

Aus der Medizinischen Klinik - Innenstadt
Klinikum der Ludwig-Maximilian-Universität München
Direktor: Prof. Dr. M. Reincke

IEV (Ifosfamid/ Epirubicin/ Vepesid) gefolgt von G-CSF (Granulocyte colony stimulating factor) zur Mobilisierung von peripheren Stammzellen bei Lymphom- und Myelompatienten. Wirksamkeit in der Tumorreduktion und klinischer Faktoren, die die Mobilisierung beeinflussen.

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

vorgelegt von
Michael Kaspar aus Coburg
im Jahr 2007

Mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. B. Emmerich

Mitberichterstatter: Prof. Dr. H.-J. Kolb

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. I. Bumeder

Dekan: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 15.03.2007

Meiner Frau Annika
und meinen Kindern gewidmet

GLIEDERUNG

1. EINLEITUNG	8
1.1 Geschichte der Nosologie der malignen Lymphome	8
1.2 Geschichte der Therapie der malignen Lymphome	9
1.2.1 Geschichte der Therapie des Morbus Hodgkin	9
1.2.2 Geschichte der Therapie der hochmalignen Non-Hodgkin-Lymphome	10
1.3 Geschichte der peripheren Blutprogenitorzelltransplantation	11
1.3.1 Entdeckung der Stammzellen	11
1.3.2 Entwicklung der Mobilisierung	13
1.3.3 Einsatz von Wachstumsfaktoren	15
1.3.3.1 Granulocyte-macrophage colony stimulating factor	15
1.3.3.2 Granulocyte colony stimulating factor	15
1.3.3.3 Stem cell factor	17
1.3.3.4 Interleukin-3	17
1.4 Chemotherapie der Mobilisierung	17
1.5 Das IEV (Ifosfamid/ Epirubicin/ Vepesid) -Schema zur Mobilisierung von Progenitorzellen	18
1.6 Einflußfaktoren der Blutprogenitorzellmobilisation	19
1.7 Fragestellung	20
2. MATERIAL UND METHODEN	21
2.1 Patientenauswahl	21
2.2 Therapieprotokoll	22
2.3 Datenerhebung	24
2.4 Patientenkollektiv	24
2.5 Verteilung der einzelnen Chemotherapieschemata der Vortherapie	28
2.6 Kumulative Dosis der Zytostatika in der Vortherapie	29
2.7 Statistik	30
3. ERGEBNISSE	31
3.1 Überlebenszeit nach peripherer Blutprogenitorzelltransplantation	31

3.2 Verlauf der Leukozytenwerte nach IEV-Applikation	32
3.3 Verlauf der Thrombozytenwerte nach IEV-Applikation	32
3.4. Zeitpunkt der Apherese nach IEV-Applikation	33
3.5 Auswertung der IEV-Therapie	34
3.6 Meßergebnisse der peripheren Blutprogenitorzellen	36
3.6.1 Meßergebnisse der CD-34-Gruppe	37
3.6.2 Meßergebnisse der CFU-GM-Gruppe	41
3.7 Statistische Ergebnisse	45
3.7.1 Statistische Auswertung der Patienten mit CD34-Zell-Messungen	46
3.7.1.1 Patientenbedingte, unbeeinflussbare Faktoren	46
3.7.1.1.1 Geschlecht	46
3.7.1.1.2 Alter	46
3.7.1.2 Tumorbedingte, eventuell beeinflussbare Faktoren	46
3.7.1.2.1 Knochenmarksbefall	46
3.7.1.2.2 Laktatdehydrogenase	46
3.7.1.2.3 Stadium der Erkrankung	46
3.7.1.2.4 Tumorentität	46
3.7.1.3 Patientenabhängige, beeinflussbare Faktoren	47
3.7.1.3.1 Zeitpunkt der Erstdiagnose	47
3.7.1.3.2 Anzahl der Chemotherapiezyklen	47
3.7.1.3.3 Zeitliche Distanz zur letzten Chemotherapie	47
3.7.1.3.4 Bestrahlung	47
3.7.1.3.5 Cyclophosphamidgabe und -dosis	48
3.7.1.3.6 Adriamycingabe und -dosis	48
3.7.1.3.7 Procarbazingabe und -dosis	48
3.7.1.3.8 Mitoxantrongabe und -dosis	48
3.7.1.3.9 Chlorambucilgabe und -dosis	48
3.7.1.3.10 Vincristingabe und -dosis	48
3.7.1.3.11 Bleomycingabe und -dosis	48
3.7.1.3.12 Ifosfamidgabe und -dosis	49
3.7.1.3.13 Etoposidgabe und -dosis	49
3.7.1.3.14 Methotrexatgabe und -dosis	49
3.7.1.3.15 Cytarabingabe	49
3.7.1.3.16 Anzahl der IEV-Zyklen vor der Apherese	49
3.7.1.3.17 Anzahl der Apheresen	49
3.7.1.4 Überlebenszeit nach PBPC-Transplantation	51
3.7.2 Statistische Auswertung der Patienten mit CFU-GM-Messungen	52
3.7.2.1 Patientenbedingte, unbeeinflussbare Faktoren	52

3.7.2.1.1 Geschlecht -----	52
3.7.2.1.2 Alter -----	52
3.7.2.2 Tumorbedingte, eventuell beeinflussbare Faktoren -----	52
3.7.2.2.1 Knochenmarksbefall -----	52
3.7.2.2.2 Laktatdehydrogenase -----	52
3.7.2.2.3 Stadium der Erkrankung -----	52
3.7.2.2.4 Tumorentität -----	53
3.7.2.3 Patientenabhängige, beeinflussbare Faktoren -----	53
3.7.2.3.1 Zeitpunkt der Erstdiagnose -----	53
3.7.2.3.2 Anzahl der Chemotherapiezyklen -----	54
3.7.2.3.3 Zeitliche Distanz zur letzten Chemotherapie -----	54
3.7.2.3.4 Bestrahlung -----	55
3.7.2.3.5 Cyclophosphamidgabe und -dosis -----	56
3.7.2.3.6 Adriamycingabe und -dosis -----	57
3.7.2.3.7 Procarbazingabe und -dosis -----	57
3.7.2.3.8 Mitoxantrongabe und -dosis -----	57
3.7.2.3.9 Chlorambucilgabe und -dosis -----	57
3.7.2.3.10 Vincristingabe und -dosis -----	57
3.7.2.3.11 Bleomycingabe und -dosis -----	57
3.7.2.3.12 Ifosfamidgabe und -dosis -----	57
3.7.2.3.13 Etoposidgabe und -dosis -----	58
3.7.2.3.14 Methotrexatgabe und -dosis -----	58
3.7.2.3.15 Cytarabingabe -----	59
3.7.2.3.16 Anzahl der IEV-Zyklen vor der Apherese -----	59
3.7.2.3.17 Anzahl der Apheresen -----	59
3.7.2.4 Überlebenszeit nach PBPC-Transplantation -----	59
4. DISKUSSION -----	60
4.1 Fragestellung der Arbeit -----	60
4.2 Ergebnisse -----	60
4.2.1 Ergebnisse in Bezug auf das IEV-Schema -----	60
4.2.2 Ergebnisse in Bezug auf die Vortherapie -----	60
4.3 Mobilisierung -----	61
4.3.1 Effektivität von IEV um PBPC zu mobilisieren -----	62
4.3.2 Effektivität von IEV gegen maligne Lymphome -----	63
4.3.3 Toxizität von IEV -----	64
4.4 Einflußfaktoren auf periphere Blutprogenitorzellen -----	66
4.4.1 Patientenbedingte, unabhängige Faktoren -----	66
4.4.1.1 Alter der Patienten -----	66

4.4.1.2 Geschlecht -----	66
4.4.2. Tumorbedingte, potentiell beeinflussbare Faktoren-----	66
4.4.2.1 Knochenmarksbefall-----	66
4.4.2.2 Laktatdehydrogenase -----	67
4.4.2.3 Stadium der Erkrankung-----	67
4.4.2.4 Tumorentität -----	68
4.4.3 Patientenabhängige beeinflussbare Faktoren-----	69
4.4.3.1 Vortherapie mit Chemotherapeutika -----	69
4.4.3.2 Therapieschemata der Chemotherapeutika -----	70
4.4.3.3 Chemotherapiezyklen -----	71
4.4.3.4 Bestrahlung -----	72
4.4.3.5 Intervall zur Salvagetherapie -----	73
4.4.3.6 Zeit zwischen Erstdiagnose und Transplantation -----	74
4.4.3.7 Einfluß einzelner Medikamente -----	74
4.4.3.7.1 Cyclophosphamid -----	74
4.4.3.7.2 Adriamycin -----	75
4.4.3.7.3 Procarbazin -----	75
4.4.3.7.4 Mitoxantron-----	76
4.4.3.7.5 Chlorambucil-----	76
4.4.3.7.6 Vincristin -----	76
4.4.3.7.7 Bleomycin und Etoposid -----	76
4.4.3.7.8 Ifosfamid -----	76
4.4.3.7.9 Methotrexat -----	77
4.4.3.7.10 Melphalan-----	78
4.4.3.8 Beziehung zwischen Anzahl der peripheren Blutprogenitorzellen und Überlebenszeit nach Transplantation -----	79
5. ZUSAMMENFASSUNG-----	80
6. LITERATURVERZEICHNIS-----	82
7. ANHANG -----	91
7.1 Krankheitsstadien -----	91
7.2 Chemotherapieschemata -----	93
7.3 Verzeichnis der Abkürzungen -----	99
8. DANKSAGUNG -----	100
9. LEBENS LAUF -----	101

1. Einleitung

1.1 Geschichte der Nosologie der malignen Lymphome

Thomas Hodgkin veröffentlichte im Jahr 1832 in der Zeitschrift "Medical-Chirurgical Transplantations" einen Artikel mit der Überschrift: " On some of the morbid appearances of the absorbent glands and spleen". In dieser Arbeit wurde erstmals das Krankheitsbild der Lymphome als eigenständige Erkrankung beschrieben und nicht in die Gruppe der Lymphangiopathien wie Tuberkulose, Syphilis oder Karzinome eingeordnet (Koziner et al., 1994).

Die erste Einteilung des Hodgkin-Lymphoms in Paragranulom, Granulom und Sarkom fand in den 50er Jahren während einer Konferenz in Rye im Bundesstaat New York statt. Sie wurde durch die noch heute übliche histologische Einteilung der Lymphogranulomatose (eher pathologisch orientierter Name des M.Hodgkin) in lymphozytenreich, nodulär-sklerös, gemischtzellig und lymphozytenarm ersetzt. Die Einführung des ersten 4-Stadien-Systems zur klinischen Einteilung der Ausbreitung des M.Hodgkin fand ebenfalls in Rye statt. Fünf Jahre später wurde die erweiterte Version in Ann Arbor, Michigan, vorgestellt und nach dieser Stadt benannt. Heute noch wird die Einteilung nach Ann Arbor zur Routineklassifikation der klinischen Tumorausbreitung für Hodgkinlymphome und fast alle Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) benutzt (s. Anhang).

Robert Virchow, der 1845 die Leukämien definiert hatte, unterschied 1863 Leukämien in einen leukämischen und einen aleukämischen Typ. Für letzteren führte er den Terminus Lymphosarkom ein. Somit waren die NHL von einem der größten Mediziner und Forscher des 19. Jahrhunderts entdeckt worden.

1871 wurde das erste Mal der Begriff „malignes Lymphom“ von Billroth benutzt (Banks et al., 1990).

Die erste systematische Einteilung wurde 1942 von Gall und Mallory nach klinisch-pathologischen Aspekten vorgenommen. Doch erst Rappaport et al. konnten 1956 eine Lymphom-Klassifikation einführen, die leicht anzuwenden und von prognostischer Aussage war. Dieses System basierte auf der Zellgröße (kleine, intermediäre und große Zellen) und auf der An- oder Abwesenheit von nodulärem Wachstumsmuster.

Bis vor einigen Jahren waren zwei verschiedene Klassifikationen in Gebrauch: Die Kiel-Klassifikation, die Lennert 1974 entwickelt hat, war vor allem im europäischen Raum verbreitet. Sie berücksichtigt morphologische und immunhistologische Aspekte der Tumoren und hat ihren Vorteil in der einprägsamen Namensgebung der einzelnen Entitäten.

Die in den USA entwickelte und verbreitete „working formulation“ orientiert sich an der Wachstumsform (nodulär oder diffus), der Zellgröße und der Differenzierung. Durch diese

nebeneinander bestehenden, jeweils mit verschiedenen Schwächen behafteten Klassifikationen, wurden interkontinentale Vergleiche erschwert.

Mit der Einführung einer neuen Einteilung für maligne Lymphome, der sogenannten REAL (Revidierte europäisch amerikanische Klassifikation lymphoider Neoplasien) konnte dieses Manko beseitigt und endlich ein weltweit einheitliches Diagnosesystem für Lymphome geschaffen werden. Als biologisch orientierte Einteilung, die sich an morphologischen, immunologischen und genetischen Merkmalen orientiert, werden in der REAL T- und B-Zell-Neoplasien sowie Vorläufer und periphere Neoplasien unterteilt.

1999 wurde die REAL durch die WHO-Klassifikation aktualisiert.

1.2 Geschichte der Therapie der malignen Lymphome

1.2.1 Geschichte der Therapie des Morbus Hodgkin

Nur sechs Jahre nach der Entdeckung der Röntgenstrahlen unternahmen Pusey (1902) und Senn (1903) erste Versuche Patienten mit Hodgkin-Lymphom mit Hilfe dieser Strahlung zu behandeln (Pusey, 1902); (Geary, 2000). Die Therapieerfolge blieben dürftig und erst 1963 konnten Peters und Kollegen erstmals von erhöhten Überlebensraten und auch von Heilungen berichten. Erst der Einsatz von Linearbeschleunigern und neuen Techniken wie der Mantelfeld- und "Involved-Field"-Bestrahlung, durch Kaplan 1962 eingeführt, erbrachte der Strahlentherapie einen Stellenwert in der Therapie maligner Erkrankungen.

Ein antitumoröser Effekt durch Chemotherapie konnte erstmals für Nitrogenmustard, ein Derivat des im Zweiten Weltkrieg verwendeten hochgiftigen Mustard-Gases, nachgewiesen werden. Der M. Hodgkin war einer der Tumoren, für die Goodman und Mitarbeiter 1946 Ansprechraten beschrieben hatten (Goodman, et al., 1946). Nachdem weitere, gegen die Hodgkinlymphome aktive Substanzen wie Vinblastin, Etoposid, Procarbazin und andere entdeckt worden waren, setzten DeVita et al. 1970 mit der Polychemotherapie MOPP (s. Anhang) einen Meilenstein in der Lymphomtherapie (DeVita et al., 1970). Die Entdeckung dieses potentiell kurativen Regimes reduzierte die Mortalität der Patienten deutlich.

Bonnadonna et al. stellten 1973 die neue Kombination ABVD (s. Anhang) vor, die nicht nur eine geringe Rate von Zweitmalignomen, sondern auch keine Kreuzresistenz bezüglich der Wirkstoffgruppen des MOPP-Schemas aufweist. Dadurch war ein Regime mit acht verschiedenen wirksamen Einzelsubstanzen gefunden, welches durch die Kombination MOPP/ABVD alle Pharmaka in jedem Zyklus einsetzt. Noch heute gilt das MOPP/ABVD-Schema als Standardtherapie für fortgeschrittene Hodgkin-Erkrankungen (Stadien III B und IV B). Da in Europa statt des Nitrogenmustard Cyclophosphamid verabreicht wird, heißt das Schema hier COPP/ABVD (s. Anhang).

Seit 2003 werden Patienten in fortgeschritteneren Stadien nach dem neuen Studienprotokoll der Deutschen Hodgkin-Lymphom-Studiengruppe mit BEACOPP-basis bzw. BEACOPP-

eskaliert (s. Anhang) behandelt. In diesem Schema wird im Vergleich zu COPP/ABVD auf Dacarbazin verzichtet, Etoposid verabreicht und durch eine Intervallverkürzung und Einsatz von G-CSF die Dosisintensität erhöht (Diehl et al., 2003).

Wenngleich die Therapieerfolge in den günstigen Prognosegruppen gut bis sehr gut ausfallen, ergeben sich vor allem bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung zwei Problemstellungen:

1. Welche Therapieoption haben Patienten, die keine komplette Remission erreichen?
2. Welche Therapieoption haben Patienten mit einem Frührezidiv (innerhalb von 12 Monaten nach Erreichen der Remission)?

Diese Patientenkollektive haben eine sehr schlechte Prognose. Deshalb sollen sie, wenn möglich, einer hochdosierten Radio- und/oder Chemotherapie mit autologer oder allogener Stammzelltransplantation zugeführt werden (Goldman et al., 1998).

1.2.2 Geschichte der Therapie der hochmalignen Non-Hodgkin-Lymphome

Die ersten Berichte über Heilungen von NHL durch Chemotherapeutika stammen aus dem Jahr 1975 bei Einsatz des C-MOPP-Schemas (s. Anhang). Schon ein Jahr später erschien die erste Veröffentlichung über die Wirksamkeit des adriamycinhaltigen Regimes CHOP (s. Anhang) von McKelvey et al. (McKelvey et al., 1976). Trotz der Entwicklung von neueren Chemotherapie-Kombinationen sowohl der zweiten als auch der dritten Generation wie COPBLAM oder MACOP-B (s. Anhang) und der Verbesserung der supportiven Maßnahmen hat noch kein Schema bessere Ergebnisse erzielt als das CHOP-Schema. Jedoch haben die neuen Regime eine höhere Toxizität (Peterson et al., 1994); (Fisher et al., 1993).

Durch die heute übliche Ersttherapie von Lymphomen mit Polychemotherapie werden Remissionsraten von 50-80% erzielt (Oster et al., 1990). Nach der Einführung dieser Therapieart vor etwa 20 Jahren kamen viele Zytostatikakombinationen zum Einsatz oder wurden in klinischen Studien verwendet wie z.B. COPBLAM, ProMACE, COPP oder MACOP-B (s. Anhang). Obwohl teilweise erheblichen Unterschiede in Applikationsart und Wirkstoffkombination bestehen, gleichen sich alle Schemata bezüglich ihrer Wirksamkeit (Fisher et al., 1993). In etwa 40-50% der Fälle folgt jedoch ein Rezidiv.

Die mittleren Überlebenszeiten von Patienten, die nicht auf die Primärtherapie ansprechen oder ein frühes Rezidiv erleiden, liegen zwischen 6 und 28 Monaten und stellen somit potentielle Kandidaten für eine intensiviertere Therapie dar (Cabanillas et al., 1982); (Velazquez et al., 1988).

1.3 Geschichte der peripheren Blutprogenitorzelltransplantation

Durch Fortschritte im Verständnis der Physiologie der Hämatopoese, der Transplantationsmedizin, der Immunologie und nicht zuletzt durch technische Entwicklungen wurde die Transplantation von peripheren Blutprogenitorzellen (PBPC) als Therapieform ermöglicht. Sie erlebte in den letzten 15 Jahren einen Wandel von einer Behandlung im Versuchsstadium hin zu einer Standardtherapie, die potentiell kurativ gegen maligne Erkrankungen eingesetzt wird. Mittlerweile hat sie der autologen Knochenmarkstransplantation den Stellenwert abgelaufen. Im Jahr 1997 betrug der Anteil der PBPC an autologen Transplantationen etwa 75 % (To et al., 1997). Bis zum Jahr 2000 ist der Anteil der PBPC auf 95 % angestiegen (Jahresbericht 1999/2000 deutsches Register für Stammzelltransplantationen). Die Vorteile der Transplantation von peripheren PBPC besteht in einer schnelleren Repopulation der Leukozyten und Thrombozyten, was eine Verminderung der Infektionen und Blutungen nach Hochdosistherapie und somit auch einen kürzeren Krankenhausaufenthalt zur Folge hat (Sheridan et al., 1994); (Langenmayer et al., 1995).

1.3.1 Entdeckung der Stammzellen

Bereits im Jahr 1909 propagierte Maximow in Berlin die Existenz von Zellen im Blut, welche die Fähigkeit zur Hämatopoese besitzen (McCarthy et al., 1993). Erst etwa 50 Jahre später konnte der experimentelle Beweis jener These geliefert werden. An Mäusen wurde festgestellt, daß diese Tiere durch die Infusion von Spenderknochenmark vor tödlichen Bestrahlungsfolgen geschützt werden können. Dies ließ sich nur mit dem Anwachsen von hämatopoetischen Spenderzellen im Empfängerknochenmark erklären.

Zu jener Zeit prägten John Goodman und George Hodgson vom Oak Ridge National Laboratory als erste den Begriff der „blood stem cells“, der Blutstammzelle. Sie bewiesen 1962 die regenerativen Fähigkeiten zirkulierender Stammzellen nach myeloablativer Bestrahlung (Körbling et al., 1986). 1964 glückte Cavins und Mitarbeitern die erste autologe Transplantation von Stammzellen bei Hunden. Im selben Jahr konnte Fliedner mit seiner Gruppe in Freiburg die Fähigkeit zur Teilung von zirkulierenden Blutstammzellen nachweisen. Diese Entdeckung bewirkte ein Umdenken unter den Wissenschaftlern, da zu dieser Zeit niemand an die Zirkulation und Teilungsfähigkeit unreifer Zellen unter physiologischen Bedingungen glaubte. Solche Anzeichen waren bisher als Indikatoren für leukämische Neoplasien gehalten worden (Körbling et al., 1990). Parallel dazu entwickelten Lajtha und McCulloch das Konzept der pluripotenten Stammzelle der Hämatopoese, das noch bis heute als physiologische Basis der Blutbildung angesehen wird (Dexter et al., 1993).

