neuropathol*, 33, 143-51.
- INTERNATIONAL MYELOMA WORKING GROUP 2003. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol*, 121, 749-57.

- JONES, D. L. & WAGERS, A. J. 2008. No place like home: anatomy and function of the stem cell niche. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 9, 11-21.
- JUNG, S. H., CHO, M. S., KIM, H. K., KIM, S. J., KIM, K., CHEONG, J. W., KIM, S. J., KIM, J. S., AHN, J. S., KIM, Y. K., YANG, D. H., KIM, H. J., LEE, J. J. & KOREAN MULTIPLE MYELOMA WORKING, P. 2016. Risk factors associated with early mortality in patients with multiple myeloma who were treated upfront with a novel agents containing regimen. *BMC Cancer*, 16, 613.
- KASPER, C., ZAHNER, J. & SAYER, H. G. 2002. Recombinant human erythropoietin in combined treatment with granulocyte- or granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with myelodysplastic syndromes. *J Cancer Res Clin Oncol*, 128, 497-502.
- KAWAKAMI, M., TSUTSUMI, H., KUMAKAWA, T., ABE, H., HIRAI, M., KUROSAWA, S., MORI, M. & FUKUSHIMA, M. 1990. Levels of serum granulocyte colony-stimulating factor in patients with infections. *Blood*, 76, 1962-4.
- KBV. 2009. Granulozyten-koloniestimulierende Faktoren. Available: [http://www.kbv.de/media/sp/Filgrastim\\_Lenograstim\\_Pegfilgrastim.pdf](http://www.kbv.de/media/sp/Filgrastim_Lenograstim_Pegfilgrastim.pdf) [Accessed 2009-05-29].
- KIKUTA, T., SHIMAZAKI, C., ASHIHARA, E., SUDO, Y., HIRAI, H., SUMIKUMA, T., YAMAGATA, N., INABA, T., FUJITA, N., KINA, T. & NAKAGAWA, M. 2000. Mobilization of hematopoietic primitive and committed progenitor cells into blood in mice by anti-vascular adhesion molecule-1 antibody alone or in combination with granulocyte colony-stimulating factor. *Exp Hematol*, 28, 311-7.

- KIM, J. E., YOO, C., LEE, D. H., KIM, S. W., LEE, J. S. & SUH, C. 2010. Serum albumin level is a significant prognostic factor reflecting disease severity in symptomatic multiple myeloma. *Ann Hematol*, 89, 391-7.
- KOHLER, A., DE FILIPPO, K., HASENBERG, M., VAN DEN BRANDT, C., NYE, E., HOSKING, M. P., LANE, T. E., MANN, L., RANSOHOFF, R. M., HAUSER, A. E., WINTER, O., SCHRAVEN, B., GEIGER, H., HOGG, N. & GUNZER, M. 2011. G-CSF-mediated thrombopoietin release triggers neutrophil motility and mobilization from bone marrow via induction of Cxcr2 ligands. *Blood*, 117, 4349-57.
- KOLBE, K., DOMKIN, D., DERIGS, H. G., BHAKDI, S., HUBER, C. & AULITZKY, W. E. 1997. Infectious complications during neutropenia subsequent to peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 19, 143-7.
- KUMAR, S., GIRALT, S., STADTMAUER, E. A., HAROUSSEAU, J. L., PALUMBO, A., BENSINGER, W., COMENZO, R. L., LENTZSCH, S., MUNSHI, N., NIESVIZKY, R., SAN MIGUEL, J., LUDWIG, H., BERGSAGEL, L., BLADE, J., LONIAL, S., ANDERSON, K. C., TOSI, P., SONNEVELD, P., SEZER, O., VESOLE, D., CAVO, M., EINSELE, H., RICHARDSON, P. G., DURIE, B. G., RAJKUMAR, S. V. & INTERNATIONAL MYELOMA WORKING, G. 2009. Mobilization in myeloma revisited: IMWG consensus perspectives on stem cell collection following initial therapy with thalidomide-, lenalidomide-, or bortezomib-containing regimens. *Blood*, 114, 1729-35.
- KUMAR, S. K., DISPENZIERI, A., LACY, M. Q., GERTZ, M. A., BUADI, F. K., PANDEY, S., KAPOOR, P., DINGLI, D., HAYMAN, S. R., LEUNG, N., LUST, J., MCCURDY, A., RUSSELL, S. J., ZELDENRUST, S. R., KYLE, R. A. & RAJKUMAR, S. V. 2014. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. *Leukemia*, 28, 1122-8.

## 6. LITERATURVERZEICHNIS

---

- KUMAR, S. K., RAJKUMAR, S. V., DISPENZIERI, A., LACY, M. Q., HAYMAN, S. R., BUADI, F. K., ZELDENRUST, S. R., DINGLI, D., RUSSELL, S. J., LUST, J. A., GREIPP, P. R., KYLE, R. A. & GERTZ, M. A. 2008. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood*, 111, 2516-20.
- KURUVILLA, J., SHEPHERD, J. D., SUTHERLAND, H. J., NEVILL, T. J., NITTA, J., LE, A., FORREST, D. L., HOGGE, D. E., LAVOIE, J. C., NANTEL, S. H., TOZE, C. L., SMITH, C. A., BARNETT, M. J. & SONG, K. W. 2007. Long-term outcome of myeloablative allogeneic stem cell transplantation for multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant*, 13, 925-31.
- KYLE, R. A., GERTZ, M. A., WITZIG, T. E., LUST, J. A., LACY, M. Q., DISPENZIERI, A., FONSECA, R., RAJKUMAR, S. V., OFFORD, J. R., LARSON, D. R., PLEVAK, M. E., THERNEAU, T. M. & GREIPP, P. R. 2003. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc*, 78, 21-33.
- KYLE, R. A., REMSTEIN, E. D., THERNEAU, T. M., DISPENZIERI, A., KURTIN, P. J., HODNEFIELD, J. M., LARSON, D. R., PLEVAK, M. F., JELINEK, D. F., FONSECA, R., MELTON, L. J., 3RD & RAJKUMAR, S. V. 2007. Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *N Engl J Med*, 356, 2582-90.
- KYLE, R. A., THERNEAU, T. M., RAJKUMAR, S. V., LARSON, D. R., PLEVAK, M. F., OFFORD, J. R., DISPENZIERI, A., KATZMANN, J. A. & MELTON, L. J., 3RD 2006. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med*, 354, 1362-9.
- KYLE, R. A., THERNEAU, T. M., RAJKUMAR, S. V., OFFORD, J. R., LARSON, D. R., PLEVAK, M. F. & MELTON, L. J., 3RD 2002. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med*, 346, 564-9.

## 6. LITERATURVERZEICHNIS

---

- LATERVEER, L., LINDLEY, I. J., HAMILTON, M. S., WILLEMZE, R. & FIBBE, W. E. 1995. Interleukin-8 induces rapid mobilization of hematopoietic stem cells with radioprotective capacity and long-term myelolymphoid repopulating ability. *Blood*, 85, 2269-75.
- LEVESQUE, J. P., HENDY, J., TAKAMATSU, Y., SIMMONS, P. J. & BENDALL, L. J. 2003. Disruption of the CXCR4/CXCL12 chemotactic interaction during hematopoietic stem cell mobilization induced by GCSF or cyclophosphamide. *J Clin Invest*, 111, 187-96.
- LIESCHKE, G. J., GRAIL, D., HODGSON, G., METCALF, D., STANLEY, E., CHEERS, C., FOWLER, K. J., BASU, S., ZHAN, Y. F. & DUNN, A. R. 1994. Mice lacking granulocyte colony-stimulating factor have chronic neutropenia, granulocyte and macrophage progenitor cell deficiency, and impaired neutrophil mobilization. *Blood*, 84, 1737-46.
- LILES, W. C., BROXMEYER, H. E., RODGER, E., WOOD, B., HUBEL, K., COOPER, S., HANGOC, G., BRIDGER, G. J., HENSON, G. W., CALANDRA, G. & DALE, D. C. 2003. Mobilization of hematopoietic progenitor cells in healthy volunteers by AMD3100, a CXCR4 antagonist. *Blood*, 102, 2728-30.
- LIU, F., POURSIENE-LAURENT, J., WU, H. Y. & LINK, D. C. 1997. Interleukin-6 and the granulocyte colony-stimulating factor receptor are major independent regulators of granulopoiesis in vivo but are not required for lineage commitment or terminal differentiation. *Blood*, 90, 2583-90.
- LIU, F., WU, H. Y., WESSELSCHMIDT, R., KORNAGA, T. & LINK, D. C. 1996. Impaired production and increased apoptosis of neutrophils in granulocyte colony-stimulating factor receptor-deficient mice. *Immunity*, 5, 491-501.