Als Stammzellen bezeichnet man die Zellpopulation des blutbildenden Systems, die einerseits in der Lage ist, sich selbst zu erneuern, andererseits aber auch die zellulären

Elemente des Blutes wie Erythrozyten, Leukozyten und Blutplättchen zu bilden vermag. Im Knochenmark liegen diese Zellen meist in der G₀-Phase vor, also in einem Ruhezustand. Hierarchisch gesehen stehen unterhalb der Stammzellen die multipotenten Progenitorzellen, die ihre Fähigkeit zur Selbsterneuerung verloren haben und eine fortschreitende Beschränkung auf eine Zelllinie aufweisen. Diese Zellen befinden sich häufiger als Stammzellen in aktiven Zyklen und sind zu hoher Proliferationsaktivität befähigt. Daraus kann gefolgert werden, daß Stammzellen eher für die Langzeit-Rekonstitution und Progenitorzellen eher für die Kurzzeit-Rekonstitution nach Transplantation verantwortlich sind.

Die Arbeitsgruppe um Fliedner konnte für Hunde eine über zehn Jahre andauernde Rekonstitution nach Ganzkörperbestrahlung und nachfolgender allogener Transplantation von mononukleären Zellen aus dem Blut konstatieren. Nach der Datenlage erschienen die Stammzelltransplantate genauso sicher wie die Knochenmarkstransplantate.

Durch die gleichzeitige Entwicklung leistungsfähiger Zellseparatoren durch IBM war den ersten klinischen Tests am Menschen der Weg geebnet. McCredie und Freireich nahmen 1970 die erste periphere Stammzelltransplantation an eineiigen Zwillingen vor. Die Ergebnisse der ersten Transplantationsversuche peripherer Stammzellen waren durchweg enttäuschend, was an der Anzahl oder der Applikationsweise der Transplantate lag. Die nachfolgende Frage, ob für ein erfolgreiches Anwachsen der Stammzellen eine Mobilisierung notwendig sei, wurde von Carol Richman und Kollegen geklärt. Durch ihre Anreicherung der Transplantate auf Zellzahlen, die denen der Knochenmarkstransplantate entsprach, bahnten sie den Weg für die periphere Blutprogenitorzelltransplantation (PBPCT); (Richman et al., 1976).

Zwischen 1985 und 1986 wurden in vier verschiedenen hämatologischen Zentren nahezu gleichzeitig experimentelle Studien über die PBPCT vorgenommen. Sowohl in den Arbeitsgruppen von Martin Körbling in Heidelberg, von Chris Juttner in Adelaide, Anne Kessinger in Omaha sowie von Josy Reiffers in Bordeaux konnte die erfolgreiche Transplantation und Rekonstitution der hämatopoetischen Funktion nachgewiesen werden (Körbling et al., 1985); (Juttner et al., 1985); (Kessinger et al., 1986).

Diese Studien legten den Grundstein der Entwicklung der PBPCT.

Doch ohne gleichzeitige Verbesserung der Nachweismöglichkeiten für PBPC wäre der heutige Standard nie zu erreichen gewesen. Der erste quantitative Nachweis für PBPC war der "haematopoetic colony assay". Hierbei wurden etwa 7-20 Tage nach Einlegen der Zellen in Nährmedien die morphologisch sichtbaren Kolonien der daraus entstandenen Blutzellen gezählt. Diese wurden CFU (colony forming units) genannt, je nach Zellart beispielsweise CFU-GM (Granulozyten und Makrophagen) oder CFU-E (Erythrozyten).

Durch die Entdeckung des Oberflächenantigens CD34 mittels monoklonaler Mausantikörper wurde das Monitoring der PBPC deutlich vereinfacht und beschleunigt. Dieses Antigen wird regelmäßig als Glykoprotein von Stammzellen, Progenitorzellen, Endothelzellen kleiner Blutgefäße und embryonalen Fibroblasten exprimiert (Civin et al., 1984). Nur etwa 1,5% der mononukleären Zellen des Knochenmarks tragen das CD34-Antigen. Innerhalb der CD34-positiven-Zellgruppe (CD34+) befinden sich fast alle der kolonieformenden Zellen. Nach myeloablativer Therapie und Reinfusion von CD34+-Zellen können diese die Hämatopoese durch Wiederanwachsen, Proliferation und Differenzierung rekonstituieren.

Mit der Einführung und praktischen Anwendung der Durchflußzytometrie ergeben sich zwei Vorteile gegenüber den Colony-forming-assays:

1. Statt nach zwei Wochen können die Ergebnisse der CD34-Bestimmung nach etwa zwei Stunden abgelesen werden. Zur Bestimmung des optimalen Zeitpunktes für die Apheresen war dies ein entscheidender Fortschritt.
2. Die Standardisierung der Ergebnisse war leichter zu erzielen, da es durch die komplexere Natur des Colony-forming-assays und dessen anspruchsvollen Materialien schon schwierig war, die Reproduzierbarkeit innerhalb eines Labors aufrechtzuerhalten. In den letzten 15 Jahren nahmen nicht nur die Anzahl der Transplantationen und der Transplantationszentren sprunghaft zu, sondern auch die Indikationen. Primär im Bereich der hämatologischen Neoplasien wie NHL oder dem Multiplen Myelom eingesetzt, wird die PBPC heute bei vielen malignen, kongenitalen und nicht-malignen Erkrankungen angewendet. Das Hauptanwendungsgebiet ist aber immer noch in der Hämatologie zu sehen.

1.3.2 Entwicklung der Mobilisierung

Die Fähigkeiten von einigen peripheren Leukozyten in vitro Granulozyten- und Monozytenkolonien zu bilden wurden 1971 von mehreren Forschungsgruppen nachgewiesen. Die Anzahl dieser Leukozyten im peripheren Blut lag nur bei etwa 1-10 % im Vergleich zum Knochenmark (Neben et al., 1993).

Ein Anstieg von zirkulierenden Vorläuferzellen nach Streßsituationen oder auch nach der Gabe von ACTH, Steroiden oder Endotoxinen wurde Ende der siebziger Jahre entdeckt. Allerdings entsprach der Anstieg der Zellzahl nur dem zwei- bis vierfachen Ausgangswert. Zudem ließ die schnelle Rückkehr zum Ausgangswert binnen Stunden das Verfahren nicht praktikabel erscheinen (To et al., 1997).

Dennoch gelang es beispielsweise Kessinger et al. im sogenannten „steady state“ ausreichend PBPC zu sammeln, um Patienten nach Hochdosistherapie damit suffizient zu substituieren. Dieses Verfahren brachte aber eine Reihe Nachteile mit sich. Durch den geringen Anteil der Progenitorzellen von nur 0,18% (Pettengell et al. 1993) lag die Anzahl der benötigten Apheresen bei vier bis acht, um eine ausreichend hohe Anzahl für eine

Transplantation von PBPC zu gewinnen. Das Engraftment der Thrombozyten nach Infusion der nichtmobilisierten Stammzellen bis zum Erreichen von Werten über 20000/ μ l dauerte mit 23 bis 43 Tagen sehr lange. Dies erschien für Transplantate des „steady state“ typisch (Cagnoni et al. 1996). Auch zeigten die gesammelten Zellen eine signifikant geringere Anzahl von CFU-GM.

Richman und Mitarbeiter bemerkten, daß die Anzahl der zirkulierenden koloniebildenden Zellen sich um das 20fache steigerte, wenn die Sammlung während der Erholungsphase nach zytotoxischer Therapie vorgenommen wurde (Richman et al., 1976). Durch die Apherese von CD34+-Zellen während der Erholungsphase nach nichtablative Chemotherapie im Sinne einer Mobilisierung konnte eine eindrucksvolle Steigerung der Sammelergebnisse erzielt werden. Bei Benutzung von Cyclophosphamid als Chemotherapeutikum war eine Steigerung der Anzahl der PBPC auf das fünfzig- bis hundertfache zu beobachten.

Im Vergleich mit Patienten nach autologer Knochenmarkstransplantation (ABMT) erzielten die Patienten, deren Transplantat aus zytostatika-mobilisierten PBPC bestand, ein etwa eine Woche schnelleres Engraftment von Granulozyten und Thrombozyten (To et al., 1992). Als Nachteil dieser Gewinnungsart mußte die große Variabilität der Erholungszeiten angesehen werden. Die sehr unterschiedliche Reaktion der Patienten auf die Chemotherapie erschwerte die Planung des Apheresezeitpunktes. Lange Diskussionen über die richtige Planung der Sammlung wurden geführt. Nicht zuletzt barg die Gabe der Zytostatika selbst die Gefahr von schweren Infektionen oder Sepsis, die zum Tod oder zu schweren Schäden der Patienten führen konnten (Cagnoni et al., 1996).

Die Gewinnung peripherer Stammzellen mit Hilfe von Wachstumsfaktorstimulation war der chemo-therapieinduzierten Sammlung überlegen. Zum einen war der Zeitpunkt für die Apherese genauer vorhersagbar, zum anderen konnte eine schnellere Thrombozytenrekonstitution nachgewiesen werden.

Die Kombination beider Mobilisierungsverfahren erzielte die höchste Steigerung der CD34+-Zellen - bis zum 1000fachen des „Normalwertes“ - im Vergleich zu einer etwa 20fachen Steigerung nur durch nichtmyeloablative Zytostatika oder zu einer 20 bis 40fachen Steigerung nach Wachstumsfaktorengabe (Pettengell et al., 1993); (Roberts et al., 1995); (Demirer et al., 1996).

Die Stimulation durch die Gabe von Wachstumsfaktoren alleine reichte bei nicht vorbehandelten Patienten aus, um eine genügend große Menge von Progenitorzellen für eine autologe Transplantation zu sammeln. Dies wurde auch klinisch angewendet, um so die Toxizität, Morbidität und Dauer des Krankenhausaufenthaltes, die durch eine Chemotherapie entstehen, zu verringern.

1.3.3 Einsatz von Wachstumsfaktoren

Die Entdeckung und der klinische Einsatz von Wachstumsfaktoren führte die PBPC zu einer neuen Dimension. Am häufigsten wurde der rekombinante Granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) sowohl in klinischen Studien als auch in der Praxis eingesetzt. Nach Gabe zytotoxischer Substanzen stellten Infektionen und Sepsis das größte Risiko für den Patienten dar. Das Infektionsrisiko korrelierte eng mit Schwere und Dauer der Neutropeniephase. Bedingt durch die neutropenie-bedingte Morbidität und Mortalität mußten die Dosen der Chemotherapeutika oft reduziert werden und so wurde der potentielle Vorteil der Therapie eingeschränkt. Die supportive Verabreichung von hämatologischen Wachstumsfaktoren verbesserte die Therapie durch zwei Mechanismen:

Erstens ermöglichten die Wachstumsfaktoren einen gewissen Schutz vor neutropenie-bedingten Infektionen, die nicht selten zum Tod des Patienten führten, da die neutropene Phase verkürzt wurde. Dadurch wurde die Chance erhöht, die Induktionsphase zu überleben und somit eine Remission zu erreichen.

Zweitens konnte durch eine erhöhte Dosisintensität die Remissionsrate erhöht werden.

Diese Vorteile mußten nicht durch eine hohe Toxizität der Wachstumsfaktoren in Kauf genommen werden (Pettengell et al., 1992). Die Gabe von G-CSF nach der Mobilisierungschemotherapie erhöhte nicht nur die Anzahl der PBPC sondern reduzierte auch die Nebenwirkungen der Behandlung (Pettengell et al., 1993). Mit der Reduzierung der Anzahl der Mobilisierungszyklen und der Apheresen konnte die z.T. lebensgefährliche Toxizität und die Belastungen der Chemotherapie für den Patienten verringert werden. Ebenfalls wurden die Dauer des Krankenhausaufenthaltes und die Kosten gesenkt (Pettengell et al., 1992); (Langenmayer et al., 1995); (Alegre et al., 1997). Subjektive Vorteile für den Patienten ergaben sich aus der längeren Erholungszeit zwischen den Zyklen und den geringeren hämatologischen Nebenwirkungen.

1.3.3.1 Granulocyte-macrophage colony stimulating factor

Granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF), der erste Wachstumsfaktor für den eine Erhöhung der PBPC nach Chemotherapie nachgewiesen wurde, wird heute seltener als G-CSF benutzt. GM-CSF schien eine etwas geringere Potenz als G-CSF in Bezug auf die Mobilisierung zu besitzen, aber vor allem die Nebenwirkungen wie Hypoxämie, Fieber und „first-dose“-Effekt sind der Grund für die Bevorzugung anderer Zytokine. Die Dosierung liegt bei 5-10 µg/kg/d oder bei 250 µg/m²/d subkutan (To et al., 1997).

1.3.3.2 Granulocyte colony stimulating factor

Granulocyte colony stimulating factor (G-CSF), der zur Zeit wohl am häufigsten verwendete Stimulator der Hämatopoese, ist ein Glykoprotein, welches die Proliferation und

Differenzierung von Promyelozyten und Myelozyten in vitro und in vivo beschleunigt. Dies hat eine ständige Steigerung der Basalmenge der neu gebildeten Granulozyten im Knochenmark sowie der zirkulierenden Granulozyten zur Folge. Physiologisch wird G-CSF hauptsächlich von Zellen der Monozyten-Makrophagen-Linie ausgeschüttet (Pettengell et al., 1992). Etwa vier bis fünf Tage nach Verabreichung erhöht sich die Anzahl der PBPC um das 50- bis 80-fache. Nach dem Absetzen von G-CSF dauert es vier bis sechs Tage bis die Vorläuferzellen wieder normale Konzentrationen erreicht haben.

Als Dosierung gelten 5 bis 10 µg/kgKG/Tag, die ab frühestens 24 Stunden nach der Chemotherapie bis zur Leukapherese gegeben werden können. Die selten auftretenden Nebenwirkungen sind milde ausgeprägt und beschränken sich meist auf Knochenschmerzen oder einen asymptomatischen Anstieg der Leberwerte und der Laktatdehydrogenase (To et al., 1997).

Mittlerweile liegen zahlreiche Studien vor, die eine Überlegenheit der Mobilisierung mit G-CSF in Bezug auf die PBPC-Ausbeute im Vergleich zur Mobilisierung ohne Wachstumsfaktoren nachweisen (Pettengell et al., 1993); (Roberts et al., 1995). Trotz wenig vergleichender Studien schien G-CSF bei einer geringeren Toxizität eine 10fach höhere Ausbeute an CD-34+-Zellen zu erreichen als GM-CSF. In einer vergleichenden Studie zweier Gruppen von Patienten mit NHL und M.Hodgkin konnten Brice et al. 1994 dreifach höhere Sammelergebnisse nach Mobilisierung mittels Chemotherapie und G-CSF-Gabe im Vergleich ohne Wachstumsfaktorapplikation belegen. Außerdem erreichten die Patienten mit G-CSF-Mobilisierung nach der Transplantation eine um 7 Tage signifikant kürzere Erholungszeit. Ob dies nur von der Anzahl der PBPC oder auch von deren Qualität abhängt, ist noch nicht geklärt (Brice et al., 1994); (Langenmayer et al., 1995). Auch Nowroussian et al. konnten ein signifikant erhöhtes Sammelergebnis für G-CSF im Vergleich zu GM-CSF nachweisen (Nowroussian et al., 2003)

Straka et al. zeigten, daß die Antwort auf eine Einzelgabe G-CSF vor Hochdosistherapie mit dem Risiko einer Infektion während der zytopenen Phase korreliert. So kann das Risiko einer Infektion nach Hochdosistherapie schon vor Beginn der Therapie abgeschätzt werden (Straka et al., 2004).

Aber auch andere Wachstumsfaktoren wie der rekombinante human stem cell factor oder das rekombinante human Interleukin-3 (rh-IL-3) sind Objekt der klinischen Forschung. Allerdings erscheinen beide Substanzen nur als Synergisten der oben genannten Zytokine, da sie alleine keine ausreichenden Ergebnisse erzielt haben und es auch keinen Anhalt für eine Mobilisierung spezieller Reifegrade gibt. Bei beiden Substanzen schränken die Nebenwirkungen den Einsatz häufig ein (To et al., 1997).

1.3.3.3 Stem cell factor

Als alleiniges Stimulans scheint der rekombinante human stem cell factor (rhSCF) nicht ausreichend, wie Studien an Pavianen und in vitro belegen. Aber in Kombination mit G-CSF scheint es zu einem Synergismus der beiden Wachstumsfaktoren zu kommen. Dies erklärt die erhöhte Anzahl an mobilisierten PBPC nach der Gabe der Kombination im Vergleich zu G-CSF alleine (To et al., 1997). In Kombination mit G-CSF konnten in einer klinischen Studie von Weaver mit rhSCF deutlich höhere Aphereseergebnisse als bei alleiniger G-CSF-Gabe beobachtet werden (Weaver et al., 1998). Die Arbeit von Moskowitz et al. beschreibt gegenläufige Resultate. Bei Kombination von rhSCF mit GM-CSF erzielten die Patienten keine höheren Sammelergebnisse an PBPC als nur mit GM-CSF allein (Moskowitz, 1997). Die kombinierte oder alleinige Gabe von Stem cell factor hat sich nicht durchgesetzt.

1.3.3.4 Interleukin-3

Die alleinige Gabe von Interleukin-3 (IL-3) scheint keinen wesentlichen Vorteil im Vergleich zu einer Placebogabe darzustellen (Gerhartz et al., 1998). Patienten, die mit G-CSF und IL-3 mobilisiert wurden, erreichten im Vergleich zu Patienten, die nur G-CSF erhalten hatten, gleiche Ergebnisse bezüglich der Apherese und der Dauer der Neutropenie. Auch die Möglichkeit von synergistischen Effekten der beiden Wachstumsfaktoren ist vorstellbar. Hier gibt es Hinweise auf verbesserte Ergebnisse beim Vergleich mit historischen Gruppen (Nemunaitis et al., 1996). Entsprechend dem Stem cell factor findet das Interleukin-3 keine klinische Anwendung.

1.4 Chemotherapie der Mobilisierung

In einer Studie von Philips et al. konnte ein signifikanter Überlebensvorteil bei den Lymphom-Patienten beobachtet werden, die zum Zeitpunkt der Transplantation nur noch einen geringen Tumorload aufwiesen (Philips et al., 1990). Eine Arbeitsgruppe um Haas konnte für Patienten mit follikulären NHL als signifikanten prognostischen Faktor für ein erkrankungsfreies Überleben den Remissionsstatus vor und nach PBPCT belegen. Patienten, die in der ersten Remission transplantiert wurden, hatten signifikant bessere Überlebenszeiten als Patienten, die schon einmal Rezidive erlitten hatten (Haas et al., 1998). Auch Weaver et al. kamen zu ähnlichen Ergebnissen. Sowohl bei Patienten mit chemosensiblen Tumor als auch mit weniger fortgeschrittenen Stadien konnten höhere Überlebensraten und eine niedrigere therapieassoziierte Mortalität beobachtet werden (Weaver et al., 1994). Somit verbessert die Tumorreduktion vor autologer Transplantation die Prognose des Patienten.

Neuere Studien belegten eine Korrelation zwischen CD-34+-Zellen im peripheren Blut und dem Aphereseergebnis. Die Anzahl der transplantierten Zellen korrelierte wiederum negativ

mit der Zeit bis zum Engraftment nach Transplantation. Somit stellt die Anzahl der peripher gemessenen CD34+-Zellen einen Voraussagewert für den Verlauf des Engraftments dar (Remes et al., 1997); (Pierelli et al., 1994); (Bentley et al., 1997).

Es erscheint also wichtig, eine hohe Anzahl an PBPC in den Apheresen zu sammeln und nachfolgend zu transplantieren, um die Vorteile der PBPC-T zu können (Russell et al., 1998).

Weaver und Mitarbeiter wiesen nach, daß eine Transplantation von mindestens 2×10^6 CD-34+-Zellen zu einer dauerhaften und vollständigen Rekonstitution der Hämatopoese führt (Weaver et al., 1997)

1.5 Das IEV (Ifosfamid/ Epirubicin/ Vepesid) -Schema zur Mobilisierung der Progenitorzellen

Für die Studie am besten geeignet erschien nach oben genannten Gründen eine Chemotherapie mit nachfolgender Wachstumsfaktorgabe von G-CSF, um Progenitorzellen zu mobilisieren. Da noch kein ideales Mobilisierungsschema bekannt ist, stehen alle benutzten Salvagetherapien ebenfalls auf dem Prüfstand.

Ifosfamid wie auch Etoposid (auch VP-16 genannt) und Epirubicin sind sowohl als Einzelwirkstoffe als auch in Kombination mit anderen Chemotherapeutika seit Jahren bekannt und in vielseitiger Anwendung. Alle drei Substanzen besitzen - soweit bekannt - keine ausgeprägte Stammzelltoxizität.

Es existieren viele Varianten der Mobilisierung sowohl als Monotherapie mit z.B. Cyclophosphamid oder Etoposid als auch als Polychemotherapie (Copelan et al., 1997). Die Ansprechraten liegen etwa bei 60% und die Remissionsraten bei 30%. In der Regel werden Medikamente verwendet, die nicht in den üblichen Ersttherapieschemata eingesetzt wurden, um Kreuzresistenzen zu vermeiden.

Etoposid kann alleine in hoher Dosis sowohl eine effiziente Tumorreduktion wie auch eine ausreichende Mobilisierung von PBPC bewirken. Bei geringen Nebenwirkungen konnte bei 44% der Patienten mit NHL eine Tumorreduktion um 50% erzielt werden (Copelan et al., 1997).

Ifosfamid wird in der Bekämpfung maligner Lymphome schon lange benutzt. Auch wenn es für eine Überlegenheit dieses Chemotherapeutikums gegenüber anderen Schemata keinen kontrolliert randomisierten Nachweis gibt, gilt seine Wirksamkeit als gesichert (Pohlman et al., 1996).

Die Kombination von Ifosfamid und Etoposid ohne Epirubicin ist als gutes Mobilisierungsschema bekannt. Die Patienten tolerierten die Behandlung gut. Bei geringer Toxizität wurden ausreichende Aphereseergebnisse erzielt (Baars et al., 1996); (Mayer et al., 1999). Ausreichende Erfolge konnten bei der Kombination von Ifosfamid und Etoposid mit

anderen Chemotherapeutika wie Methotrexat oder Mitoxantron bei geringen Nebenwirkungen erzielt werden (Mayer et al., 1999); (Baars et al., 1996).