## 6. LITERATURVERZEICHNIS

---

- LORD, B. I., BRONCHUD, M. H., OWENS, S., CHANG, J., HOWELL, A., SOUZA, L. & DEXTER, T. M. 1989. The kinetics of human granulopoiesis following treatment with granulocyte colony-stimulating factor in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 86, 9499-503.
- MA, Q., JONES, D. & SPRINGER, T. A. 1999. The chemokine receptor CXCR4 is required for the retention of B lineage and granulocytic precursors within the bone marrow microenvironment. *Immunity*, 10, 463-71.
- MAZO, I. B., MASSBERG, S. & VON ANDRIAN, U. H. 2011. Hematopoietic stem and progenitor cell trafficking. *Trends Immunol*, 32, 493-503.
- MEHTA, J. & SINGHAL, S. 2003. Hyperviscosity syndrome in plasma cell dyscrasias. *Semin Thromb Hemost*, 29, 467-71.
- MEMPEL, K., PIETSCH, T., MENZEL, T., ZEIDLER, C. & WELTE, K. 1991. Increased serum levels of granulocyte colony-stimulating factor in patients with severe congenital neutropenia. *Blood*, 77, 1919-22.
- METCALF, D., BEGLEY, C. G., JOHNSON, G. R., NICOLA, N. A., LOPEZ, A. F. & WILLIAMSON, D. J. 1986. Effects of purified bacterially synthesized murine multi-CSF (IL-3) on hematopoiesis in normal adult mice. *Blood*, 68, 46-57.
- METCALF, D., BEGLEY, C. G., WILLIAMSON, D. J., NICE, E. C., DE LAMARTER, J., MERMOD, J. J., THATCHER, D. & SCHMIDT, A. 1987. Hemopoietic responses in mice injected with purified recombinant murine GM-CSF. *Exp Hematol*, 15, 1-9.
- MOLINEUX, G., MIGDALSKA, A., SZMITKOWSKI, M., ZSEBO, K. & DEXTER, T. M. 1991. The effects on hematopoiesis of recombinant stem cell factor (ligand for c-kit) administered in vivo to mice either alone or in combination with granulocyte colony-stimulating factor. *Blood*, 78, 961-6.

## 6. LITERATURVERZEICHNIS

---

- MOLINEUX, G., POJDA, Z., HAMPSON, I. N., LORD, B. I. & DEXTER, T. M. 1990. Transplantation potential of peripheral blood stem cells induced by granulocyte colony-stimulating factor. *Blood*, 76, 2153-8.
- MYELOMA TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP 1998. Combination chemotherapy versus melphalan plus prednisone as treatment for multiple myeloma: an overview of 6,633 patients from 27 randomized trials. *J Clin Oncol*, 16, 3832-42.
- NARAYANASAMI, U., KANTETI, R., MORELLI, J., KLEKAR, A., AL-OLAMA, A., KEATING, C., O'CONNOR, C., BERKMAN, E., ERBAN, J. K., SPRAGUE, K. A., MILLER, K. B. & SCHENKEIN, D. P. 2001. Randomized trial of filgrastim versus chemotherapy and filgrastim mobilization of hematopoietic progenitor cells for rescue in autologous transplantation. *Blood*, 98, 2059-64.
- NASR, S. H., VALERI, A. M., SETHI, S., FIDLER, M. E., CORNELL, L. D., GERTZ, M. A., LACY, M., DISPENZIERI, A., RAJKUMAR, S. V., KYLE, R. A. & LEUNG, N. 2012. Clinicopathologic correlations in multiple myeloma: a case series of 190 patients with kidney biopsies. *Am J Kidney Dis*, 59, 786-94.
- NIEDERWIESER, D., BALDOMERO, H., SZER, J., GRATWOHL, M., ALJURF, M., ATSUTA, Y., BOUZAS, L. F., CONFER, D., GREINIX, H., HOROWITZ, M., IIDA, M., LIPTON, J., MOHTY, M., NOVITZKY, N., NUNEZ, J., PASSWEG, J., PASQUINI, M. C., KODERA, Y., APPERLEY, J., SEBER, A. & GRATWOHL, A. 2016. Hematopoietic stem cell transplantation activity worldwide in 2012 and a SWOT analysis of the Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation Group including the global survey. *Bone Marrow Transplant*, 51, 778-85.