Zinzani et al. überprüften die Wirksamkeit des IEV-Schemas im Sinne einer Salvagetherapie bei chemorefraktärer oder rezidivierender Erkrankung. Eine Gesamtansprechrates von 64% mit 36% kompletter Remission für NHL und ein 100%iges Ansprechen bei 66% kompletter Remission für den M. Hodgkin wurde von Zinzani beschrieben (Zinzani, et al., 1994)

In einer weiteren Studie belegt Zinzani die gute Tumoreffektivität des IEV-Schemas mit einer Gesamtansprechrates von 77 % und einer kompletten Remission von 32 % bei NHL-Patienten, sowie einer Gesamtansprechrates von 81 % und einer kompletten Remission von 45 % bei Patienten mit M.Hodgkin. (Zinzani et al., 2002).

In einem retrospektiven Vergleich konnte ein deutlicher Vorteil des IEV-Schemas (siehe Anhang) gegenüber intermediärem Cyclophosphamid in Bezug auf die Anzahl der CD34+-Zellen dargestellt werden (Russell et al., 1998).

Zu ähnlichen Ergebnissen gelangten McQuaker et al. die in ihrer Studie das IEV-Schema mit intermediär dosiertem Cyclophosphamid verglichen. Nicht nur die fast doppelt so hohe Ausbeute an CD34+-Zellen sprachen für den Vorteil des IEV-Schemas. Auch jene Patienten, die mittels Cyclophosphamid keine ausreichenden Sammelergebnisse erzielten, konnten nachfolgend mit der IEV-Kombination erfolgreich mobilisiert werden (McQuaker et al., 1997).

1.6 Einflußfaktoren der Blutprogenitorzellmobilisation

Nach den Grundvoraussetzungen für eine Transplantation wie gesicherte Diagnose, passende Indikation für die Transplantation und Einverständnis des Patienten liegt das Hauptaugenmerk auf dem Transplantat. Grundsätzlich muß das gewonnene Transplantat quantitativ und qualitativ ausreichend sein.

Klinisch und wissenschaftlich interessant war und ist das Erforschen der Einflußfaktoren auf das Sammelergebnis. Diese Faktoren können in drei grundsätzliche Gruppen eingeteilt werden:

1. Patientenbedingte, unbeeinflussbare Faktoren wie Alter oder Geschlecht
2. Tumorbedingte, eventuell beeinflussbare Faktoren wie Knochenmarksbefall, Tumormarker, Stadium der Ausbreitung oder Anzahl der Rezidive
3. Patientenabhängige, beeinflussbare Faktoren wie die Anzahl der Rezidivtherapien, der Schemata oder der Zyklen, Art der eingesetzten Medikamente oder eventueller Bestrahlung, Dosisintensität, Zeit nach der letzten Chemotherapie bis zum Beginn der Salvagetherapie

1.7 Fragestellung

In dieser Arbeit wurde das IEV-Schema auf die Tumoreffektivität überprüft. Die Parameter dafür waren das Erreichen einer kompletten oder partiellen Remission.

Aber auch die Mobilisierungseffektivität des IEV-Schemas wurde untersucht. Die Frage war, ob eine ausreichende Anzahl an PBPC nach der Gabe von IEV gesammelt werden konnte.

Die Toxizität, der zeitliche Verlauf der peripheren Leukozyten- und Thrombozytenwerte nach Applikation und die Remissionsrate wurden ebenfalls in dieser Arbeit evaluiert.

Der Hauptaspekt dieser Arbeit ist den Einfluß der Vortherapie auf die Mobilisierung von Stammzellen bei Patienten mit einem Rezidiv eines malignen Lymphoms zu untersuchen.

Zusätzlich wurden noch andere Einflußgrößen auf die Ausbeute an Stammzellen geprüft.

Diese beinhalten Alter, Geschlecht, Knochenmarksbefall, Laktatdehydrogenase,

Krankheitsausbreitung entsprechend der Stadien (s. Anhang), Diagnose, Zeitraum von der Erstdiagnose sowie der letzten Chemotherapie zur Salvagetherapie, Bestrahlung, Zeit nach Transplantation und Überleben.

2. Material und Methoden

2.1 Patientenauswahl

Alle ausgewählten Patienten wurden entsprechend den Transplantationsprotokollen der Abteilung für Hämatologie und Onkologie der Medizinischen Klinik Innenstadt in der Zeit von Januar 1994 bis März 1996 transplantiert oder auf die Transplantation vorbereitet. Ziel dieser Therapieprotokolle war die Prognose von Patienten mit rezidivierten malignen Lymphomen zu verbessern. Zur Beurteilung wurden als Endpunkte das ereignisfreie Überleben und das Gesamtüberleben der Patienten mit chemosensitivem Rezidiv, die nach einer myeloablativen Chemotherapie mit autologen peripheren Blutstammzellen transplantiert wurden, bestimmt. Nebenziele waren:

1. Remissionsraten nach Transplantation
2. Toxizität der Hochdosistherapie (nach WHO-Einteilung)
3. Bestimmung der Zahl sowie Sicherheit und Tolerabilität der Stammzellapheresen sowie des Engraftments der peripheren Stammzellen

Alle Patienten waren vor Teilnahme an dem Therapieprotokoll anhand ihrer klinischen Verläufe als Kandidaten für eine periphere Stammzelltransplantation ausgewählt worden. Die Patientenauswahl erfolgte auf der Basis der nachfolgenden Parameter:

Als Einschlußkriterien galten:

Rezidiv eines histologisch gesicherten malignen Lymphoms

Patienten im Alter zwischen 18 und 65 Jahren

Patienten mit einem Karnofsky-Index größer als 70%

Schriftliche Einverständniserklärung des Patienten

Die Ausschlußkriterien beinhalteten:

Patienten unter 18 oder über 65 Jahren

Patienten mit schweren Begleiterkrankungen oder ausgeprägten Organschäden wie z.B.:

Herz: signifikante Einschränkung der linksventrikulären Auswurf-
fraktion oder hämodynamisch wirksame Rhythmusstörungen

Lunge: signifikante Einschränkung der Lungenfunktion

Leber: Erhöhung der Leberwerte auf mehr als das Zweifache der Norm

Niere: Erhöhung der Retentionswerte auf mehr als das Zweifache der
Norm

ZNS: Nicht ausreichend medikamentös beeinflussbare Anfallsleiden

Patienten mit ZNS-Befall, die sich nicht länger als drei Monate in stabiler kompletter Remission befanden

Patienten mit Zweittumor

Patienten mit einer HIV-Infektion

Patientinnen mit einer bestehenden Schwangerschaft oder Patientinnen bei denen keine ausreichende Kontrazeption gewährleistet war

Patienten mit Burkitt-Lymphom

Für die Hochdosistherapie: Patienten, die im Rahmen der IEV-Therapie relevante Einschränkungen von Organfunktionen erlitten haben

Sofern die Einschlußkriterien erfüllt waren, keine Ausschlußkriterien vorlagen und die Patienten ihre Teilnahme an der Studie schriftlich erklärt hatten, wurde ein initiales Staging durchgeführt. Die Stadieneinteilung erfolgte nach Ann Arbor in die Stadien IA - IVB für Patienten mit M.Hodgkin und Non-Hodgkin-Lymphomen bzw. nach Salmon und Durie in die Stadien IA-III B bei Patienten mit Multiplem Myelom. Das Stadium einer Patientin mit einer Chronischen Lymphatischen Leukämie (CLL) wurde nach Binet eingeteilt (s. Anhang).

2.2 Therapieprotokoll

Der Beginn der Salvagetherapie wurde als „Woche 1“ deklariert. Primär sollten alle Patienten das IEV-Schema erhalten, das nachfolgend dargestellt ist:

Ifosfamid	2, 5 g/m ² KOF i.v.	am Tag 1-3
Epirubicin	100 mg/m ² KOF i.v.	am Tag 1
Etoposid	150 mg/m ² KOF i.v.	am Tag 1-3

Folgende supportive Maßnahmen zur Mobilisation wurden verordnet:

Ausreichende Flüssigkeitszufuhr von mindestens drei Litern am ersten Tag, notfalls per infusionem.

Zur Antiemetotherapie: Alizaprid (Vergentan[®]) 100 mg intravenös zum Zeitpunkt 0, 4 und 8 Stunden nach Gabe der Chemotherapeutika. Zusätzlich wurde Ondansetron (Zofran[®]) 8 mg alle 4 bis 8 Stunden intravenös oder per os eingesetzt. Metoclopramid (Paspertin[®]) sollte nicht verabreicht werden, da es möglicherweise die ZNS-Toxizität des Ifosfamid verstärkt. Uromitexan wurde zur Verhinderung einer hämorrhagischen Zystitis intravenös appliziert. Die Dosis entsprach 20% der Ifosfamiddosis, jeweils zum Zeitpunkt 0, 4 und 8 Stunden nach Ifosfamidinfusion.

Patienten, die bereits Grenzdosen von Anthrazyklinen in der Vortherapie erhalten hatten (beispielsweise für Doxorubicin 400 bis 550 mg/m² KOF) oder die auf ein Ifosfamid/Etoposid enthaltendes Schema nicht ausreichend angesprochen hatten, erhielten das Alternativschema DIAC (s. Anhang) zur Transplantationsvorbereitung.

Apheresen wurden bei Ansprechen auf das IEV-Schema ab dem zweiten Zyklus durchgeführt. Das Intervall zwischen den Zyklen betrug drei bis vier Wochen.

Nach Mobilisierung mit G-CSF 5 µg/kg Kg wurden ein bis drei Stammzellapheresen zur Transplantatgewinnung durchgeführt. Die Gabe des Wachstumsfaktors erfolgte von Tag 5

bis 14 des jeweiligen Zyklus oder bis zum Tag der letzten Apherese. An drei aufeinander folgenden Tagen wurde mit einem Zellseparator die Leukapherese durchgeführt. Da die PBPC mit den Leukozytenzahlen im peripheren Blut korrelieren, sollte ab Leukozytenwerten über 1000/ μ l Blut mit den Apheresen begonnen werden (To et al., 1990); (Remes et al., 1997).

Die Anzahl der Thrombozyten im peripheren Blut sollte über 50000/ μ l Blut bei Apheresebeginn und über 20000/ μ l Blut bei Aphereseende liegen. Bei Nichterreichen dieser Grenzwerte wurden Thrombozytenkonzentrate verabreicht.

Bei langanhaltender Aplasie, schweren Infekten oder ähnlichen schweren Komplikationen wurde die Dosis reduziert. Bei Leukozytenwerten unter 2000/ μ l Blut und/ oder Neutrophilen unter 1000/ μ l Blut, und/oder Thrombozyten unter 50000/ μ l Blut wurde der nachfolgende Zyklus verschoben. Geplant waren drei Zyklen. Die Anzahl der Zyklen konnte aber bei gutem Sammelergebnis und guter Tumorreduktion reduziert, bei schlechtem Ansprechen oder Sammelergebnis erhöht werden.

In der Regel erfolgte nach drei Zyklen IEV ein Restaging.

Folgende Definitionen galten:

Komplette Remission: Vollständige Rückbildung aller vorbestehenden klinischen, radiologischen und laborchemischen Zeichen der Lymphomkrankung. Normalisierung des Blutbildes, Hb > 10g/dl und Thrombozyten > 100000/ μ l Blut.

Partielle Remission: Reduktion aller meßbaren Lymphom-Manifestationen um mindestens 50%. Gleichzeitig muß eine Progredienz oder eine neue Manifestation an anderer Stelle ausgeschlossen sein.

Progression: Auftreten neuer nodaler oder extranodaler Lymphom-Manifestationen, Zunahmen der bestehenden meßbaren Tumorparameter um mehr als 25% und/ oder Zunahme der Schwere von Krankheitsmanifestationen.

Stillstand: Eine nur geringfügige Änderung. Die Kriterien für komplette Remission, partielle Remission und Progression dürfen nicht erfüllt sein.

Rezidiv: Auftreten der unter Progression benannten Kriterien bei Patienten in kompletter Remission

Bei den ersten 18 Patienten wurde nach dem Erreichen einer kompletten oder partiellen Remission Knochenmark als back up (Reservetransplantat) entnommen und ein Hickman-Katheter gelegt.

Die Hochdosistherapie sollte in der 12. Woche beginnen mit dem Tag "-7". An den Tagen "-7" bis "-4" erhielten die Patienten Busulfan oral in der Dosierung 4mg/kg/KG/Tag. Die Tagesdosis wurde auf vier Applikationen zu je 1mg/kg/KG alle sechs Stunden aufgeteilt. Cyclophosphamid wurde an den Tagen "-3" und "-2" mit 60mg/kg/KG intravenös infundiert. 48 Stunden nach der letzten Dosis Cyclophosphamid wurde das Stammzelltransplantat am

Tag "0" über den Hickman-Katheter reinfundiert. Dann wurde 24 Stunden später mit der Gabe von G-CSF 5 µg/kg/KG/Tag begonnen. Diese Medikation sollte beibehalten werden bis die neutrophilen Granulozyten Werte $\geq 1 \cdot 10^9/l$ Blut an zwei aufeinander folgenden Tagen erreicht haben.

Die stationäre Entlassung des Patienten war nach Erreichen oder Überschreiten der Grenze von $0,5 \cdot 10^9/l$ Neutrophilen möglich. Zur weiteren Nachsorge wurden Blutbildkontrollen alle 48 Stunden empfohlen bis die Thrombozyten $50 \cdot 10^9/l$ an zwei aufeinander folgenden Tagen überschritten hatten. Bis zum Erreichen von Thrombozytenwerten $> 100 \cdot 10^9/l$ sollte noch wöchentlich das Blutbild kontrolliert werden.

Sechs bis acht Wochen nach Transplantation wurde ein weiteres Restaging geplant. Anschließend sollten in zweimonatigen Abständen Verlaufskontrollen durchgeführt werden.

2.3 Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv. Anhand eines Datenerfassungsbogens entsprechend des Therapieprotokolls wurden die Parameter der Patienten aufgenommen. Für die Erstdiagnose und aktuelle Rezidivdiagnose wurden jeweils die klinischen, laborchemischen, histologischen und zytologischen Daten notiert. Daraufhin erfolgte eine genaue Auflistung der Vortherapien. Sie enthielt nicht nur die Schemata und die Anzahl der Zyklen sondern auch die Einzeldosen der Zytostatika.

Nach der Dokumentation der Salvagetherapie mitsamt Zeitverlauf, Dosisreduktion, Anzahl der Apheresen sowie Laborwerten, wurde eine genaue Aufzeichnung der Stammzelltransplantation sowie des Engraftments, der supportiven Maßnahmen und der Toxizitäten durchgeführt. Auch die einzelnen Stagingergebnisse waren in chronologischer Reihenfolge in den Erfassungsbogen eingearbeitet.

Bei Patienten, die von Beginn an in der Medizinischen Klinik am Klinikum Innenstadt der LMU München behandelt worden waren, konnten die Daten aus den alten Krankenakten entnommen werden. Bei Vortherapien, die in Kliniken der näheren Umgebung verabreicht wurden, konnten die Archive benutzt werden. Örtlich weiter entfernt gelegene Krankenhäuser wurden angeschrieben, um aus Kopien der Therapieprotokolle oder der Arztbriefe die entsprechenden Daten zu erhalten.

2.4 Patientenkollektiv

41 Patienten konnten von 1995 bis 1998 in die Studie aufgenommen werden. Für diese Arbeit wurden nur Patienten, die mit dem IEV-Schema mobilisiert wurden, ausgewählt und ausgewertet (Tabelle 1).

17 der Patienten waren weiblich gegenüber 24 männlichen Patienten, was ein Verhältnis von 1 zu 1,4 darstellt. Das Alter variierte von 24 bis 64 Jahren, mit einem Median bei 51 Jahren.

Zwei Patienten waren an M.Hodgkin erkrankt, einer befand sich im Stadium III A, der andere im Stadium II A (nach Ann Arbor). Sechs Patienten litten an einem Plasmozytom. Von diesen befanden sich fünf Patienten im Stadium IIIA und einer im Stadium IIA nach Salmon und Durie (s. Anhang). Ein Patient mit CLL wurde nach Binet in das Stadium B eingeteilt (s. Anhang). Die übrigen 32 Patienten litten alle an Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL). Darunter befanden sich 12 Patienten mit zentroblastisch-zentrozytischem NHL, eine Patientin mit Immunoblastom, 10 Patienten mit zentroblastischem NHL, drei Patienten mit zentrozytischem NHL, ein Patient mit lymphoblastischem Sarkom sowie fünf mit T-Zell-NHL. Die Patienten mit NHL verteilten sich auf die Stadien, klassifiziert nach Ann Arbor (s. Anhang), wie folgt: je ein Patient im Stadium I mit dem Suffix „A“ und „B“, ein Patient im Stadium IIA, sechs Patienten im Stadium IIIA, zwei Patienten im Stadium IIIB, ein Patient im Stadium IIIAE, fünfzehn Patienten im Stadium IVA und fünf Patienten im Stadium IVB. Bei den Patienten mit niedrigen Stadien handelt sich um Patienten mit Rezidiven nach vorhergegangener ausgedehnter Erkrankung.

Der Abstand zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der Lymphomerkrankung lag zwischen 3 und 133 Monaten bei einem Median von 23 Monaten.

Von den 41 Patienten konnten sich 35 nach der Mobilisierung einer PBPCT unterziehen. Fünf Patienten verstarben vor der Transplantation und einer verweigerte nach erfolgreicher Sammlung die PBPCT.

Ein Knochenmarksbefall wurde bei 25 Patienten, entsprechend 60% aller Patienten, zum Zeitpunkt des Rezidivs diagnostiziert.

Die Laktatdehydrogenasewerte (LDH) aller Patienten reichten von 107 bis 444 Units/l bei einem Median von 221 Units/l. Bei 18 der Patienten wurde bei Diagnosestellung des Rezidivs ein LDH-Wert größer als 240 U/l festgestellt. Die Werte verteilten sich von 241 bis 444 U/l bei einem Median von 281.

Alle Patienten waren mindestens einmal an einem Rezidiv erkrankt. Die Streuweite der Rezidive betrug 1 bis 5, der Median lag bei dem ersten Rezidiv.

Die zwei Patienten mit M.Hodgkin und der Patient mit der CLL erlitten jeweils das erste Rezidiv. Von den Plasmozytompatienten hatten zwei Patienten das erste, drei Patienten das zweite und ein Patient das dritte Rezidiv. Unter den restlichen NHL-Patienten hatten 16 das erste, acht Patienten das zweite, sechs Patienten das dritte und jeweils ein Patient das vierte und fünfte Rezidiv erlitten.

Bezüglich der Vortherapie waren alle Patienten mindestens einmal mit einer Polychemotherapie behandelt worden (Tabelle 2) Bei einem Median von 2 erstreckte sich der Range von 1 bis 4 für zytostatische Schemata. 20 Patienten hatten ein Chemotherapieschema, 11 Patienten zweimal, acht Patienten dreimal und zwei Patienten hatten viermal eine Chemotherapie als Vortherapie erhalten.

Tabelle 1: Patientencharakteristik

Parameter	Anzahl	Median (Streuweite)
Anzahl der Patienten	41	
Geschlecht: weiblich/männlich	17/24	
Alter in Jahren		51 (24–64)
Diagnosen:		
M. Hodgkin	2	
Plasmozytom	6	
CLL	1	
NHL intermediär	15	
NHL hochmaligne	17	
Zeitlicher Abstand zur Erst- diagnose in Monaten		23 (3-133)
Nachfolgend transplantatierte Patienten	39	
Patienten mit Knochenmarksbefall zum Rezidivzeitpunkt	25	
Laktatdehydrogenase in U/l		221 (107-444)
LDH über 240 U/l	18	281 (241-444)
Rezidive:		1 (1-5)
davon M.Hodgkin	2	1 (1)
davon Plasmozytom	6	2 (1-3)
davon CLL	1	1 (1)
davon restliche NHL	32	1,5 (1-5)
Stadien bei Indikationsstellung zur PBSCT:		
M. Hodgkin (Ann Arbor)	1 x II A, 1 x III A	
Plasmozytom (Salmon Durie)	1 x II A, 5 x III A	
CLL (Binet)	1 x Stadium B	
restliche NHL (Ann Arbor)	1 x I A, 1 x I B, 1 x II A, 6 x III A, 1 x III AE, 2 x III B, 15 x IV A, 5 x IV B	

Die Zeit zwischen der letzten Chemotherapie und dem Beginn der Mobilisierung erstreckte sich von einem bis 71 Monaten mit einem Median von 5 Monaten. Bei 23 Patienten war der zeitliche Abstand zur letzten Chemotherapie kürzer als sechs Monate, bei drei Patienten lag er zwischen sechs und zwölf Monaten. Bei den anderen 15 Patienten betrug die Frist zur letzten Chemotherapie über ein Jahr.

Insgesamt erhielten alle Patienten zusammen 110 Zyklen IEV zur Mobilisierung. Die Anzahl der Zyklen variierte von 1 bis 6 mit einem Median von 3.

187mal wurde eine Apherese durchgeführt. Der Median für die Häufigkeit der Apheresen lag bei 4, wobei sich die Streuweite zwischen 2 und 13 Sammlungen befand.

17 Patienten erhielten vor der Salvagetherapie eine oder mehrere Bestrahlungen. Die Gesamtdosen pro Bestrahlungsfeld lagen zwischen 30 und 50 Gray.

Der Beobachtungszeitraum der Patienten begann im Mai 1993 und endete am 1.11.1997 inklusive der Nachbeobachtung. Die Transplantationen wurden zwischen Januar 1994 und März 1996 vorgenommen.

Die Überlebenszeiten nach der Transplantation betrugen zwischen 3 bis 50 Monaten mit einer mittleren Überlebenszeit von 34 Monaten (nach Kaplan-Meier). Bei den nicht transplantierten Patienten wurde vom Zeitpunkt der Sammlung an gezählt. Eine grafische Darstellung der Überlebenszeiten zeigt Abbildung 1.

Tabelle 2: Patientencharakteristik hinsichtlich der Vortherapie

Parameter	Anzahl n = 41	Median (Streuweite)
Polychemotherapieschemata		2 (1-4)
Chemotherapiezyklen		6 (2-15)
IEV-Zyklen		3 (1-6)
Zeit von letzter Chemotherapie bis zur Mobilisierung (Monate)		5 (1-71)
Patienten mit Abstand zur letzten Chemotherapie:		
< 6 Monate	23	
< 12 Monate	26	
> 12 Monate	15	
Patienten mit Bestrahlung	17	

2.5 Verteilung der einzelnen Chemotherapieschemata der Vortherapie

Insgesamt erhielten die 41 Patienten 73 Zyklen von 23 verschiedenen Chemotherapieschemata als Vortherapie. 13 Patienten hatten COPBLAM, 8 Patienten Noste, 7 Patienten hatten COAEPP, 6 Patienten hatten VAD usw. erhalten. (Siehe Tabelle3): (s. Anhang).

Tabelle 3: Häufigkeitsverteilung der benutzten Chemotherapieschemata in der Vortherapie aller 41 Patienten

Polychemotherapieschema n= 23	Häufigkeit der Schemata
COPBLAM	13
Noste	8
COAEPP	7
VAD	6
IMVP	4
CHOP	4
COP	4
Chlorambucil + Prednisolon	3
Sterecyt-Mono	3
Melphalan + Prednisolon	3
CAMP	2
VIMB	2
COAEP	2
CAM	2
COPP/ABVD	2
IEV	1
COPBLAM modifiziert	1
CHOPVP16	1
Fludarabin	1
Novantron	1
HAM	1
LEE	1
TAD9	1

2.6 Kumulative Dosis der Zytostatika in der Vortherapie

In Tabelle 4 ist die Verteilung der einzelnen Chemotherapeutika aufgelistet. Hierbei wurde die kumulative Gesamtdosis aus allen Vortherapien bestimmt.

Tabelle 4: Kumulative Dosis der Chemotherapeutika in der Vortherapie

Chemotherapeutikum	Anzahl der Patienten, die das Medikamente erhalten hatten	Dosis Median (Streuweite)
Vincristin	35	11,6 g (3,2-40)
Adriamycin	33	400 mg (40-735)
Cyclophosphamid	31	6,0 g (2,4-30)
Procarbazin	23	6,65 g (2,3-10)
Etoposid	16	2,64 g (0,96-3,6)
Bleomycin	13	75 mg (30-240)
Mitoxantron	11	110 mg (60-298)
Chlorambucil	10	2,72 g (0,135-4,68)
Ifosfamid	7	16 g (1,1-46)
Methotrexat	7	150 mg (66-240)
Cytarabin	5	2,0 g (1,0-2,9)
Melphalan	4	0,24 g (0,13-2,43)

Betrachtet man die Anzahl der Zyklen bezogen auf die Einzelpräparate erhielten die meisten Patienten nicht mehr als sechs Zyklen. Nur bei 12 Patienten wurden mehr als sechs Zyklen eines einzelnen Zytostatikums verabreicht (Tabelle 5).

Tabelle 5: Anzahl der Zyklen in der Vortherapie

Chemotherapeutikum	Patienten mit ≤ 6 Zyklen	Patienten mit > 6
Adriamycin	33	0
Vincristin	31	4
Cyclophosphamid	30	2
Procarbazin	23	0
Etoposid	16	0
Bleomycin	11	2
Mitoxantron	10	1
Chlorambucil	8	2
Ifosfamid	7	0
Methotrexat	7	0
Cytarabin	5	0
Melphalan	3	1

2.7 Statistik

Die erhobenen Daten wurden auf einem Personal Computer in einer Datenbank erfasst. Zur statistischen Auswertung wurden die Daten in das Statistik- und Datenverarbeitungsprogramm SPSS 9.0.1 für Windows übertragen.

Als nicht-parametrische Tests wurden der U-Test nach Mann-Whitney für die Bearbeitung zweier unabhängiger Stichproben sowie der Kruskal-Wallis-Test für k-unabhängige Stichproben verwendet.

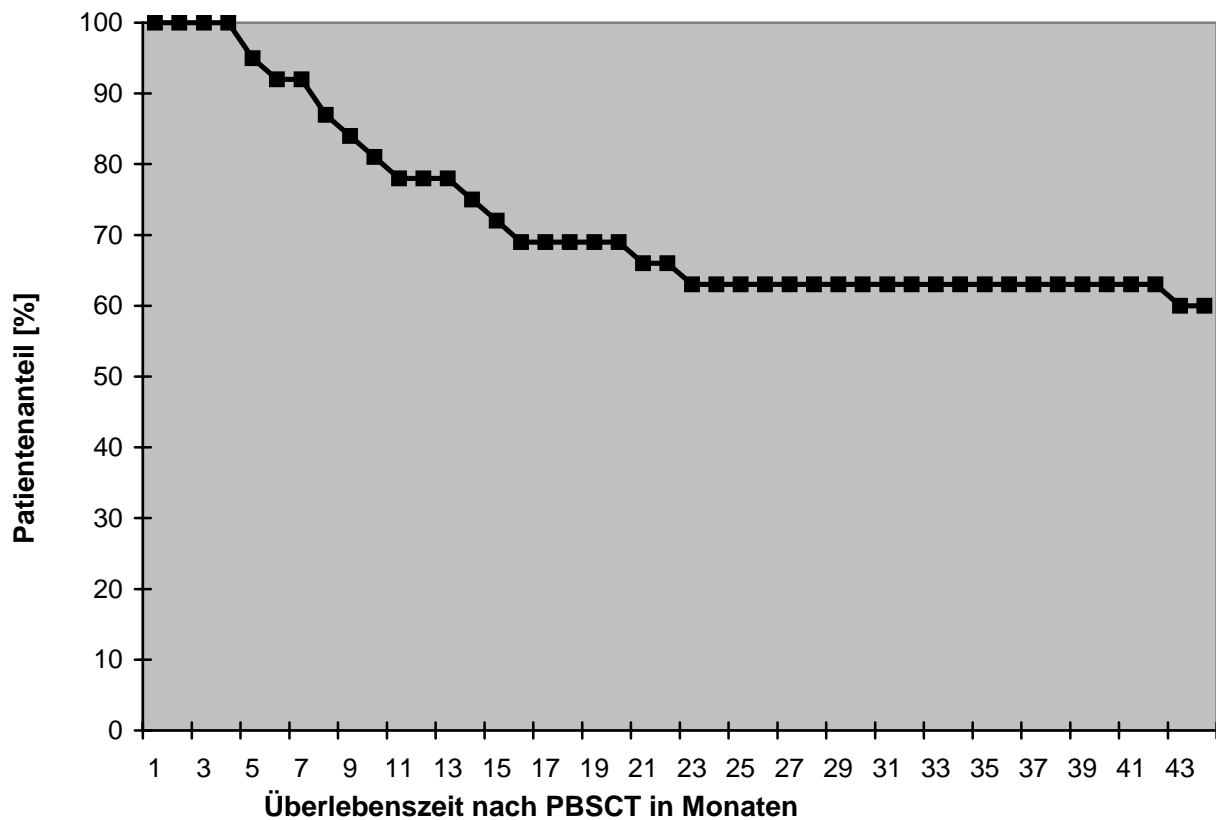
Als statistisch signifikant wurden Ergebnisse mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit $p < 0.05$ bewertet, als hochsignifikant wurden Ergebnisse mit $p < 0.001$ beurteilt. Lag die Irrtumswahrscheinlichkeit p zwischen 0.05 und 0.1 zeigte dies ein statistisch als Tendenz zu wertendes Resultat an. Außerdem wurden alle Absolutwerte einer genauen Prüfung unterzogen. Waren absolut gesehen die Unterschiede zwischen den Gruppen mehr als 100% wurden diese Ergebnisse als medizinischer Trend ohne statistische Signifikanz beurteilt. Die statistische Auswertung wurde mit Hilfe von Frau Diplom Mathematikerin Raymonde Busch des Instituts für Medizinische Statistik und Epidemiologie der Technischen Universität München durchgeführt.

3. Ergebnisse

3.1 Überlebenszeit nach peripherer Blutprogenitorzelltransplantation

Es wurde die Überlebenszeit der Patienten nach PBPCT untersucht. Die meisten Todesfälle traten innerhalb der ersten 22 Monate auf. Ab dem 23. Monat stabilisierte sich die Überlebensrate (siehe Abbildung 1) auf einem Niveau von 63%.

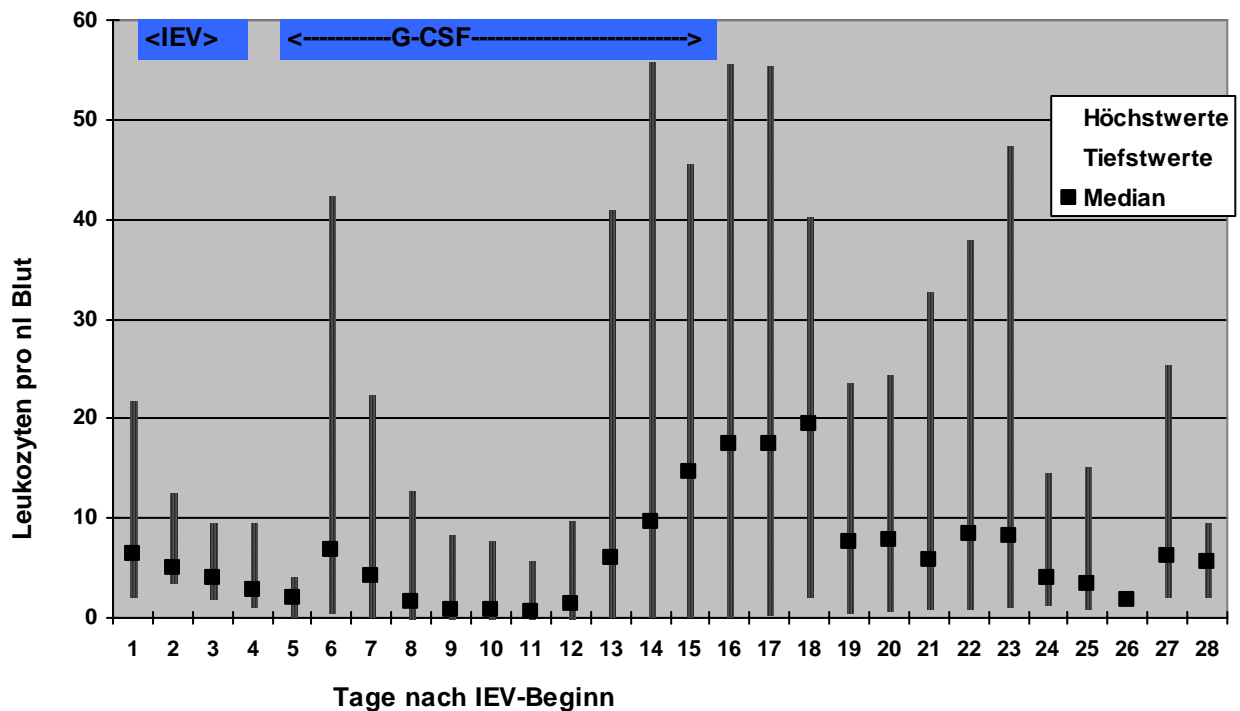
Abbildung 1: Überlebenszeit nach PBPCT



3.2 Verlauf der Leukozytenwerte nach IEV-Applikation

Nach IEV-Gabe wurde die Anzahl der peripheren Leukozyten über einen Zeitraum von 21 Tagen ausgewertet. Die Daten konnten von 28 Patienten erhoben werden. An den Tagen 1 bis 3 wurde das IEV-Schema infundiert. Ab dem Tag 5 wurde normalerweise das G-CSF verabreicht. Innerhalb der ersten Tage zeigte sich eine Abnahme der Leukozyten. Ab dem 10. Tag wurde ein Anstieg registriert. Die Höchst- und Tiefstwerte und Mediane der 28 Patienten sowie die übliche Gabe von IEV und G-CSF sind in Abbildung 2 graphisch dargestellt.

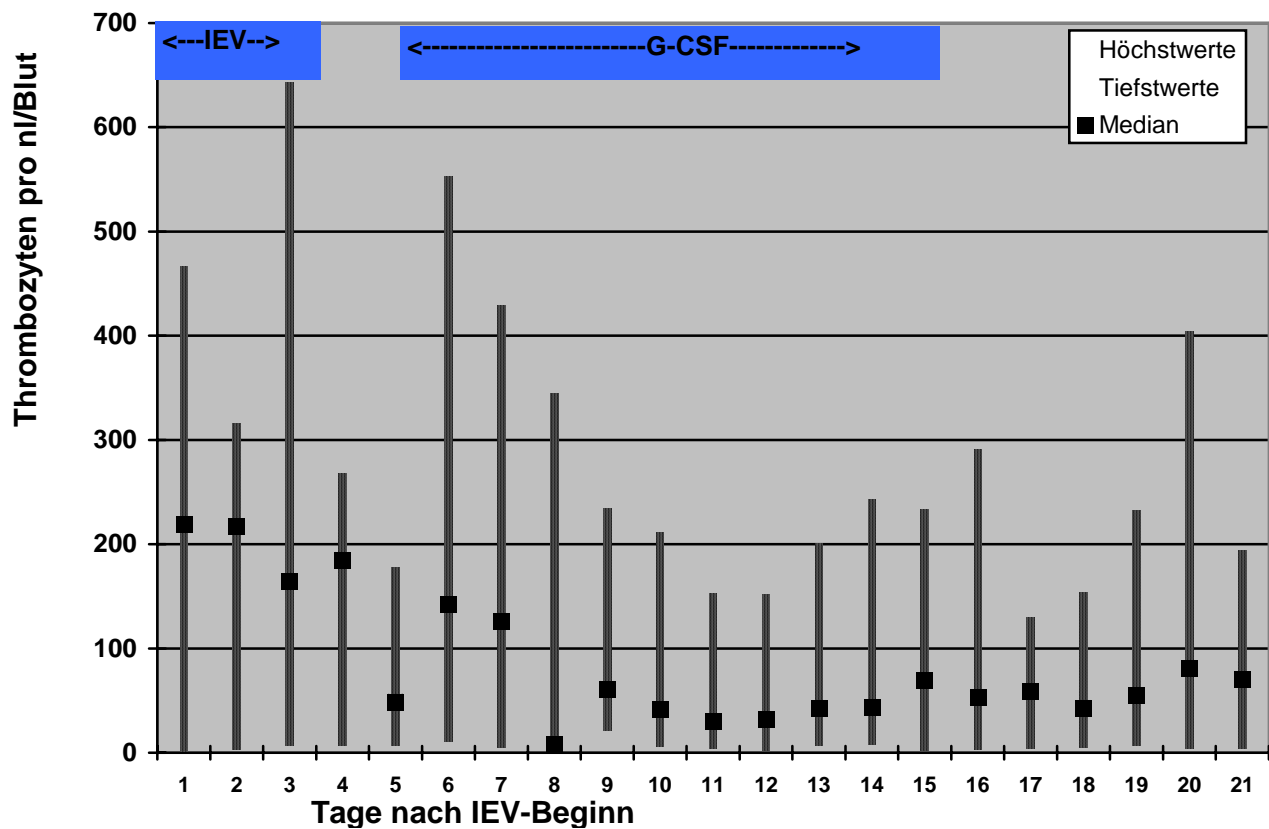
Abbildung 2: Leukozytenverlauf nach IEV-Applikation bei höchstem Sammelergebnis



3.3 Verlauf der Thrombozytenwerte nach IEV-Applikation

Der Verlauf der Thrombozytenwerte nach der IEV-Gabe ist nachfolgend graphisch dargestellt (Abbildung 3). Die Daten konnten von 28 Patienten erhoben werden. Es zeigte sich innerhalb der ersten 10 Tage eine kontinuierliche Abnahme der Thrombozytenzahlen. Abgebildet sind der Höchst- und Tiefstwert sowie der Median sowie die übliche Gabe von IEV und G-CSF von 28 Patienten.

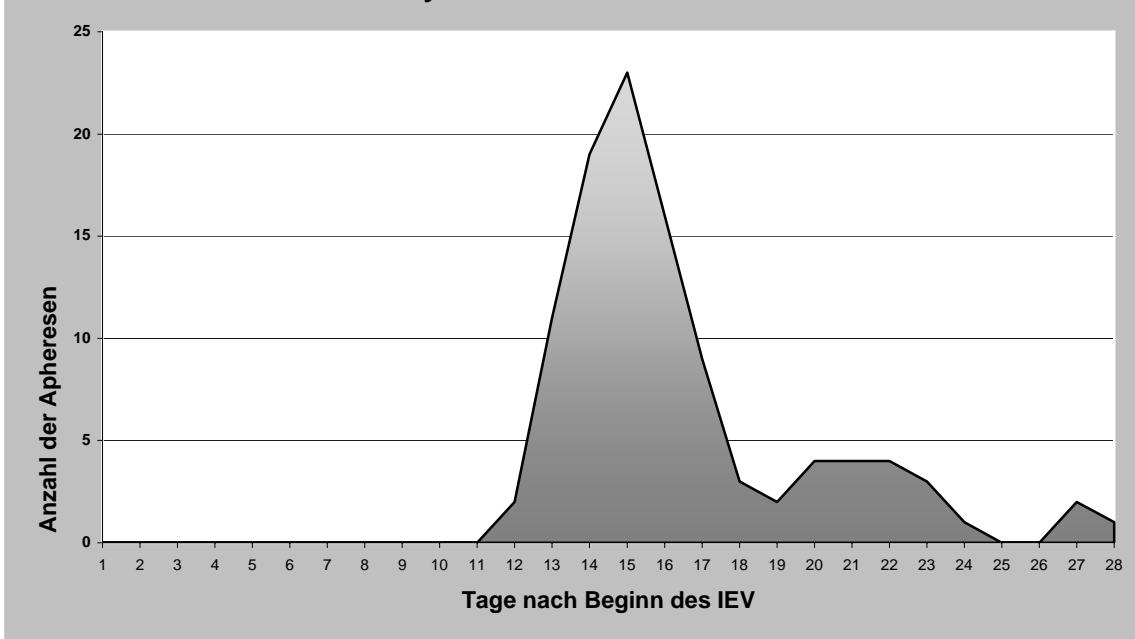
Abbildung 3: Thrombozytenverlauf nach IEV bei höchstem Sammelergebnis



3.4. Zeitpunkt der Apherese nach IEV-Applikation

Das IEV-Schema wurde bei den 41 Patienten insgesamt 110-mal appliziert. Anschließend wurden 173 Apherese vorgenommen. Die meisten Apherese fanden zwischen dem dreizehnten und siebzehnten Tag nach Beginn der IEV-Applikation statt (Siehe Abbildung 4).

Abbildung 4: Zeitpunkt der Apherese in Bezug auf den IEV-Zyklus



3.5 Auswertung der IEV-Therapie

Von den 41 behandelten Patienten waren 37 hinsichtlich ihres Status nach IEV evaluierbar (Tabelle 6). 4 Patienten starben vor Beginn der Hochdosistherapie und der PBPCT an einer Progression ihrer Erkrankung und ein Patient erlag ebenfalls vor der geplanten Transplantation an einer Sepsis in der kritischen Neutropenie nach dem sechsten Zyklus IEV.

Die Zeitpunkte der Todesfälle betrug drei, vier und sechs Wochen, sowie drei und vier Monate nach der Mobilisierung.

30 Patienten, das entspricht 81%, haben mit einer Remission auf das Salvageregime reagiert. Von diesen 30 Patienten befanden sich 14% (5 Patienten) in kompletter Remission gegenüber 68% (25 Patienten) in partieller Remission. Bei 19% (7 Patienten) wurde eine progressive Erkrankung diagnostiziert.

Tabelle 6: IEV Ergebnis

IEV-Ergebnis	Anzahl(Prozent)
Evaluierbare Patienten	37 (100%)
Remissionen	insgesamt 30 (81%)
komplett	5 (14%)
partiell	25 (68%)
progressive Erkrankung	7 (19%)
Todesfälle	5 (13%)
davon Progression	4 (11%)
Sepsis	1 (3%)

Von den insgesamt 110 IEV-Zyklen mußte bei 30 Zyklen, das entspricht 29% der IEV-Applikationen, die Dosis reduziert werden. Bei 17 Patienten war eine Reduktion der IEV-Dosis einmalig oder auch bei mehreren Zyklen nötig.

Als wichtigste frühe Toxizitäten wurden Knochenmarksdepression, Mukositis, gastro-intestinale Nebenwirkungen und Fieber beobachtet. Bei 64 ausgewerteten Zyklen hatten 62% der Patienten Leukozytenwerte unter 1000/ μ l Blut (Dauer: 1 bis 6 Tage) und 77% der Patienten Thrombozytenwerte unter 50000/ μ l Blut (Dauer: 1 bis 30 Tage).

Die Bewertung der nicht-hämatologischen Toxizität wurde nach WHO in Grad 1 bis 4 eingeteilt (siehe Tabelle 7). Schäden der Mundschleimhaut bzw. Soor beklagten die Patienten je zweimal nach Grad 1 und 2, und je einmal nach Grad 3 und 4. Übelkeit und Erbrechen wurde in je 2 Fällen mit Grad 1 und 2, in 16 Fällen mit Grad 3 und in sieben Fällen mit Grad 4 diagnostiziert. Es mußte zweimal eine Diarrhoe Grad 2 und fünfmal Grad 3 notiert werden. Viermal wurde Clostridium difficile als Diarrhoe-Erreger nachgewiesen. Bei einem Patienten kam es zu einer Störung der Lungenfunktion Grad 2. Eine kardiale Arrhythmie wurde einmal mit Grad 1 beobachtet. Fieber wurde einmal nach Grad 1, elfmal nach Grad 2 und fünfmal nach Grad 3 festgestellt.

Als Ursachen des Fiebers wurden vier Fälle von „Drug fever“ erkannt, die wohl mit einer Charge Epirubicin assoziiert waren. Weiterhin wurden vier Infektionen des oberen Respirationstraktes, vier Pneumonien, ein Weichteilinfekt, eine Sepsis sowie zwei Besiedlungen von zentralen Venenkathetern verzeichnet. In zehn Fällen konnte kein Herd oder Keimnachweis geführt werden, daher wurden diese Fieberepisoden als „Fever of unknown origin“ klassifiziert.