- NISHINAKAMURA, R., MIYAJIMA, A., MEE, P. J., TYBULEWICZ, V. L. & MURRAY, R. 1996. Hematopoiesis in mice lacking the entire granulocyte-macrophage colony-stimulating factor/interleukin-3/interleukin-5 functions. *Blood*, 88, 2458-64.
- PALUMBO, A., BRINGHEN, S., PETRUCCI, M. T., MUSTO, P., ROSSINI, F., NUNZI, M., LAUTA, V. M., BERGONZI, C., BARBUI, A., CARAVITA, T., CAPALDI, A., PREGNO, P., GUGLIELMELLI, T., GRASSO, M., CALLEA, V., BERTOLA, A., CAVALLO, F., FALCO, P., RUS, C., MASSAIA, M., MANDELLI, F., CARELLA, A. M., POGLIANI, E., LIBERATI, A. M., DAMMACCO, F., CICCONE, G. & BOCCADORO, M. 2004. Intermediate-dose melphalan improves survival of myeloma patients aged 50 to 70: results of a randomized controlled trial. *Blood*, 104, 3052-7.
- PALUMBO, A., HAJEK, R., DELFORGE, M., KROPFF, M., PETRUCCI, M. T., CATALANO, J., GISSLINGER, H., WIKTOR-JEDRZEJCZAK, W., ZODELAVA, M., WEISEL, K., CASCIVILLA, N., IOSAVA, G., CAVO, M., KLOCZKO, J., BLADE, J., BEKSAC, M., SPICKA, I., PLESNER, T., RADKE, J., LANGER, C., BEN YEHUDA, D., CORSO, A., HERBEIN, L., YU, Z., MEI, J., JACQUES, C., DIMOPOULOS, M. A. & INVESTIGATORS, M. M. 2012. Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma. *N Engl J Med*, 366, 1759-69.
- PANOPOULOS, A. D. & WATOWICH, S. S. 2008. Granulocyte colony-stimulating factor: molecular mechanisms of action during steady state and 'emergency' hematopoiesis. *Cytokine*, 42, 277-88.
- PEARSE, R. N., SORDILLO, E. M., YACCOBY, S., WONG, B. R., LIAU, D. F., COLMAN, N., MICHAELI, J., EPSTEIN, J. & CHOI, Y. 2001. Multiple myeloma disrupts the TRANCE/ osteoprotegerin cytokine axis to trigger bone destruction and promote tumor progression. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 98, 11581-6.

## 6. LITERATURVERZEICHNIS

---

- PETTENGELL, R., GURNEY, H., RADFORD, J. A., DEAKIN, D. P., JAMES, R., WILKINSON, P. M., KANE, K., BENTLEY, J. & CROWTHER, D. 1992. Granulocyte colony-stimulating factor to prevent dose-limiting neutropenia in non-Hodgkin's lymphoma: a randomized controlled trial. *Blood*, 80, 1430-6.
- POJDA, Z. & TSUBOI, A. 1990. In vivo effects of human recombinant interleukin 6 on hemopoietic stem and progenitor cells and circulating blood cells in normal mice. *Exp Hematol*, 18, 1034-7.
- REICH, G., MAPARA, M. Y., REICHARDT, P., DORKEN, B. & MASCHMEYER, G. 2001. Infectious complications after high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation: comparison between patients with lymphoma or multiple myeloma and patients with solid tumors. *Bone Marrow Transplant*, 27, 525-9.
- RICHARDS, M. K., LIU, F., IWASAKI, H., AKASHI, K. & LINK, D. C. 2003. Pivotal role of granulocyte colony-stimulating factor in the development of progenitors in the common myeloid pathway. *Blood*, 102, 3562-8.
- RICHMAN, C. M., WEINER, R. S. & YANKEE, R. A. 1976. Increase in circulating stem cells following chemotherapy in man. *Blood*, 47, 1031-9.
- SAN MIGUEL, J. F., SCHLAG, R., KHUAGEVA, N. K., DIMOPOULOS, M. A., SHPILBERG, O., KROPFF, M., SPICKA, I., PETRUCCI, M. T., PALUMBO, A., SAMOILOVA, O. S., DMOSZYNSKA, A., ABDULKADYROV, K. M., SCHOTS, R., JIANG, B., MATEOS, M. V., ANDERSON, K. C., ESSELTINE, D. L., LIU, K., CAKANA, A., VAN DE VELDE, H., RICHARDSON, P. G. & INVESTIGATORS, V. T. 2008. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med*, 359, 906-17.

## 6. LITERATURVERZEICHNIS

---

- SCHMITZ, N., LINCH, D. C., DREGER, P., GOLDSTONE, A. H., BOOGAERTS, M. A., FERRANT, A., DEMUYNCK, H. M., LINK, H., ZANDER, A. & BARGE, A. 1996. Randomised trial of filgrastim-mobilised peripheral blood progenitor cell transplantation versus autologous bone-marrow transplantation in lymphoma patients. *Lancet*, 347, 353-7.
- SCHMITZ, N., LJUNGMAN, P., CORDONNIER, C., KEMPF, C., LINKESCH, W., ALEGRE, A., SOLANO, C., SIMONSSON, B., SONNEN, R., DIEHL, V., FISCHER, T., CABALLERO, D., LITTLEWOOD, T., NOPPENY, R., SCHAFHAUSEN, P., JOST, L., DELABARRE, F. & MARCUS, R. 2004. Lenograstim after autologous peripheral blood progenitor cell transplantation: results of a double-blind, randomized trial. *Bone Marrow Transplant*, 34, 955-62.
- SCHOFIELD, R. 1978. The relationship between the spleen colony-forming cell and the haemopoietic stem cell. *Blood Cells*, 4, 7-25.
- SCHÖNERMARCK, U., FISCHEREDER, M. & SCHMIDMAIER, R. 2012. Renale Komplikationen. In: MÜNCHEN, T. (ed.) *MANUAL Multiples Myelom*. 4. Auflage ed.: W. Zuckschwerdt Verlag.
- SCHRODER, R. & LINKE, R. P. 1999. Cerebrovascular involvement in systemic AA and AL amyloidosis: a clear haematogenic pattern. *Virchows Arch*, 434, 551-60.
- SEMERAD, C. L., CHRISTOPHER, M. J., LIU, F., SHORT, B., SIMMONS, P. J., WINKLER, I., LEVESQUE, J. P., CHAPPEL, J., ROSS, F. P. & LINK, D. C. 2005. G-CSF potently inhibits osteoblast activity and CXCL12 mRNA expression in the bone marrow. *Blood*, 106, 3020-7.
- SEMERAD, C. L., LIU, F., GREGORY, A. D., STUMPF, K. & LINK, D. C. 2002. G-CSF is an essential regulator of neutrophil trafficking from the bone marrow to the blood. *Immunity*, 17, 413-23.