Als isolierte Erreger konnte einmal Staphylokokkus aureus (multiresistent) sowie Staphylokokkus hominis, dreimal der Staphylokokkus epidermidis und je einmal hämolysierende Streptokokken, Klebsiella pneumoniae und der Akinetobacter calcoaceticus isoliert werden. Eine IEV-Enzephalopathie wurde nicht beobachtet.

Tabelle 7: Toxizität IEV in Bezug auf die WHO Gradeinteilung

Toxizität IEV	Anzahl der Patienten je WHO Grad			
	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Mundschleimhaut/ Soor	2	2	1	1
Übelkeit/ Erbrechen	2	2	12	7
Diarrhoe		2	5	
Lungenfunktion	1			
Kardiale Arrhythmie	1			
Fieber	1	12		
Infektion				1

3.6 Meßergebnisse der peripheren Blutprogenitorzellen

Durch die oben geschilderte Umstellung der Nachweismethoden für PBPC von Colony-Assays auf den direkten Nachweis von CD34+-Zellen, der standardisiert eingeführt wurde, ergaben sich für die Patienten unterschiedliche Meßergebnisse.

In der älteren Gruppe wurden die CFU-GM pro Milliliter peripheres Blut bestimmt, wohingegen in der neueren Gruppe die Anzahl der CD34+-Zellen pro Microliter peripheres Blut gemessen wurde. Der Zeitpunkt der Abnahme war jeweils direkt vor der Zellapherese. Die peripheren CD34+-Zellmessungen korrelierten mit den Ergebnissen der Aphereseprodukte.

Zusätzlich wurden die sich überschneidenden Gruppen von CD34+-Zellen und CFU-GM-Zellen auf Korrelation hin getestet. Dies zeigte einen hochsignifikanten Zusammenhang mit $p = 0.00$.

Aus diesen meßtechnischen Neuerungen ergaben sich zwei Ergebnisblöcke (Tabelle 8 u. 9). Als Zielgrößen dieser Arbeit wurden die Höchstwerte an CFU-GM bzw. CD-34+-Zellen herangezogen. 23 Patienten erreichten den Maximalwert an PBPC vor der ersten Apherese, 9 vor der zweiten, 6 vor der dritten und ein Patient erst vor der sechsten Sammlung.

3.6.1 Meßergebnisse der CD-34-Gruppe

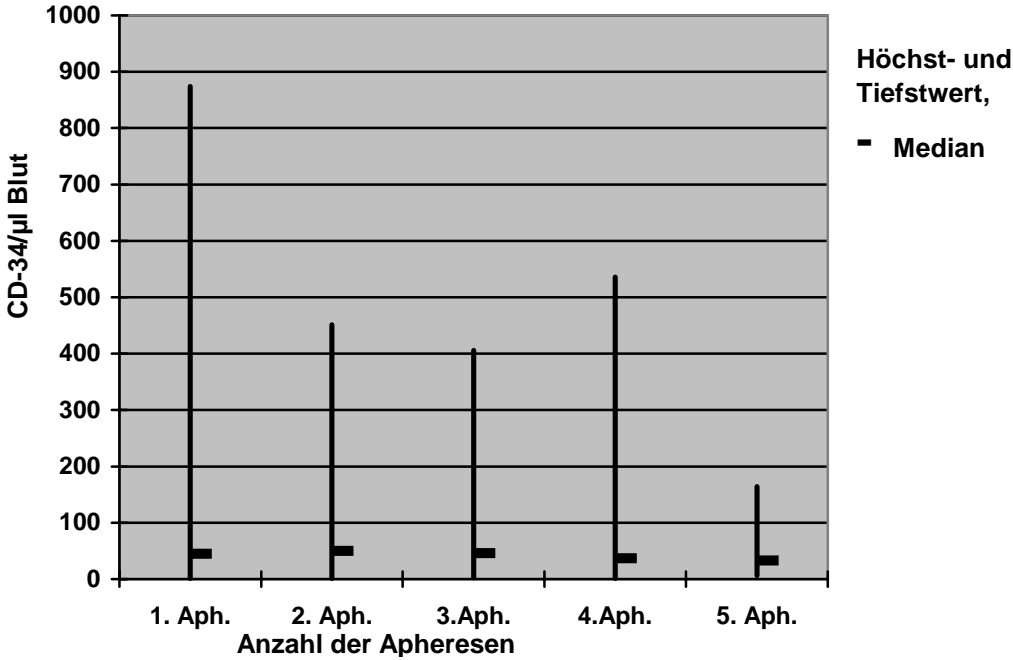
Die Gesamtmeßergebnisse der peripheren CD-34-Zellen pro µl peripheres Blut direkt vor der Apherese sind in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: Meßergebnisse der CD-34+-Zellen pro µl Blut

Patient	Messung nach dem		
	1. IEV- Zyklus	2. IEV- Zyklus	3. IEV- Zyklus
1	316/ 276/ 282		
2	83	22/ 34/ 50	
3	31/ 37	13/ 16	
4	10/ 50	33/ 60/ 58	
5	14/ 35/ 32		
6		874/ 12/ 250	136/ 164
7		258	296/ 204
8	111/ 91/ 47/ 1/ 6/ 6/ 46/ 37		
9	121/ 198		
10		1/ 10/ 8	
11	219/ 451	38/ 17	
12	1/1		
13	126/ 160		53/ 37
14			15/ 26/ 24/ 53/ 9
15	13/ 14/ 13		
16	101/ 74		
17	45/ 45		
18	184/ 279	121	
19	4/ 6/ 16/ 7		
20	2/ 1/ 2	10/ 6/ 2	2/ 1/ 4
21	202/ 101	406/ 536/ 92	
22	49/ 167/ 251		
23	2/ 8/ 76		
24	34/ 98	49	
25		172/ 124	
26	13/ 33/ 45		
27	399/ 333	186	

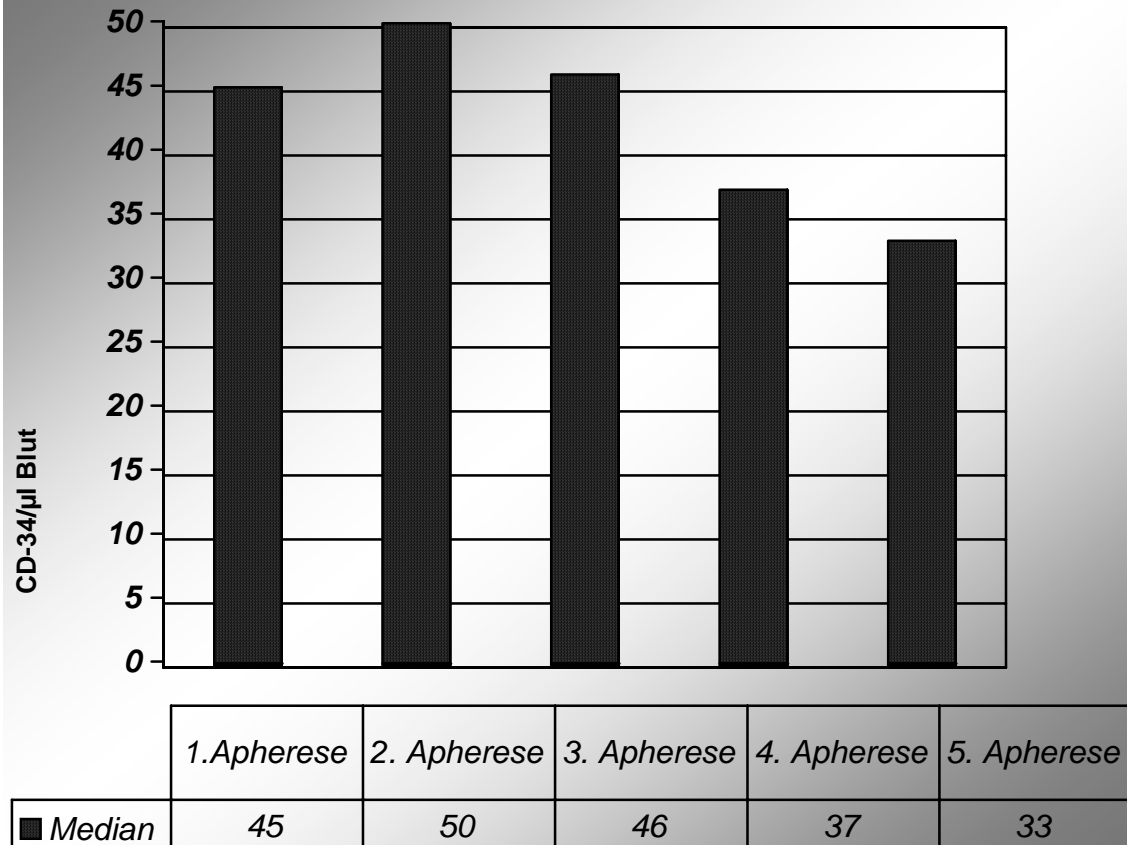
Die Abbildung 5 veranschaulicht die Höchstwerte, Tiefstwerte und Mediane der CD-34-Meßergebnisse im peripheren Blut zum Zeitpunkt der ersten fünf Apherese ohne Berücksichtigung der IEV-Zyklen.

Abbildung 5: CD-34-Meßergebnisse pro Apherese



Die Abbildung 5a zeigt die Mediane der CD-34-Messungen pro Apherese dar. Nach der zweiten Apherese fällt der Median kontinuierlich ab, d.h. die Anzahl der PBPC wird mit steigender Apheresehäufigkeit geringer.

Abbildung 5a: Median der CD-34-Meßergebnisse pro Apherese



In Abbildung 6 sind die Höchstwerte, Tiefstwerte und Mediane der peripheren CD-34+-Meßergebnisse in Bezug auf den IEV-Zyklus dargestellt. Hier wurde unterschieden nach welchem Zyklus IEV die Apheresen stattfanden. Die höchsten Meßwerte werden nach dem ersten und zweiten IEV-Zyklus erreicht, wobei die Mediane fast gleich sind. Nach dem dritten IEV-Zyklus sind sowohl die Ergebnisse für die Höchstwerte als auch die Mediane deutlich geringer.

Die Abbildung 6a stellt die entsprechenden Mediane der CD-34-Sammelergebnisse pro IEV-Zyklus einzeln dar.

Abbildung 6: CD-34-Meßergebnisse pro IEV-Zyklus

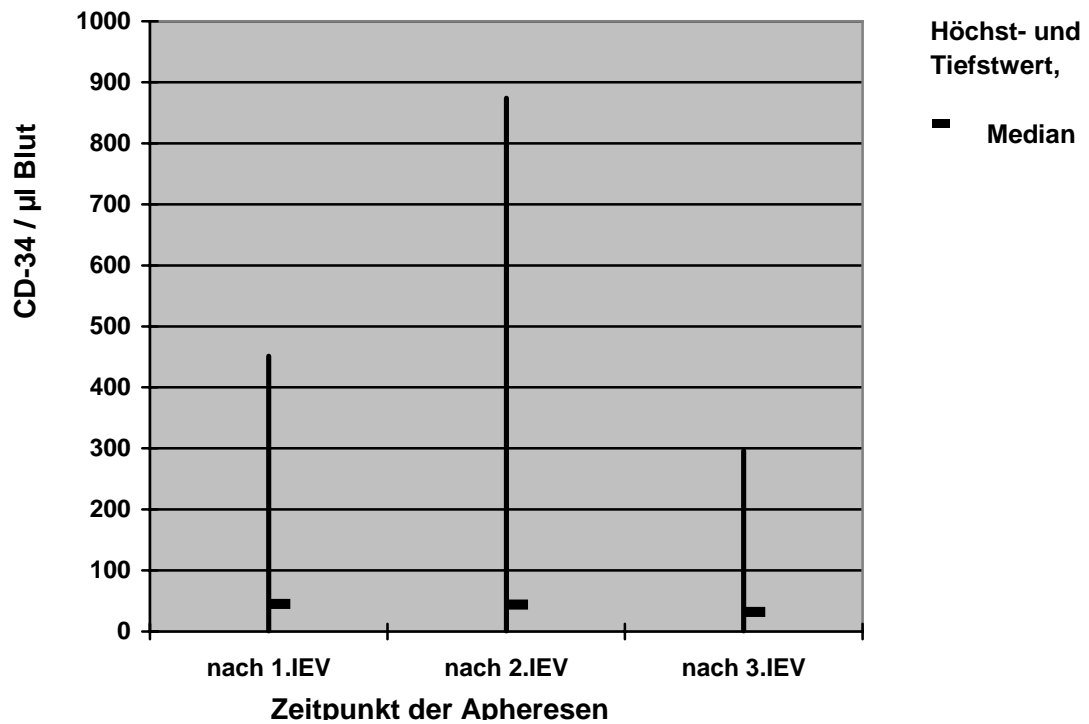
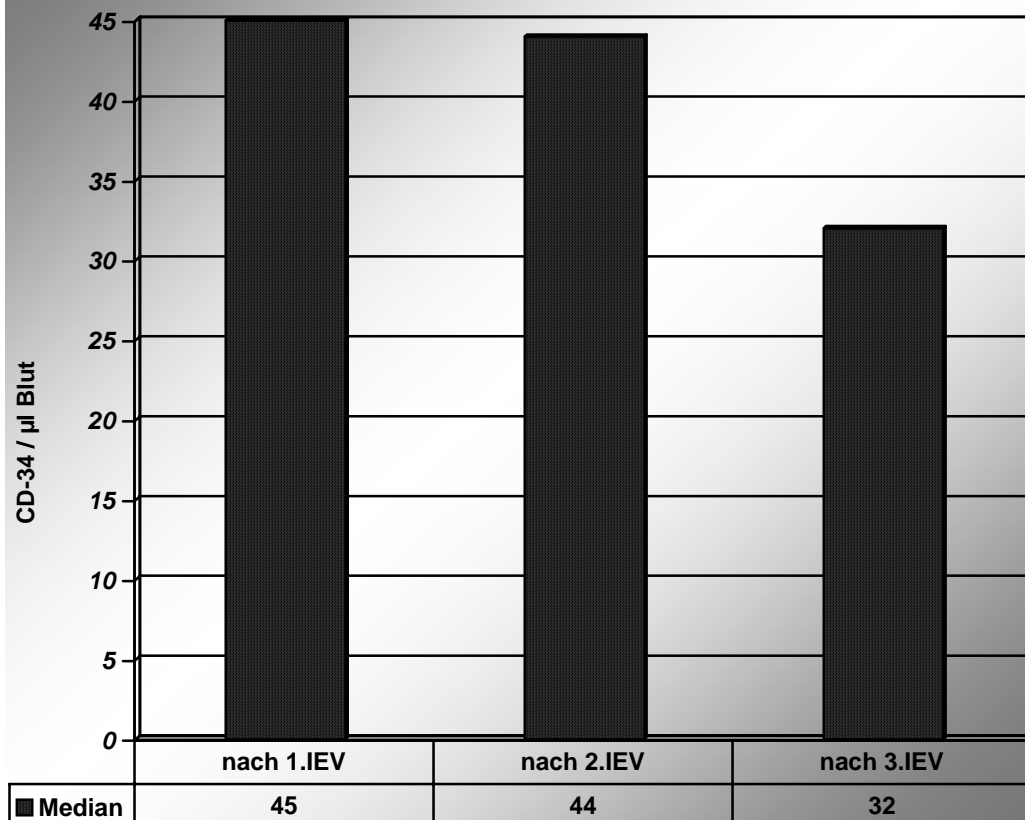


Abbildung 6a: Mediane der CD-34-Meßergebnisse pro IEV-Zyklus



3.6.2 Meßergebnisse der CFU-GM-Gruppe

Die dargestellten Gesamtergebnisse der peripheren CFU-GM-Zellen vor der Apherese.

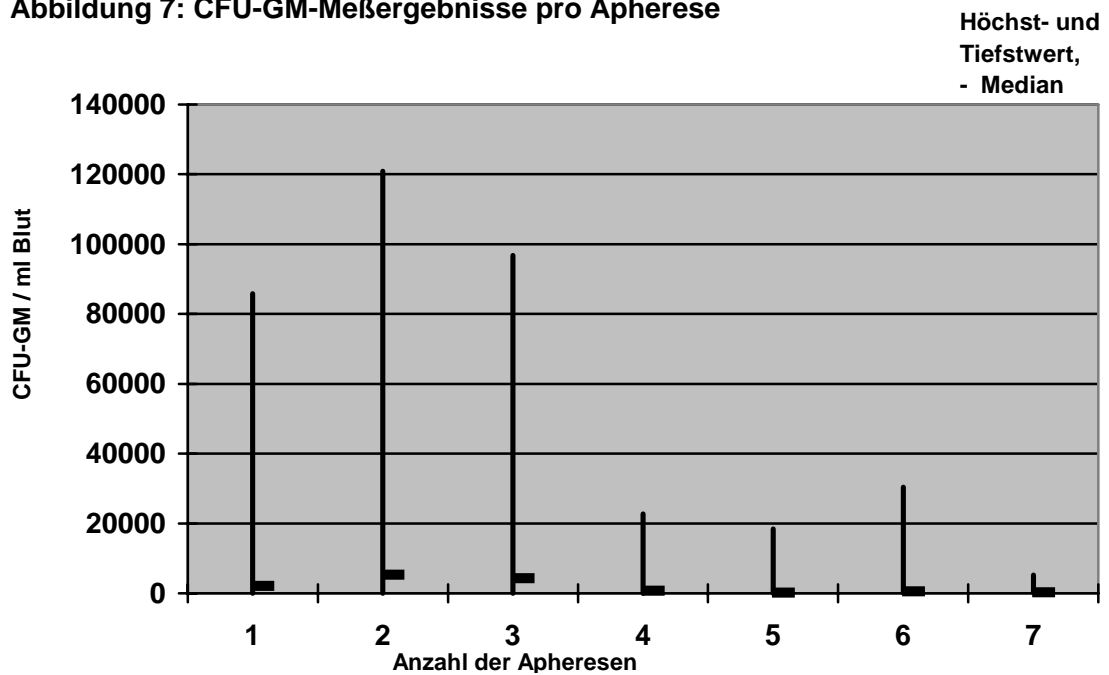
Tabelle 9: Meßergebnisse der CFU-GM-Zellen pro ml Blut

Pat.	Nach 1. IEV	Nach 2. IEV	Nach 3. IEV	
1	8460/ 21344	8896		
2	11025/ 9030	342/ 390/ 2160		
3	2920/ 711	3330/ 3840		
4			Nach 6.Zyklus: 17/ 22/ 18/ 38	
5	1624/ 1641	490/ 754		
6	655/ 3360	924/ 605/ 3626		
7	23595/ 17745			
8	2105/ 3076/ 3151			
9	85800/109275/96750	22716/18400/ 30420	Nach 5.Zyklus: 5240	
10	1638/ 5535/ 13200			
11	4680/ 2295/ 4320	3060	150/252/ 276	
12	8655	16400/ 31968		
13	50100/ 120900			
14		195/ 194/ 51		
15	30870/ 32844	4590/ 4140		
16	525/ 5472		4515/ 3	Nach 5.Zyklus: 77/ 525/ 1440/ 4554
17	147/ 161			
18	28/ 750	4095/ 1820/ 2860	513/ 108/ 144/ 390	
19		9870/ 3780		
20	209/ 8180		4200	
21			Nach3.Zyklus:763/3816/1825/ 5500/ 54	
22	1350/ 10640			
23	3384/ 9367/ 7602			
24	672/ 3060/ 12969			
25	6650/ 18690	9600		
26	357/ 608/ 147/ 155			
27	154/ 67/ 39	55/ 112/ 132	51/ 97/ 111	
28	26524/ 5148	4950/ 6615		
29			7824/ 2960	
30			3300/ 11070/ 5180	
31	2/ 595/ 5130			

Pat.	Nach 1. IEV	Nach 2. IEV	Nach 3. IEV	
32	2888	4680/ 6090		
33		18630/ 13020		
34	30/ 230/ 50	78/ 20		

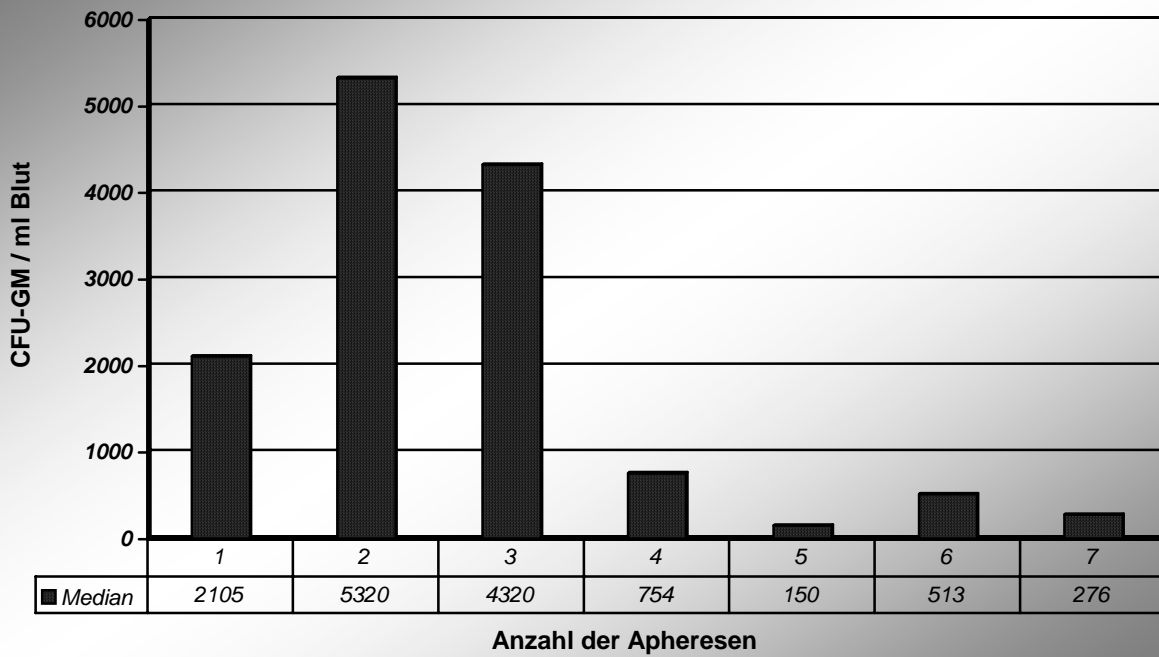
Die Höchstwerte, Tiefstwerte und Mediane der CFU-GM-Meßergebnisse für die ersten sieben Apheresen sind in Abbildung 7 graphisch dargestellt.

Abbildung 7: CFU-GM-Meßergebnisse pro Apherese



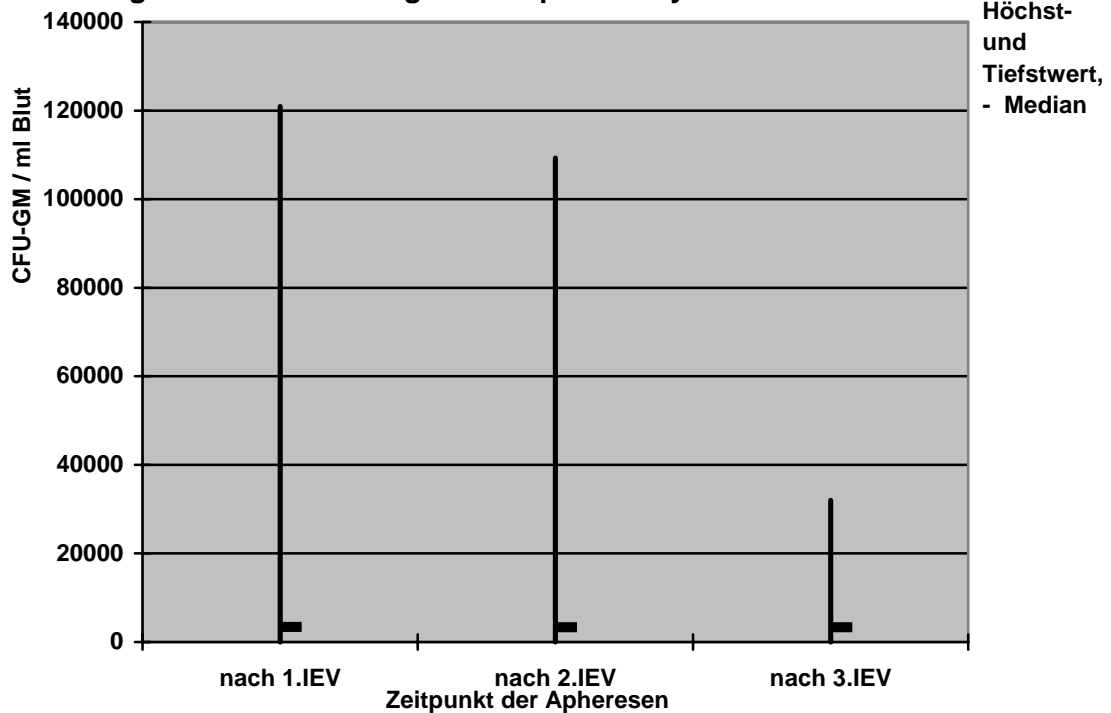
In der Abbildung 7a sind nur die Mediane der CFU-GM-Meßergebnisse für die ersten sieben Apheresen allein dargestellt.

Abbildung 7a: CFU-GM-Meßergebnisse pro Apherese



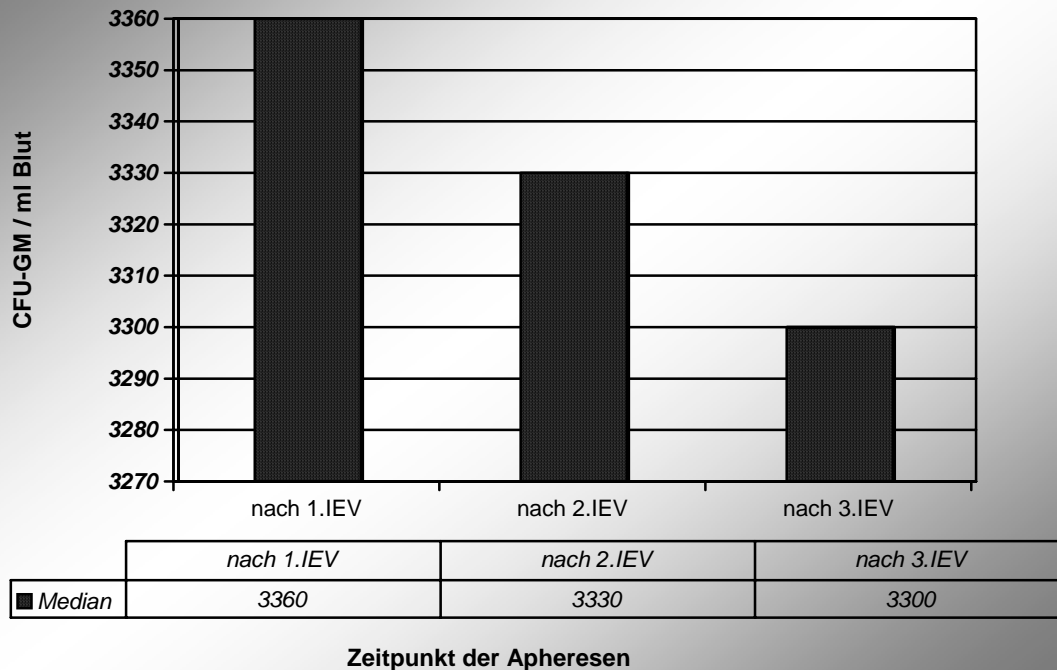
In Abbildung 8 sind die Höchstwerte, Tiefstwerte und Mediane der CFU-GM--Meßergebnisse in Bezug auf den Zeitpunkt der Apherese dargestellt. Hier wurde unterschieden nach welchem Zyklus IEV die Apheresen stattfanden.

Abbildung 8: CFU-GM-Meßergebnisse pro IEV-Zyklus



In der Abbildung 8a sind nur die Mediane der CFU-GM-Meßergebnisse für die ersten drei IEV-Zyklen allein dargestellt.

Abbildung 8a: CFU-GM-Meßergebnisse pro IEV-Zyklus



3.7 Statistische Ergebnisse

Die Meßergebnisse der CD-34+-Zellen pro μl Blut und der CFU-GM-Zellen pro ml Blut der Patienten wurden nun zu den erhobenen Daten in Beziehung gesetzt. Untersucht wurde der Einfluß auf:

Patientenbedingte, unbeeinflussbare Faktoren:

- Geschlecht
- Alter

Tumorbedingte, eventuell beeinflussbare Faktoren

- Knochenmarkbefall
- Laktatdehydrogenase
- Stadium der festgestellten Tumorausbreitung
- Diagnose

Patientenabhängige, beeinflussbare Faktoren

- Zeitpunkt der Erstdiagnose
- Anzahl der Chemotherapiezyklen
- zeitliche Distanz zur letzten Chemotherapie
- Bestrahlung
- Cyclophosphamidgabe und –dosis
- Adriamycingabe und –dosis
- Procarbazingabe und –dosis
- Mitoxantrongabe und –dosis
- Chlorambucilgabe und –dosis
- Vincristingabe und –dosis
- Bleomycingabe und –dosis
- Ifosfamidgabe und –dosis
- Etoposidgabe und –dosis
- Methotrexatgabe und –dosis
- Cytarabingabe und –dosis
- Anzahl der IEV-Zyklen vor Apherese
- Anzahl der Apheresen
- Überlebenszeit

3.7.1 Statistische Auswertung der Patienten mit CD34-Zell-Messungen

3.7.1.1 Patientenbedingte, unbeeinflussbare Faktoren

3.7.1.1.1 Geschlecht

Es konnte kein geschlechtsspezifischer Unterschied in den Sammelergebnissen nachgewiesen werden ($p = 0.274$).

3.7.1.1.2 Alter

Für das Alter wurden keine statistischen Beziehungen festgestellt ($p = 0.891$).

3.7.1.2 Tumorbedingte, eventuell beeinflussbare Faktoren

3.7.1.2.1 Knochenmarksbefall

Die Anzahl der CD-34-Zellen war bei Patienten mit Knochenmarksbefall nicht signifikant geringer als bei Patienten ohne Befall ($p = 0.221$). (siehe Abbildung 10, Seite 50):

- Knochenmarksbefall : Median 60 CD34+-Zellen/ μ l Blut
- kein Knochenmarksbefall: Median 136 CD34+-Zellen/ μ l Blut

3.7.1.2.2 Laktatdehydrogenase

Zwischen dem Serumwert der Laktatdehydrogenase und den Sammelergebnissen ergaben sich keine Zusammenhänge ($p = 0.166$).

3.7.1.2.3 Stadium der Erkrankung

Die Anzahl der CD-34-Zellen wurden hinsichtlich des Erkrankungsstadiums bewertet. (Siehe Abbildung 9, Seite 47). Hier konnten folgende Ergebnisse erhoben werden ($p = 0.32$):

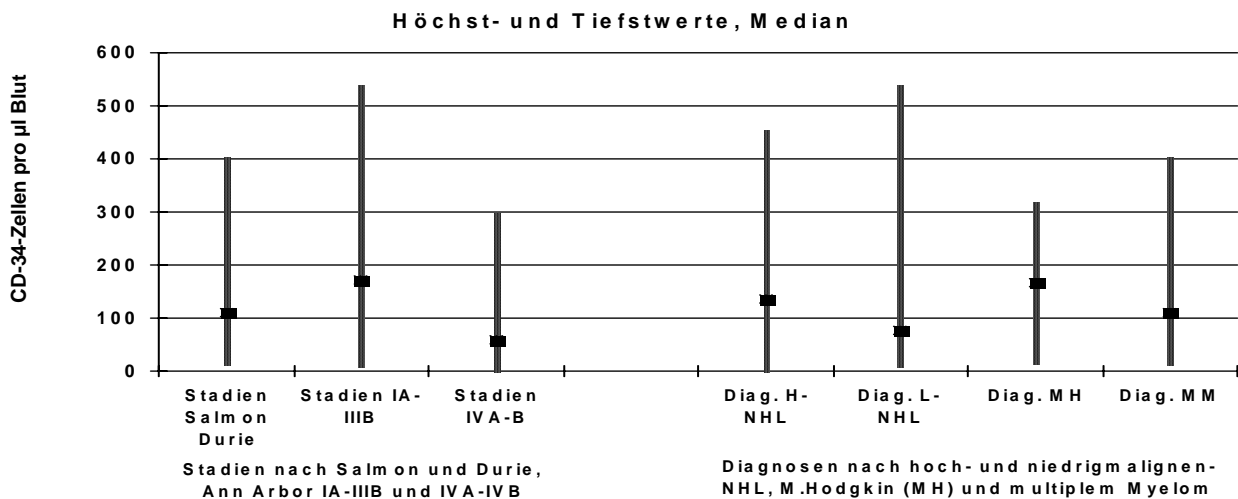
- Salmon und Durie IIA-III A: Median 111 CD34+-Zellen / μ l Blut
- Ann Arbor IA bis II B: Median 172 CD34+-Zellen / μ l Blut
- Ann Arbor IVA und IV B: Median 60 CD34+-Zellen / μ l Blut

3.7.1.2.4 Tumorentität

Weiterhin wurde die CD-34-Zellzahl in Bezug auf die spezifische Diagnose betrachtet ($p = 0.911$). (Siehe Abbildung 9, Seite 47)

- Hochmaligne NHL: Median 135 CD34+-Zellen / μ l Blut
- Niedrigmaligne NHL: Median 76 CD34+-Zellen / μ l Blut
- M. Hodgkin: Median 166 CD34+-Zellen / μ l Blut
- Multiples Myelom: Median 111 CD34+-Zellen / μ l Blut

Abbildung 9: CD-34-Zellen in Bezug auf die Stadien und Diagnose



3.7.1.3 Patientenabhängige, beeinflussbare Faktoren

3.7.1.3.1 Zeitpunkt der Erstdiagnose

Der zeitliche Abstand zur Erstdiagnosestellung in Bezug zur Anzahl der gemessenen CD-34-Zellen ergab keine verwertbaren Ergebnisse ($p = 0.728$).

3.7.1.3.2 Anzahl der Chemotherapiezyklen

Es ergab sich keine Korrelation zwischen der Anzahl der Chemotherapiezyklen der Vortherapie und den CD-34-Meßwerten. ($p = 0.961$)

3.7.1.3.3 Zeitliche Distanz zur letzten Chemotherapie

Auch der Zeitabstand zwischen der letzten Vortherapie, der zwischen einem und 71 Monaten lag, bei einem Median von 5 Monaten, und der Mobilisierung ergab keinen statistischen Zusammenhang ($p = 0.229$).

3.7.1.3.4 Bestrahlung

Bestrahlte Patienten konnten weniger CD-34-Zellen mobilisieren als Patienten ohne Bestrahlung, wenn auch ohne statistische Korrelation ($p = 0.147$). (Siehe Abbildung 10, Seite 50):

- Zustand nach Bestrahlung: Median: 64 CD34+-Zellen/ µl Blut
- Keine vorherige Bestrahlung: Median 111 CD34+-Zellen/ µl Blut

3.7.1.3.5 Cyclophosphamidgabe und -dosis

Die Anzahl der CD-34-Zellen war bei Patienten mit Cyclophosphamidgabe nicht statistisch signifikant geringer als bei Patienten ohne ($p = 0.155$ für die Gabe und 0.849 für die Dosis). (Siehe Abbildung 11, Seite 50):

- Zustand nach Cyclophosphamidgabe: Median 79 CD34+-Zellen / μ l Blut
- Keine vorherige Cyclophosphamidgabe: Median 251 CD34+-Zellen / μ l Blut

3.7.1.3.6 Adriamycingabe und -dosis

Zwischen der Adriamycingabe wie auch der Dosis und den mobilisierten CD-34-Zellen ergab es keinen statistischen Zusammenhang ($p = 0.878$ für die Gabe und $p = 0.556$ für die Dosis).

3.7.1.3.7 Procarbazingabe und -dosis

Hinsichtlich einer Vortherapie mit Procarbazin waren keine verwertbaren Ergebnisse erkennbar ($p = 0.948$ für die Gabe und $p = 0.728$ für die Dosis).

3.7.1.3.8 Mitoxantrongabe und -dosis

Patienten mit Mitoxantron in der Vortherapie hatten weniger CD-34-Zellen gesammelt als Patienten, die kein Mitoxantron erhalten hatten ($p = 0.248$ für die Gabe und $p = 0.330$ für die Dosis). (Siehe Abbildung 11, Seite 50):

- Zustand nach Mitoxantrongabe: Median 53 CD34+-Zellen / μ l Blut
- Keine vorherige Mitoxantrongabe: Median 106 CD34+-Zellen / μ l Blut

3.7.1.3.9 Chlorambucilgabe und -dosis

Für Chlorambucil in der Vortherapie ergaben sich keine Einflüsse auf die Anzahl der gesammelten Zellen ($p = 0.878$ für die Gabe und $p = 0.928$ für die Dosis).

3.7.1.3.10 Vincristingabe und -dosis

Bei Patienten, die Vincristin erhalten hatten, war die Anzahl der CD-34-Zellen, ohne statistische Signifikanz, im Vergleich zu Patienten, die kein Vincristin erhalten hatten, reduziert ($p = 0.393$ für die Gabe und $p = 0.751$ für die Dosis). (Siehe Abbildung 11, Seite 50)

- Zustand nach Vincristingabe: Median 90 CD34+-Zellen / μ l Blut
- Keine vorherige Vincristingabe: Median 279 CD34+-Zellen / μ l Blut

3.7.1.3.11 Bleomycingabe und -dosis

Statistische Zusammenhänge zwischen der Bleomycinvortherapie und den CD-34-Zellen konnten nicht erhoben werden ($p = 0.764$ für die Gabe und $p = 0.827$ für die Dosis).

3.7.1.3.12 Ifosfamidgabe und –dosis

Nach Ifosfamidgabe in der Vortherapie wurden nicht signifikant mehr CD-34-Zellen gemessen als bei den Patienten, die kein Ifosfamid als Vortherapie erhalten hatten ($p = 0.326$ für die Gabe und $p = 0.104$ für die Dosis). (Siehe Abbildung 11, Seite 50)

- Zustand nach Ifosfamidgabe: Median 185 CD34+-Zellen / μ l Blut
- Keine vorherige Ifosfamidgabe: Median 83 CD34+-Zellen / μ l Blut

3.7.1.3.13 Etoposidgabe und -dosis

Für Etoposid ergaben sich keine Hinweise auf einen Zusammenhang mit den CD-34-Zellen im peripheren Blut ($p = 0.966$ für die Gabe und $p = 0.756$ für die Dosis).

3.7.1.3.14 Methotrexatgabe und –dosis

Bei Patienten, die Methotrexat erhalten hatten, war die Anzahl der CD-34-Zellen nicht signifikant reduziert im Vergleich zu Patienten, die keines erhalten hatten ($p = 0.670$ für die Gabe und $p = 0.571$ für die Dosis). (Siehe Abbildung 10, Seite 50)

- Zustand nach Methotrexatgabe: Median 198 CD34+-Zellen/ μ l Blut
- Keine vorherige Methotrexatgabe: Median 90 CD34+-Zellen/ μ l Blut

3.7.1.3.15 Cytarabingabe

Es konnte kein statistischer Hinweis auf eine Korrelation zwischen der Cytarabinvortherapie und den gesammelten Zellen nachgewiesen werden ($p = 0.277$).

3.7.1.3.16 Anzahl der IEV-Zyklen vor der Apherese

Die Sammelergebnisse waren unabhängig von der Anzahl der vorangegangenen IEV-Mobilisierungsschemata ($p = 0.341$).

3.7.1.3.17 Anzahl der Apheresen

Auch zwischen der Anzahl der Sammlungen und deren Ergebnisse wurde kein Zusammenhang nachgewiesen ($p = 0.915$).

Abbildung 10: CD-34-Zellen in Bezug auf Knochenmarksbefall (KM), Bestrahlung und Vortherapie mit Methotrexat (Mtx.)

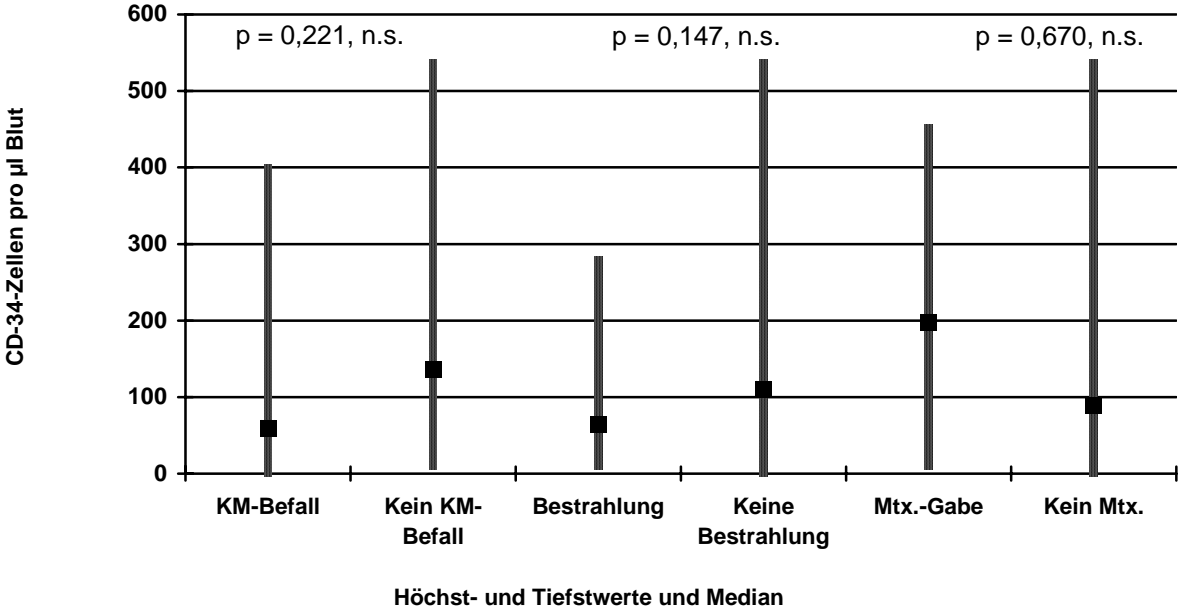
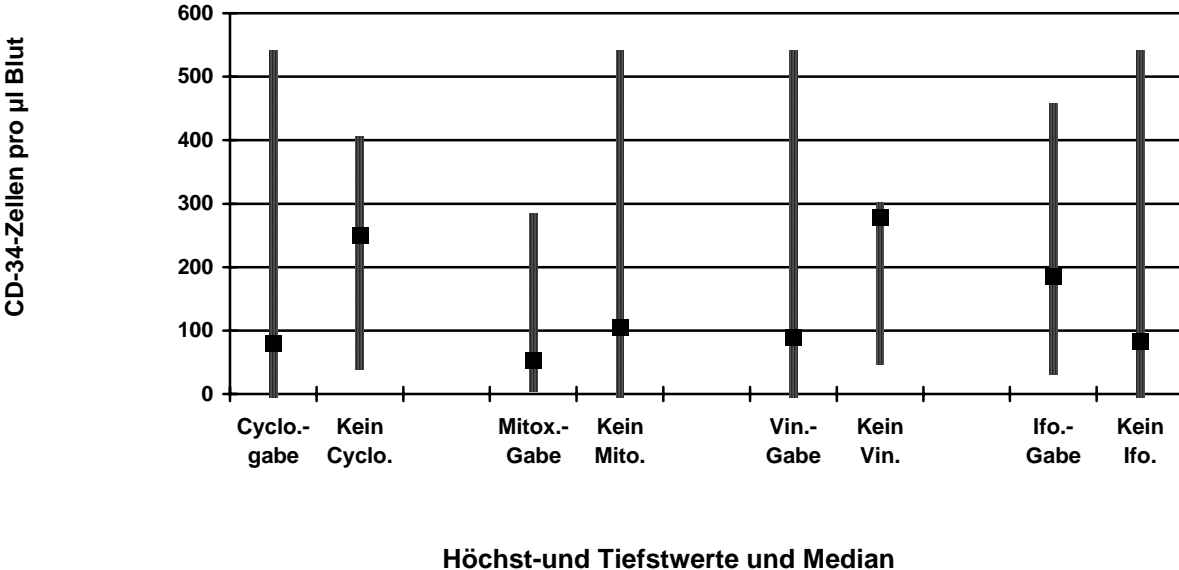


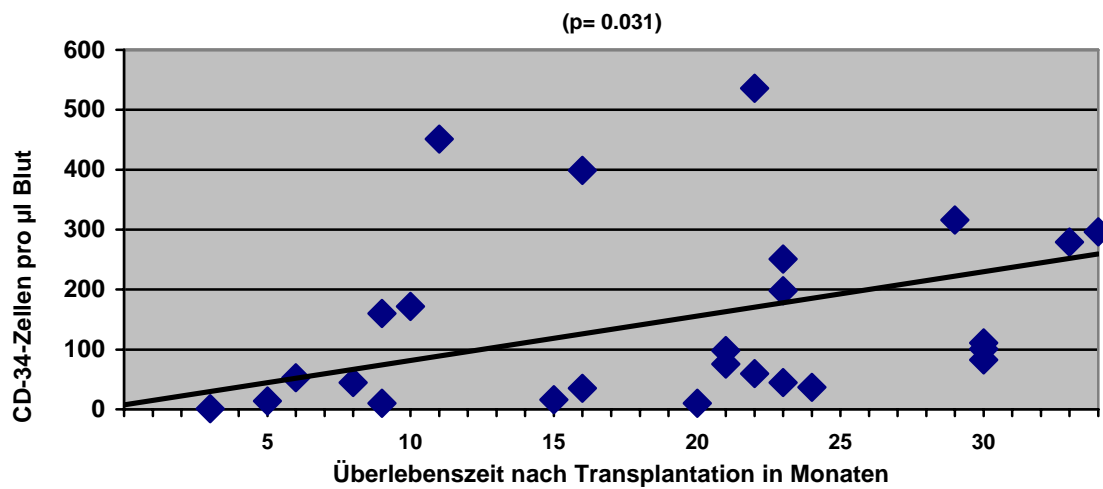
Abbildung 11: CD-34-Zellen in Bezug auf die Vortherapie mit Cyclophosphamid (Cyclo.), Mitoxantron (Mito.), Vincristin (Vin.) und Ifosfamid (Ifo.)