## 6. LITERATURVERZEICHNIS

---

- SEZER, O., HEIDER, U., ZAVRSKI, I., KUHNE, C. A. & HOFBAUER, L. C. 2003. RANK ligand and osteoprotegerin in myeloma bone disease. *Blood*, 101, 2094-8.
- SIEGEL, R., NAISHADHAM, D. & JEMAL, A. 2013. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin*, 63, 11-30.
- SMITH, T. J., BOHLKE, K., LYMAN, G. H., CARSON, K. R., CRAWFORD, J., CROSS, S. J., GOLDBERG, J. M., KHATCHERESSIAN, J. L., LEIGHL, N. B., PERKINS, C. L., SOMLO, G., WADE, J. L., WOZNIAK, A. J., ARMITAGE, J. O. & AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL, O. 2015. Recommendations for the Use of WBC Growth Factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*, 33, 3199-212.
- SOLARY, E., GUIGUET, M., ZELLER, V., CASASNOVAS, R. O., CAILLOT, D., CHAVANET, P., GUY, H. & MACK, G. 1992. Radioimmunoassay for the measurement of serum IL-6 and its correlation with tumour cell mass parameters in multiple myeloma. *Am J Hematol*, 39, 163-71.
- SOMLO, G., SNIYCINSKI, I., TER VEER, A., LONGMATE, J., KNUTSON, G., VUK-PAVLOVIC, S., BHATIA, R., CHOW, W., LEONG, L., MORGAN, R., MARGOLIN, K., RASCHKO, J., SHIBATA, S., TETEF, M., YEN, Y., FORMAN, S., JONES, D., ASHBY, M., FYFE, G., HELLMANN, S. & DOROSHOW, J. H. 1999. Recombinant human thrombopoietin in combination with granulocyte colony-stimulating factor enhances mobilization of peripheral blood progenitor cells, increases peripheral blood platelet concentration, and accelerates hematopoietic recovery following high-dose chemotherapy. *Blood*, 93, 2798-806.

## 6. LITERATURVERZEICHNIS

---

- STAHEL, R. A., JOST, L. M., CERNY, T., PICHERT, G., HONEGGER, H., TOBLER, A., JACKY, E., FEY, M. & PLATZER, E. 1994. Randomized study of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor after high-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation for high-risk lymphoid malignancies. *J Clin Oncol*, 12, 1931-8.
- STANLEY, E., LIESCHKE, G. J., GRAIL, D., METCALF, D., HODGSON, G., GALL, J. A., MAHER, D. W., CEBON, J., SINICKAS, V. & DUNN, A. R. 1994. Granulocyte/macrophage colony-stimulating factor-deficient mice show no major perturbation of hematopoiesis but develop a characteristic pulmonary pathology. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 91, 5592-6.
- STRAKA, C., HEBART, H., ADLER-REICHEL, S., WERDING, N., EMMERICH, B. & EINSELE, H. 2003. Blood stem cell collections after mobilization with combination chemotherapy containing ifosfamide followed by G-CSF in multiple myeloma. *Oncology*, 65 Suppl 2, 94-8.
- STRAKA, C., ODUNCU, F., HINKE, A., EINSELE, H., DREXLER, E., SCHNABEL, B., ARSENEV, L., WALTHER, J., KONIG, A. & EMMERICH, B. 2004. Responsiveness to G-CSF before leukopenia predicts defense to infection in high-dose chemotherapy recipients. *Blood*, 104, 1989-94.
- STRAKA, C., SALWENDER, H., SCHNABEL, B., SANDHERR, M., WANDT, H., HUBEL, K., SCHEID, C., METZNER, B., HENTRICH, M., FRANKE, D., WEIDENEGGER, G., FREUND, M., SEZER, O., EINSELE, H., HINKE, A. & EMMERICH, B. 2014. Granulocyte-colony stimulating factor response is superior to neutropenia duration in predicting the risk of infection after high-dose chemotherapy for myeloma and lymphoma. *Leuk Lymphoma*, 1-9.

- STRAKA, C., SANDHERR, M., SALWENDER, H., WANDT, H., METZNER, B., HUBEL, K., SILLING, G., HENTRICH, M., FRANKE, D., SCHWERDTFEGER, R., FREUND, M., SEZER, O., GIAGOUNIDIS, A., EHNINGER, G., GRIMMINGER, W., ENGERT, A., SCHLIMOK, G., SCHEID, C., HELLMANN, P., HEINISCH, H., EINSELE, H., HINKE, A. & EMMERICH, B. 2011. Testing G-CSF responsiveness predicts the individual susceptibility to infection and consecutive treatment in recipients of high-dose chemotherapy. *Blood*, 117, 2121-8.
- SUMMERS, C., RANKIN, S. M., CONDLIFFE, A. M., SINGH, N., PETERS, A. M. & CHILVERS, E. R. 2010. Neutrophil kinetics in health and disease. *Trends Immunol*, 31, 318-24.
- SURATT, B. T., PETTY, J. M., YOUNG, S. K., MALCOLM, K. C., LIEBER, J. G., NICK, J. A., GONZALO, J. A., HENSON, P. M. & WORTHEN, G. S. 2004. Role of the CXCR4/SDF-1 chemokine axis in circulating neutrophil homeostasis. *Blood*, 104, 565-71.
- TETE, S. M., BIJL, M., SAHOTA, S. S. & BOS, N. A. 2014. Immune defects in the risk of infection and response to vaccination in monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma. *Front Immunol*, 5, 257.
- TO, L. B., SHEPPERD, K. M., HAYLOCK, D. N., DYSON, P. G., CHARLES, P., THORP, D. L., DALE, B. M., DART, G. W., ROBERTS, M. M., SAGE, R. E. & ET AL. 1990. Single high doses of cyclophosphamide enable the collection of high numbers of hemopoietic stem cells from the peripheral blood. *Exp Hematol*, 18, 442-7.
- 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*, 85, 588-96.

## 6. LITERATURVERZEICHNIS

---

- TWOMEY, J. J. 1973. Infections complicating multiple myeloma and chronic lymphocytic leukemia. *Arch Intern Med*, 132, 562-5.
- ULICH, T. R., DEL CASTILLO, J. & SOUZA, L. 1988. Kinetics and mechanisms of recombinant human granulocyte-colony stimulating factor-induced neutrophilia. *Am J Pathol*, 133, 630-8.
- VELA-OJEDA, J., GARCIA-RUIZ ESPARZA, M. A., PADILLA-GONZALEZ, Y., SANCHEZ-CORTES, E., GARCIA-CHAVEZ, J., MONTIEL-CERVANTES, L., REYES-MALDONADO, E., MAJLUF-CRUZ, A. & MAYANI, H. 2009. Multiple myeloma-associated amyloidosis is an independent high-risk prognostic factor. *Ann Hematol*, 88, 59-66.
- WALSH, J. C. 1971. The neuropathy of multiple myeloma. An electrophysiological and histological study. *Arch Neurol*, 25, 404-14.
- WATARI, K., ASANO, S., SHIRAFUJI, N., KODO, H., OZAWA, K., TAKAKU, F. & KAMACHI, S. 1989. Serum granulocyte colony-stimulating factor levels in healthy volunteers and patients with various disorders as estimated by enzyme immunoassay. *Blood*, 73, 117-22.
- YANG, F. C., TSUJI, K., ODA, A., EBIHARA, Y., XU, M. J., KANEKO, A., HANADA, S., MITSUI, T., KIKUCHI, A., MANABE, A., WATANABE, S., IKEDA, Y. & NAKAHATA, T. 1999. Differential effects of human granulocyte colony-stimulating factor (hG-CSF) and thrombopoietin on megakaryopoiesis and platelet function in hG-CSF receptor-transgenic mice. *Blood*, 94, 950-8.
- ZHANG, X. G., KLEIN, B. & BATAILLE, R. 1989. Interleukin-6 is a potent myeloma-cell growth factor in patients with aggressive multiple myeloma. *Blood*, 74, 11-3.