3.7.1.4 Überlebenszeit nach PBPC-Transplantation

Die Überlebenszeit der Patienten wurde in Bezug zur Anzahl der CD-34-Zellen gesetzt. Es zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen der Anzahl der CD-34-Zellen und der Überlebenszeit ($p = 0.031$, Korrelationskoeffizient $0,432$). Patienten mit hohen Messwerten für periphere CD-34+-Zellen erzielten auch hohe Überlebenszeiten. Siehe Abbildung 12:

Abbildung 12: Meßergebnisse der CD-34-Zellen in Abhängigkeit von der Überlebenszeit nach Transplantation



3.7.2 Statistische Auswertung der Patienten mit CFU-GM-Messungen

3.7.2.1 Patientenbedingte, unbeeinflussbare Faktoren

3.7.2.1.1 Geschlecht

Bei Männern war die CFU-GM-Konzentration im Blut nicht signifikant höher als bei Frauen ($p = 0.906$). (Siehe Abbildung 16, Seite 56):

- Mann: Median 10832 CFU-GM / ml Blut
- Frau: Median 4797 CFU-GM / ml Blut

3.7.2.1.2 Alter

Für das Alter wurden keine statistischen Beziehungen festgestellt ($p = 0.352$).

3.7.2.2 Tumorbedingte, eventuell beeinflussbare Faktoren

3.7.2.2.1 Knochenmarksbefall

Patienten ohne Knochenmarksbefall zeigten nicht signifikant höhere CFU-GM-Konzentrationen im Blut ($p = 0.286$). (Siehe Abbildung 16, Seite 56):

- Knochenmarksbefall: Median 5472 CFU-GM / ml Blut
- Kein Knochenmarksbefall: Median 10640 CFU-GM / ml Blut

3.7.2.2.2 Laktatdehydrogenase

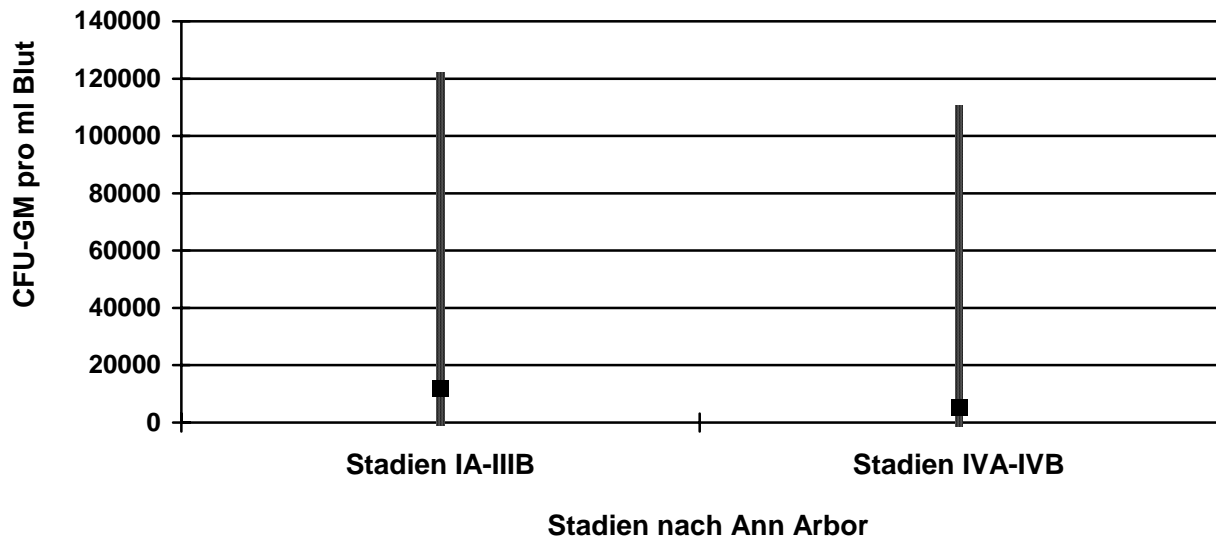
Zwischen dem Serumwert der Laktatdehydrogenase und den Sammelsergebnissen ergaben sich keine Zusammenhänge ($p = 0.222$).

3.7.2.2.3 Stadium der Erkrankung

Bei ausgeprägter Erkrankung konnten die Patienten tendenziell weniger CFU-GM mobilisieren ($p = 0.093$). (Siehe Abbildung 13, Seite 53):

- Ann Arbor IA bis IIIB: Median 11992 CFU-GM / ml Blut
- Ann Arbor IVA und IVB: Median 5486 CFU-GM / ml Blut

Abbildung 13: CFU-GM-Ergebnisse in Bezug auf die Stadien nach Ann Arbor (Höchst- und Tiefstwerte und Median, $p = 0,093$)



3.7.2.2.4 Tumorentität

Patienten mit niedrigmalignen NHL erzielten nicht signifikant niedrigere CFU-GM-Werte als Patienten mit hochmalignen NHL, Plasmozytom oder M. Hodgkin ($p = 0.796$).

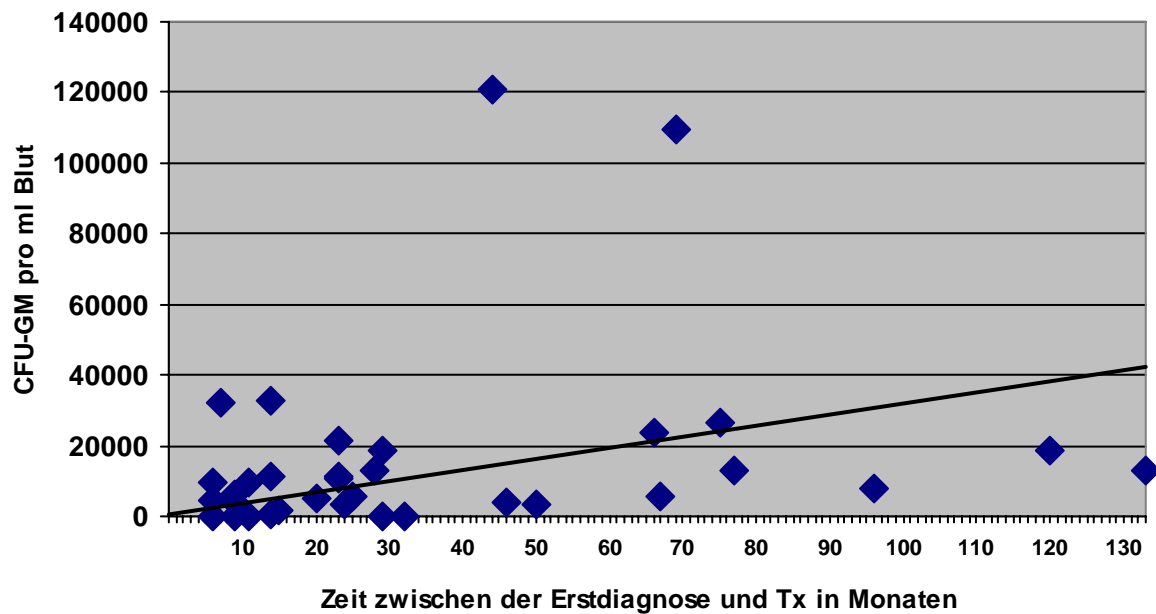
- Hochmaligne NHL: Median 10196 CFU-GM / ml Blut
- Niedrigmaligne NHL: Median 5500 CFU-GM / ml Blut
- M.Hodgkin: Median 10976 CFU-GM / ml Blut
- Multiples Myelom: Median 12960 CFU-GM / ml Blut

3.7.2.3 Patientenabhängige, beeinflussbare Faktoren

3.7.2.3.1 Zeitpunkt der Erstdiagnose

Patienten mit lang bekannter Erkrankung hatten signifikant höhere CFU-GM-Werte im peripheren Blut als jene mit kurzem Krankheitsverlauf ($p = 0.039$, Korrelationskoeffizient 0,355).(Siehe Abbildung 14, Seite54):

Abbildung 14: Meßergebnisse der CFU-GM in Abhängigkeit von der Zeitspanne zwischen der Erstdiagnose und der Transplantation, ($p = 0,039$)



3.7.2.3.2 Anzahl der Chemotherapiezyklen

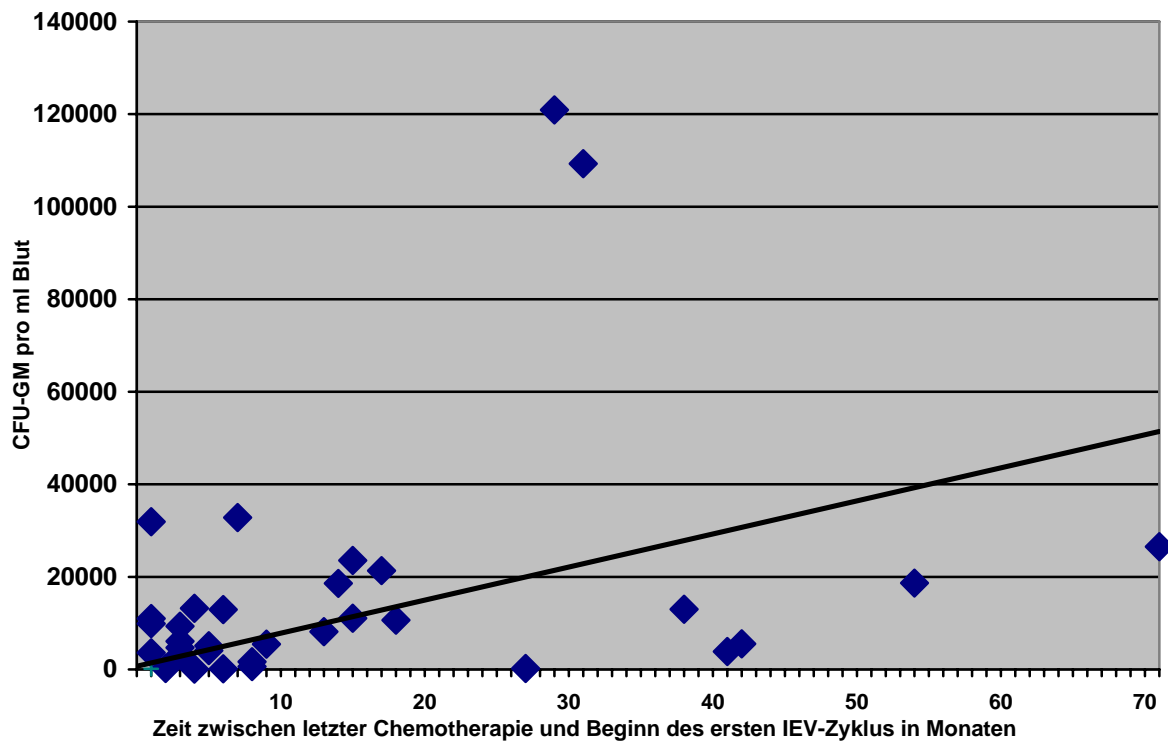
Es ergab sich keine Korrelation zwischen der Anzahl der Chemotherapiezyklen der Vortherapie und den CD-34-Meßwerten ($p = 0.323$).

3.7.2.3.3 Zeitliche Distanz zur letzten Chemotherapie

Bei größerer zeitlicher Distanz zur letzten Chemotherapie ergaben sich signifikant höhere Blutkonzentrationen an CFU-GM-Zellen ($p = 0.029$, Korrelationskoeffizient 0,374).

(Siehe Abbildung 15, Seite 55):

Abbildung 15: Meßergebnisse der CFU-GM in Abhängigkeit von der Zeitspanne zwischen letzter Chemotherapie und Beginn des ersten IEV-Zyklus, ($p= 0,029$)



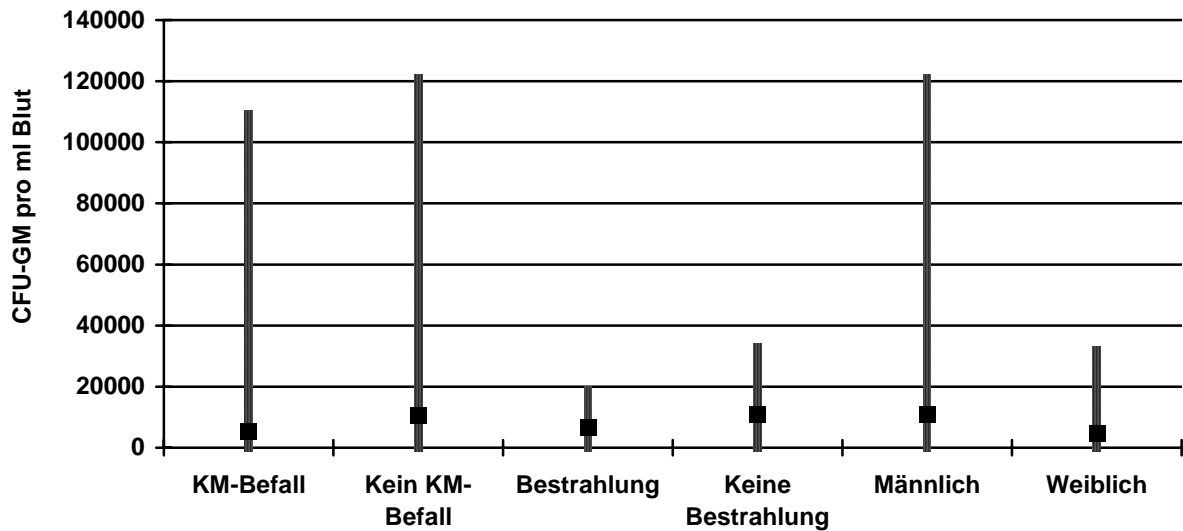
3.7.2.3.4 Bestrahlung

Nach Bestrahlung konnten nicht signifikant weniger PBPC mobilisiert werden ($p = 0.695$).

(Siehe Abbildung 16, Seite 56):

- Zustand nach Bestrahlung: Median 6840 CFU-GM / ml Blut
- Keine vorherige Bestrahlung: Median 10832 CFU-GM / ml Blut

Abbildung 16: CFU-GM-Ergebnisse in Bezug auf Knochenmarksbefall (KM), Bestrahlung und das Geschlecht (Höchst- und Tiefstwerte und Median)

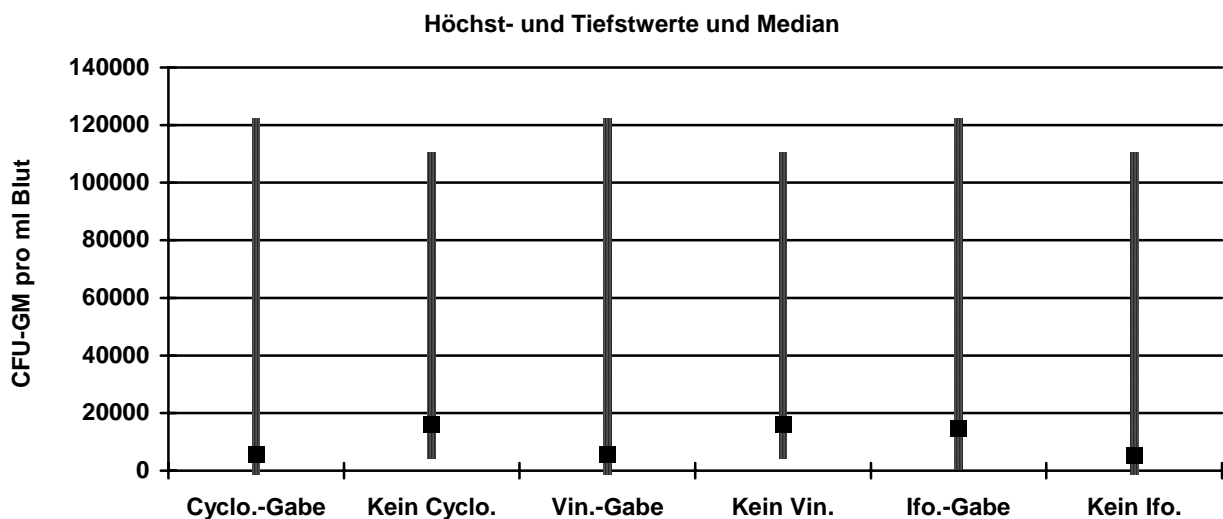


3.7.2.3.5 Cyclophosphamidgabe und -dosis

Die Anzahl der CFU-GM-Zellen war bei Patienten mit Cyclophosphamidgabe signifikant geringer als bei Patienten ohne ($p = 0.026$ für die Gabe und $p = 0.216$ für die Dosis). Dies veranschaulicht Abbildung 17.

- Zustand nach Cyclophosphamidgabe: Median 5781 CFU-GM / ml Blut
- Keine vorherige Cyclophosphamidgabe: Median 15945 CFU-GM / ml Blut

Abbildung 17: Meßergebnisse der CFU-GM in Bezug auf die Gabe von Cyclophosphamid, Vincristin und Ifosfamid



3.7.2.3.6 Adriamycingabe und –dosis

Zwischen der Adriamycingabe wie auch der Dosis und den mobilisierten CFU-GM-Zellen ergab es keinen statistischen Zusammenhang ($p = 0.327$ für die Gabe und $p = 0.477$ für die Dosis).

3.7.2.3.7 Procarbazingabe und –dosis

Hinsichtlich einer Vortherapie mit Procarbazin waren keine verwertbaren Ergebnisse erkennbar ($p = 0.790$ für die Gabe und $p = 0.490$ für die Dosis).

3.7.2.3.8 Mitoxantrongabe und –dosis

Bezüglich einer Vortherapie mit Mitoxantron konnten keine Zusammenhänge mit den gesammelten CFU-GM-Zellen beobachtet werden ($p = 0.673$ für die Gabe und $p = 0.571$ für die Dosis).

3.7.2.3.9 Chlorambucilgabe und –dosis

Für Chlorambucil in der Vortherapie ergaben sich keine Einflüsse auf die Anzahl der gesammelten Zellen ($p = 0.858$ für die Gabe und $p = 0.670$ für die Dosis).

3.7.2.3.10 Vincristingabe und –dosis

Bei Patienten, die Vincristin erhalten hatten, war die Anzahl der CFU-GM-Zellen signifikant reduziert im Vergleich zu Patienten, die keines erhalten hatten. Für die Dosis der Vincristingabe konnte kein signifikanter Zusammenhang erkannt werden. ($p = 0.026$ für die Gabe und $p = 0.296$ für die Dosis). (Siehe Abbildung 17, Seite 56):

- Zustand nach Vincristingabe:	Median 5781 CFU-GM / ml Blut
- Keine vorherige Vincristingabe:	Median 15945 CFU-GM / ml Blut

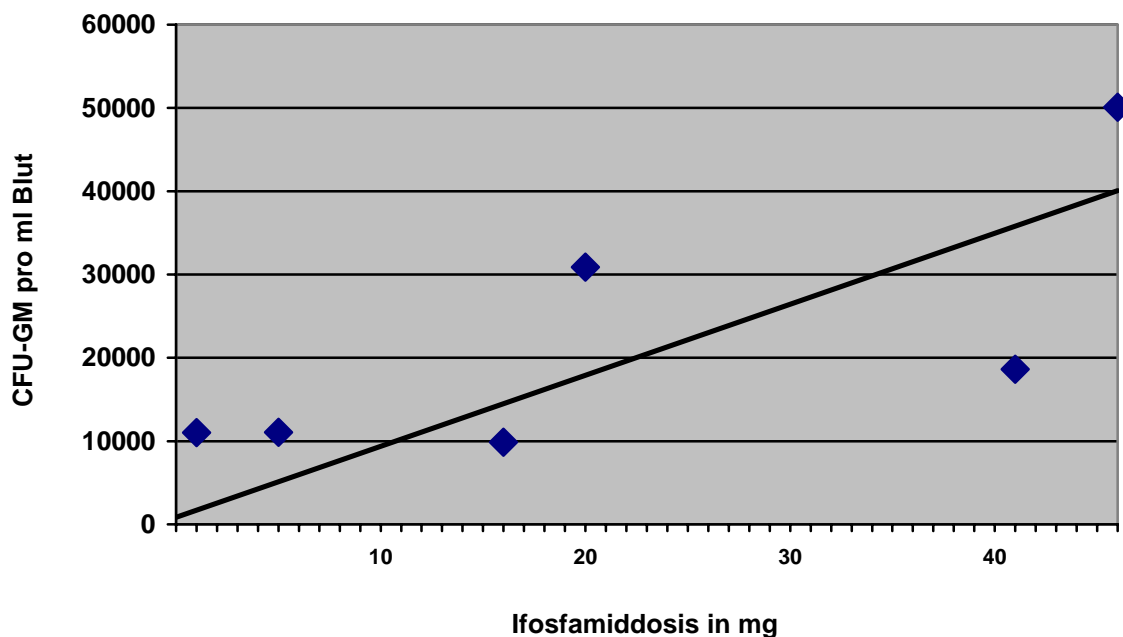
3.7.2.3.11 Bleomycingabe und –dosis

Statistische Zusammenhänge zwischen der Bleomycinvortherapie und den CFU-GM-Zellen konnten nicht erhoben werden ($p = 0.917$ für die Gabe und $p = 0.667$ für die Dosis).