## 7. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Knochenmarkinfiltration durch Plasmazellen .....	7
Abbildung 2: Pathogenese des Multiplen Myeloms .....	7
Abbildung 3: Serumeiweißelektrophorese mit M-Gradient [1] in der $\gamma$ - Fraktion .....	9
Abbildung 4: Vereinfachtes Modell G-CSF-induzierter Stammzellmobilisierung .....	14
Abbildung 5: Zeitlicher Verlauf der Mobilisierung (MOB) ab Beginn der Chemotherapie (CTx) in Tagen. ....	20
Abbildung 6: Zeitlicher Verlauf der Hochdosischemotherapie (HDT) und autologen Stammzelltransplantation (TX) ab Beginn der Hochdosischemotherapie in Tagen. ....	21
Abbildung 7: Leukozytenverlauf des Gesamtkollektivs (A), der Hoch- (B) und Niedrigrisiko-Gruppe (C) von Tag 5–15 ab Mobilisierung (Tag 5: Baseline, Tag 6: G-CSF-Antwort).....	31
Abbildung 8: Dauer kritischer Leukopenie $< 1.000/\mu\text{l}$ in Tagen in Abhängigkeit von der G-CSF-Antwort (Hoch-/Niedrigrisiko)..	33
Abbildung 9: Dauer kritischer Neutropenie $< 500/\mu\text{l}$ in Tagen in Abhängigkeit von der G-CSF-Antwort (Hoch-/Niedrigrisiko)..	33
Abbildung 10: Moderate Thrombozytopenie $< 50.000/\mu\text{l}$ (A) und kritische Thrombozytopenie $< 20.000/\mu\text{l}$ (B) in Tagen in Abhängigkeit von der G-CSF-Antwort (Hoch-/Niedrigrisiko). ....	34
Abbildung 11: Fieber (A) und febrile Neutropenie (B) in Tagen in Abhängigkeit von der G-CSF-Antwort (Hoch-/Niedrigrisiko)..	36
Abbildung 12: Klinisch (A) und mikrobiologisch (B) dokumentierte Infektionen, FUO (C) und Gesamtinfektionsrate (A+B+C) in Abhängigkeit von der G-CSF-Antwort (Hoch-/Niedrigrisiko)..	38
Abbildung 13: Dauer intravenöser Antibiotikatherapie in Tagen in Abhängigkeit von der G-CSF-Antwort (Hoch-/Niedrigrisiko)..	39
Abbildung 14: Anzahl der transfundierten Erythrozytenkonzentrate in Abhängigkeit von der G-CSF-Antwort (Hoch-/Niedrigrisiko)..	40
Abbildung 15: Anzahl der transfundierten Thrombozytenkonzentrate in Abhängigkeit von der G-CSF-Antwort (Hoch-/Niedrigrisiko)..	41

## 7. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

---

Abbildung 16: G-CSF-Gabe in Tagen in Abhängigkeit von der G-CSF-Antwort (Hoch-/Niedrigrisiko).....	42
Abbildung 17: CD34 <sup>+</sup> -Sammelergebnis (10 <sup>6</sup> /kg) in Abhängigkeit von der G-CSF-Antwort (Hoch-/Niedrigrisiko). ....	43
Abbildung 18: Gesamtüberleben der Gesamtpopulation (A) und der Risikogruppen (B) in Monaten. ....	45
Abbildung 19: G-CSF-Antwort (Leukozyten/μl) von Mobilisierung (MOB), 1. und 2. Hochdosis (HDT). ....	49
Abbildung 20: Korrelation der G-CSF-Antworten von Mobilisierungs- und 1. bzw. 2. Hochdosischemotherapie.....	50

## 8. TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Klinische Zeichen und Symptome zum Zeitpunkt der Diagnose von 1.700 Patienten mit Multiplem Myelom an der Medizinischen Klinik und Poliklinik V der Universität Heidelberg im Zeitraum von 1992–2008 (Goldschmidt et al., 2009). .....	9
Tabelle 2: Mobilisierungsregime.....	19
Tabelle 3: Patienten- und Behandlungscharakteristika. ....	26
Tabelle 4: Stammzellmobilisierung und -ausbeute.....	29
Tabelle 5: G-CSF-Antwort. ....	29
Tabelle 6: Leukozyten ( $10^3/\mu\text{l}$ ) von Tag 5–15 ab Mobilisierung. ....	32
Tabelle 7: Leukozyten ( $10^3/\mu\text{l}$ ) der Hochrisiko-Gruppe von Tag 5–15 ab Mobilisierung. ....	32
Tabelle 8: Leukozyten ( $10^3/\mu\text{l}$ ) der Niedrigrisiko-Gruppe von Tag 5–15 ab Mobilisierung. ....	32
Tabelle 9: Kritische Leukopenie ( $< 1.000/\mu\text{l}$ ), kritische Neutropenie ( $< 500/\mu\text{l}$ ), moderate ( $< 50.000/\mu\text{l}$ ) und kritische Thrombopenie ( $< 20.000/\mu\text{l}$ ) in Abhängigkeit von der G-CSF-Antwort (Hoch-/Niedrigrisiko).....	35
Tabelle 10: Fieber $\geq 38,0$ °C und febrile Neutropenie in Tagen in Abhängigkeit von der G-CSF-Antwort (Hoch-/Niedrigrisiko). ....	37
Tabelle 11: Fieber (n) und dokumentierte Infektionen (n) in Abhängigkeit von der G-CSF-Antwort (Hoch-/Niedrigrisiko). ....	38
Tabelle 12: Dauer intravenöser Antibiotikatherapie in Tagen in Abhängigkeit von der G-CSF-Antwort (Hoch-/Niedrigrisiko). ....	39
Tabelle 13: Anzahl der transfundierten Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentrate (n) in Abhängigkeit von der G-CSF-Antwort (Hoch-/Niedrigrisiko).....	41
Tabelle 14: Mobilisierung und Stammzellausbeute in den Risikogruppen (Hoch-/Niedrigrisiko). ....	43
Tabelle 15: Patienten- und Behandlungsmerkmale in Abhängigkeit von der G-CSF-Antwort (Hoch-/Niedrigrisiko). ....	46
Tabelle 16: Verteilung der Mobilisierungsregime auf die Risikogruppen (Hoch-/Niedrigrisiko). ....	48

## 8. TABELLENVERZEICHNIS

---

Tabelle 17: G-CSF Antwort (Leukozyten/ $\mu$ l) von Mobilisierung (MOB), 1. und 2. Hochdosistherapie (HDT). .....	49
--	----

### 9. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Baseline	Leukozytenausgangswert vor G-CSF-Gabe
BRK	Bayerisches Rotes Kreuz
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
C	Cyclophosphamid
CE	Cyclophosphamid/Etoposid
CTx	Chemotherapie
CXCL12	= SDF-1, Ligand von CXCR4, von Stromazellen exprimiert
CXCR4	Chemokin-Rezeptor auf hämatopoetischen Stammzellen
FUO	fever of unknown origin
G-CSF	granulocyte colony-stimulating factor
G-CSFR	G-CSF-Rezeptor
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GM-CSF	granulocyte-macrophage colony-stimulating factor
HDT	Hochdosis(chemotherapie)
Hochrisiko	Patienten mit niedriger G-CSF-Antwort
HSPC	hämatopoetische Stammzellen
IEV	Ifosfamid/Epirubicin/Etoposid
IL-6	Interleukin-6
IMiDs	Immunmodulatoren
ISS	International Staging System
i.v.	intravenös
KG	Körpergewicht
KO	Körperoberfläche
MEL140	Melphalan 140 mg/m <sup>2</sup>
MEL200	Melphalan 200 mg/m <sup>2</sup>
MGUS	Monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz
MOB	Mobilisierung(schemotherapie)
MRSA	Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus
Niedrigrisiko	Patienten mit hoher G-CSF-Antwort
NSAID	non-steroidal anti-inflammatory drugs
p.o.	per os

## 9. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

---

s.c.	subkutan
SCF	stem cell factor
SD	Standardabweichung
SDF-1	stromal-cell derived factor 1, Ligand von CXCR4, von Stromazellen exprimiert
SMM	Smouldering Multiple Myeloma
TX	(autologe) Stammzelltransplantation
VCAM-1	vascular cell adhesion molecule, Ligand von VLA-4, auf Stromazellen exprimiert
VLA-4	very late antigen 4 = Integrin $\alpha_4\beta_1$ , Rezeptor auf hämatopoetischen Stammzellen
WiSP	Wissenschaftlicher Service Pharma GmbH

## 10. ANHANG

### 10.1 Eidesstattliche Versicherung

Weidenegger, Gloria  
Name, Vorname

---

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

**Die prädiktive Bedeutung der G-CSF-Antwort nach  
Mobilisierungstherapie bei Patienten mit Multiplem Myelom**

selbstständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, den 19.01.2019

---

(Gloria Weidenegger)

## **10.2 Danksagung**

Besonders bedanken möchte ich mich

bei meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Christian Straka, einmal für die Übernahme der Doktorvaterschaft, aber auch die langjährige Unterstützung, ein stets offenes Ohr, die konstruktiven Vorschläge sowie Kritik, welche die Doktorarbeit voran gebracht und letztlich zu der gemacht haben, wie sie nun vorliegt,

bei Herrn Dr. Axel Hinke, für die statistische Auswertung sowie konstruktive Kritik über die Sinnhaftigkeit von p-Werten, und zuletzt

bei meiner Familie und meinen Freunden, welche mir in all den Jahren unterstützend zur Seite standen.