3.7.2.3.12 Ifosfamidgabe und –dosis

Die Ausbeute an CFU-GM-Zellen zeigte eine positive Korrelation mit der Ifosfamiddosis, die als Vortherapie vor der Salvagetherapie verabreicht wurde ($p = 0.043$ für die Gabe und $p = 0.006$, Korrelationskoeffizient 0,463 für die Dosis). (Siehe Abbildung 17, Seite 56, und Abbildung 18, Seite 58):

Abbildung 18: Meßergebnisse der CFU-GM in Abhängigkeit von der Ifosfamiddosis, ($p = 0,006$)



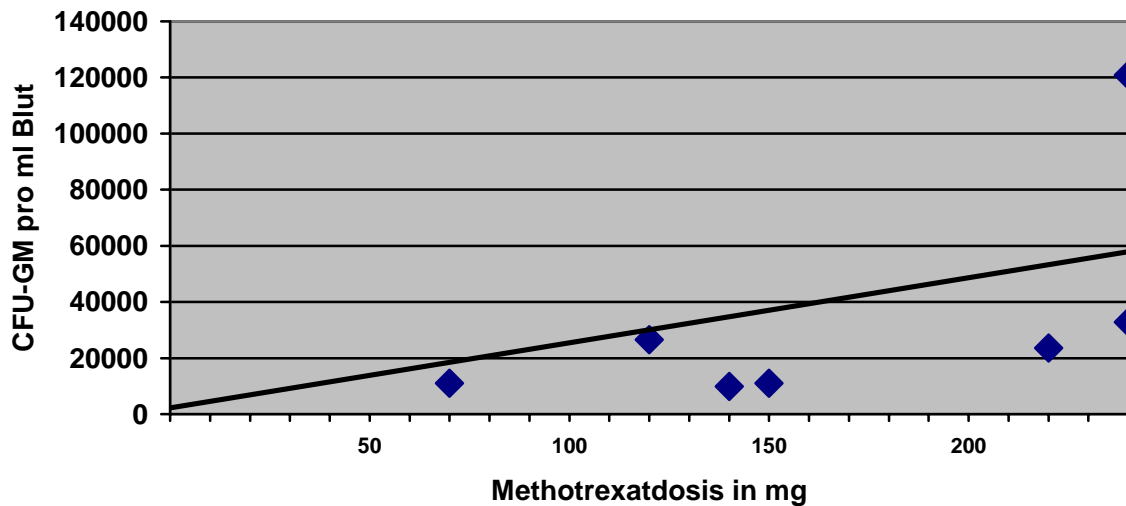
3.7.2.3.13 Etoposidgabe und -dosis

Für Etoposid ergaben sich keine Hinweise auf einen Zusammenhang mit den CFU-GM-Zellen im peripheren Blut ($p = 0.584$ für die Gabe und $p = 0.558$ für die Dosis).

3.7.2.3.14 Methotrexatgabe und -dosis

Es ergaben sich in der Tendenz höhere CFU-GM-Zahlen abhängig von der Methotrexatdosis ($p = 0.172$ für die Gabe und für die Dosis $p = 0.070$, Korrelationskoeffizient 0,315). (Siehe Abbildung 19, Seite 59):

Abbildung 19: Meßergebnisse der CFU-GM in Abhängigkeit von der Methotrexatdosis



3.7.2.3.15 Cytarabingabe

Es konnte kein statistischer Hinweis auf eine Korrelation zwischen der Cytarabinvortherapie und den gesammelten Zellen nachgewiesen werden ($p = 0.624$).

3.7.2.3.16 Anzahl der IEV-Zyklen vor der Apherese

Die Sammelergebnisse waren unabhängig von der Anzahl der vorangegangenen IEV-Mobilisierungsschemata ($p = 0.441$).

3.7.2.3.17 Anzahl der Apheresen

Auch zwischen der Anzahl der Sammlungen und deren Ergebnisse wurde kein Zusammenhang nachgewiesen ($p = 0.105$).

3.7.2.4 Überlebenszeit nach PBPC-Transplantation

Die Überlebenszeit der Patienten wurde in Bezug zur Anzahl der CFU-GM-Zellen gesetzt. Es zeigte sich keine Korrelation zwischen der Anzahl der CFU-GM-Zellen und der Überlebenszeit ($p = 0.368$).

4. Diskussion

4.1 Fragestellung der Arbeit

Das Thema dieser Arbeit ist der Effekt von IEV auf Lymphomrezidive und auf die Mobilisierung bei Patienten mit rezidierten malignen Lymphomen, die auf eine Stammzelltransplantation vorbereitet wurden. Desweiteren wurde der Einfluss der Vortherapie und anderer Parameter wie Alter, Geschlecht, Knochenmarksbefall, Tumormarker, Stadium der Ausbreitung, Anzahl der Rezidive, Anzahl der Rezidivtherapien, der Chemotherapie-Schemata oder der Zyklen, Art der eingesetzten Medikamente, Bestrahlung, Dosisintensität, Zeit nach der letzten Chemotherapie bis zum Beginn der Salvagetherapie, auf die Mobilisierbarkeit von peripheren Stammzellen an insgesamt 41 Patienten untersucht.

4.2. Ergebnisse

4.2.1 Ergebnisse in Bezug auf das IEV-Schema

81 % der Patienten, das entspricht 30 Patienten, erreichten eine Remission nach der IEV-Gabe, wovon wiederum 14 % eine komplette Remission erzielten. Bei 7 Patienten, das entspricht 19 %, musste eine Progression diagnostiziert werden.

Von den 41 Patienten erreichte nur ein Patient das Mindestmaß von 2×10^6 CD34+-Zellen/kg und/oder mehr als 20×10^4 CFU-GM-Zellen/kg nicht, konnte aber dennoch erfolgreich mit weniger Stammzellen transplantiert werden.

4.2.2 Ergebnisse in Bezug auf die Vortherapie

Als statistisch signifikante Ergebnisse konnte eine Korrelation zwischen der Überlebenszeit, dem Krankheitsverlauf und dem Abstand zur letzten Chemotherapie zur Anzahl der im peripheren Blut gemessenen PBPC gefunden werden.

Patienten mit Cyclophosphamid und Vincristin als Vortherapie hatten signifikant schlechtere PBPC im Blut als Patienten, die Cyclophosphamid und Vincristin nicht erhalten hatten. Im Gegensatz dazu hatten Patienten mit einer Ifosfamidvortherapie mehr PBPC als Patienten ohne Ifosfamidgabe.

Als Tendenz wurden bei Patienten mit höheren Krankheitsstadien geringere PBPC im peripheren Blut festgestellt als bei Patienten mit geringen Krankheitsstadien.

4.3 Mobilisierung

In einer Studie von Philips et al. konnte ein signifikanter Überlebensvorteil bei den Lymphompatienten beobachtet werden, die zum Zeitpunkt der Transplantation nur noch einen geringen Tumorload aufwiesen (Philips et al., 1990).

Moos et al. wiesen für Patienten mit centrocytisch-centroblastischem NHL, die in der ersten Remission transplantiert wurden, signifikant bessere Überlebenszeiten nach, als für Patienten, die schon einmal ein Rezidiv erlitten hatten (Moos et al., 1998). Weaver et al. kamen zu ähnlichen Ergebnissen. Sowohl bei Patienten mit chemosensiblen Tumor als auch mit weniger fortgeschrittenen Stadien konnten höhere Überlebensraten und eine niedrigere therapieassoziierte Mortalität beobachtet werden (Weaver et al., 1994). Aus diesen Gründen war eine effektive Salvagetherapie für die Patienten der Studie unabdingbar.

Für ein gutes Mobilisierungsschema sollten drei Punkte gegeben sein:

1. gute antitumoröse Wirksamkeit
2. hohe Mobilisierungsfähigkeit für PBPC
3. geringe Toxizität

Für die Studie am besten geeignet erschien somit eine Chemotherapie mit anschließender Wachstumsfaktorgabe von G-CSF, um Progenitorzellen zu mobilisieren. Es existieren viele Varianten sowohl als Monotherapie mit Cyclophosphamid oder Etoposid als auch als Polychemotherapie.

Goldschmidt konnte bei 103 untersuchten Plasmozytompatienten bei 21% der Patienten eine Reduktion des Paraproteins und bei 87% eine ausreichende Sammelmenge an PBPC nach einer Salvagetherapie mit Cyclophosphamid ($7 \text{ g/m}^2\text{KOF}$) nachweisen (Goldschmidt et al., 1997).

Nach Mobilisierung mit einer hohen Dosis Etoposid ($2 \text{ g/m}^2\text{KOF}$) erzielten 44% der Patienten mit NHL und 38% der Patienten mit M. Hodgkin eine partielle Remission von 50%. Die Sammelmenge an PBPC war ausreichend, da alle Patienten nach der PBPCT eine suffiziente hämatologische Rekonstitution erreichten (Copelan et al., 1997).

Baars wies bei 68% seiner Patienten eine ausreichende PBPC-Sammelmenge mit nur einer Apherese nach einer Mobilisierung mit Ifosfamid und Etoposid nach (Baars et al., 1996).

Auch Mayer konnte für eine Mobilisierung mit Ifosfamid, Etoposid und Mitoxantron (MINE, s. Anhang) eine Ansprechrate von 63% für NHL-Patienten bei guter Sammelausbeute nachweisen. In derselben Studie wird für Patienten mit M. Hodgkin eine Mobilisierung mittels Ifosfamid, Etoposid und Methotrexat (VIM, s. Anhang) bei einer Ansprechrate von 50% und ausreichender Sammelmenge beschrieben (Mayer et al., 1999); (Mayer et al., 2001).

4.3.1 Effektivität von IEV um PBPC zu mobilisieren

In einem retrospektiven Vergleich konnte ein deutlicher Vorteil des IEV-Schemas gegenüber mittelhoch dosiertem Cyclophosphamid (3 Gramm/m² KOF) in bezug auf die Anzahl der gesammelten CD34+-Zellen dargestellt werden (Russell et al., 1998).

Zu ähnlichen Ergebnissen gelangten McQuaker et al. die in ihrer Studie das IEV-Schema mit mittelhoch dosiertem Cyclophosphamid (3 Gramm/m² KOF) verglichen. Nicht nur die fast doppelt so hohe Ausbeute an CD34+-Zellen sprachen für den Vorteil des IEV-Schemas. Auch jene Patienten, die mittels Cyclophosphamid keine ausreichenden Sammelergebnisse erzielten, konnten nachfolgend mit der IEV-Kombination erfolgreich mobilisiert werden. (McQuaker et al., 1997).

Da die Möglichkeit einer PBPC in der Gesamttherapieplanung bei Patienten mit malignen Lymphomen berücksichtigt werden muß, ist es wünschenswert für jeden Patienten den besten Zeitpunkt für die Mobilisation, die Transplantation sowie die bestmöglichen Vortherapien auszuwählen (Deeg et al., 1998).

Dabei wird der Mobilisierung und Ausbeute der PBPC eine große Bedeutung beigemessen. Neuere Studien belegen eine Korrelation zwischen CD-34+-Zellen im peripheren Blut und dem Aphereseergebnis. Sowohl im Klinikum Innenstadt, wie auch in anderen Instituten, konnte dies nachgewiesen werden (Haas et al., 1994); (Mitterer et al., 1996); (Engelhardt et al., 1997); (Straka, eigene Mitteilung).

Die Anzahl der transplantierten Zellen korreliert wiederum negativ mit der Zeit des Engraftments nach Transplantation. Somit stellt die Anzahl der peripher gemessenen CD34+-Zellen einen Voraussagewert für den Verlauf des Engraftments dar (Remes et al., 1997); (Pierelli et al., 1994).

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Engraftment der Neutrophilen und dem Logarithmus der transplantierten CFU-GM-Menge sowie der Anzahl der Vortherapien wurde von einigen Autoren nachgewiesen (Bentley et al., 1997).

Es erscheint also wichtig eine hohe Anzahl an PBPC in den Apheresen zu sammeln und nachfolgend zu transplantieren. (Russell et al., 1998).

McQuaker et al. konnten die Abhängigkeit der Geschwindigkeit des Engraftments von der Anzahl der transplantierten Zellen nachweisen. Nach dieser Studie ist ein schnelleres Engraftment nach einer hohen Anzahl an transplantierten PBPC zu erwarten, was die Wichtigkeit von potenten Mobilisationsverfahren unterstreicht (McQuaker et al., 1999).

Das klinische Hauptproblem nach PBPC stellt weiterhin das Rezidiv dar. Um das Outcome zu verbessern werden neue Therapieformen erforscht. Dazu gehört die Aufreinigung der CD34+-Zellen (sogenanntes Purgung) und die Tandemtransplantation, bei der in kurzem Abstand der Patient zwei Transplantationen samt Hochdosistherapie unterzogen wird. Für

beide Verfahren sind mehr PBPC notwendig als für die herkömmliche PBPCT (McQuaker et al., 1997).

In der Studie von McQuaker waren der Einsatz des IEV-Protokolls und der Lymphomsubtyp signifikante Prediktoren für hohe CD34+-Zellausbeute. Durch den positiven Zusammenhang zwischen transplantierten PBPC und Engraftment empfiehlt McQuaker das IEV als Mobilisationsschema der ersten Wahl v.a. für Patienten, bei denen mit niedriger Ausbeute an Stammzellen zu rechnen ist (McQuaker et al., 1997); (McQuaker et al., 1999).

In bezug auf die Mobilisierungsfähigkeit nach der IEV-Therapie hatten wir nur einen Patienten der das angestrebte Mindestmaß an Zellen, nämlich mehr als 2×10^6 CD34+-Zellen/kg und/oder mehr als 20×10^4 CFU-GM-Zellen/kg nicht erreicht hatte, beobachtet. Der zum Zeitpunkt der Rezidivdiagnose 45jährige Patient entwickelte 31 Monate nach der Erstdiagnose eines zentroblastisch-zentrozytischen NHL ein zentroblastisches NHL als erstes Rezidiv. Initial war der Patient nach dem COPBLAM-Schema und mit einer Bestrahlung von Mantelfeld mit 36 Gray, dem Abdomen mit 30 Gray und dem Inguinalraum mit 32,5 Gray behandelt worden. Schon diese Bestrahlung mußte nach 5 Wochen wegen einer Thrombozyto- und Leukozytopenie unterbrochen werden. Im histologischen Knochenmarkspräparat wurden 20 % tumoröses Infiltrat zum Zeitpunkt des Rezidivs beschrieben. Trotz der niedrigen Ausbeute von unter $4,5 \times 10^4$ CFU-GM-Zellen/kg konnte dieser Patient erfolgreich transplantiert werden und überlebte mindestens 51 Monate im Zustand einer partiellen Remission. Klinisch zeigte der Patient eine ausgeprägte Knochenmarksinsuffizienz. Während der gesamten Behandlungsdauer erreichte der Patient nie normale Thrombozytenwerte und mußte mehrfach mit Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten substituiert werden. Dieser Fall bestätigt die These, daß die Vortherapie in Kombination mit dem Knochenmarksbefall des mittlerweile hochmalignen Tumors, die Fähigkeit des blutbildenden Systems stark beeinträchtigt hatte, was die geringe Mobilisation erklärt.

Alle anderen Patienten erzielten Sammelwerte von über 2×10^6 CD34+-Zellen/kg KG, bzw. mehr als 20×10^4 CFU-GM Zellen/kg KG.

4.3.2 Effektivität von IEV gegen maligne Lymphome

Übereinstimmend mit den von uns ermittelten Daten wird auch in der Literatur die Kombination von Ifosfamid, Epirubicin und Vepesid in Kombination mit G-CSF als effektive Salvagetherapie bei Patienten mit malignen Lymphomen vor PBPCT beschrieben. Zinzani et al überprüften die Wirksamkeit des IEV-Schemas im Sinne einer Salvagetherapie bei chemorefraktärer oder rezidivierender Erkrankung. Patienten mit NHL zeigten eine

Gesamtansprechrate von 77% mit 32% kompletter Remission und Patienten mit M. Hodgkin erreichten ein 81 %iges Ansprechen bei 45% kompletter Remission (Zinzani et al., 2002).

In einer älteren Arbeit beschreibt Zinzani für NHL eine Gesamtansprechrate von 64% mit 36% kompletter Remission und für Patienten mit M. Hodgkin ein 100%iges Ansprechen bei 66% kompletter Remission (Zinzani et al., 1994).

In der Übersichtsarbeit von Pohlman werden bei Patienten mit vortherapierten NHL und der Benutzung von ifosfamidhaltigen Schemata Remissionsraten von 48 bis 69 % und komplette Remissionen von 8 bis 30 % beschrieben. Als wichtigster Grund für das Ansprechen auf ifosfamidhaltige Chemotherapien wurde das Ansprechen auf die initiale Chemotherapie herausgefunden (Pohlman et al., 1996).

Bei der alleinigen Benutzung von Etoposid war eine Tumorreduktion von 50 % bei 44 Prozent der Patienten mit NHL zu verzeichnen (Copelan et al., 1997).

In unserer Arbeit wurde eine Remissionsrate von 81 % der Patienten, das entspricht 30 Patienten, erzielt. Davon erreichten 14 % eine komplette Remission. Eine Progression musste bei 7 Patienten, das entspricht 19 %, diagnostiziert werden.

4.3.3 Toxizität von IEV

Als häufigste Nebenwirkung beobachteten wir eine Knochenmarksdepression. In 62 % der Zyklen wurden Leukozytenwerte unter 1000/ μ l Blut und in 66 % der Zyklen Thrombozytenwerte unter 25000/ μ l Blut beobachtet. Bei 17 Patienten und insgesamt bei 30 Zyklen, was 29 % entspricht, mußte die IEV-Dosis reduziert werden.

Ein 50jähriger Patient starb an einer Sepsis mit einem multiresistenten Staphylokokkus aureus 4 Wochen nach dem sechsten Zyklus IEV und vier weitere an den Folgen der Tumorprogression. Ein 59jähriger Patient mit Plasmozytom überlebte die Knochenmarksinsuffizienz nicht und verstarb zwei Monate nach dem IEV, ein 59jähriger Patient mit einem zentroblastischem NHL verstarb wegen unstillbaren Durchfällen drei Monate nach dem letzten Zyklus IEV, ein 47jähriger Patient mit einem immunoblastischen NHL starb an einem Hirnödem bei zerebralen Metastasen assoziiert mit einer Pneumonie und Nachweis von Clostridium difficile im Stuhl drei Wochen nach dem IEV-Schema und ein 62jähriger Patient mit einem zentroblastischen NHL verstarb bei einer Zunahme der pulmonalen Tumoranteile vier Wochen nach dem letzten IEV-Zyklus an der Ateminsuffizienz. Die Toxizität mit fünf frühen Todesfällen (12 %) sowie den Hauptproblemen Knochenmarksdepression, sowie gastrointestinale Nebenwirkungen und Fieber, bzw. Infektionen muß als relativ hoch eingeschätzt werden.

Bei keinem der Patienten wurde eine akute ifosfamidbedingte Enzephalopathie beobachtet. Dies dürfte mit den fehlenden Risikofaktoren wie schlechter Allgemeinzustand, Kreatininwerten höher als 1,5 mg/dl Blut oder der fehlenden Vortherapie mit Cisplatin zusammenhängen. Außerdem wurde die Ifosfamidgabe über drei Tage verteilt (Merimsky et al., 1991).

In der Studie von Mayer et al. wurden das MINE und das VIM-Schema untersucht. Bei ebenfalls guter Mobilisierung und Ansprechraten von 63 % für MINE und 50 % für VIM berichten die Autoren über keine schweren Nebenwirkungen. Toxizitäten nach WHO Grad 4 erscheinen hier selten. Sowohl die Dosierung von VIM als auch von MINE liegt knapp über der Hälfte des IEV-Schemas was möglicherweise Konsequenzen in der Tumorreduktion vor PBPCT nach sich zieht (Mayer et al., 1999).

Pohlman beschreibt die Myelosuppression ebenfalls als Haupttoxizität bei Verwendung von Ifosfamid in einer Polychemotherapie. Für Leukozyten lagen die Werte bei 20 bis 98 % der Patienten unter 1000/ μ l Blut. Bei den Thrombozyten wurden 15 bis 67 % der Patienten mit Werten unter 20000/ μ l Blut gemessen. In 20 bis 56 % der Fälle erlitten die Patienten Fieber, Sepsis oder/und eine Infektion. An anderen Nebenwirkungen werden Mukositis mit 0 bis 40 %, Neurotoxizität mit 0 bis 20 % sowie Schäden an Leber, Niere und Herz mit unter 10 % beschrieben. Allerdings bezeichnet Pohlman das Auftreten von Todesfällen als selten (Pohlman et al., 1996).

Somit könnte eine Dosisreduktion des IEV-Schemas auf 75 % die Vorteile erhalten und die Nebenwirkungen reduzieren.

4.4 Einflußfaktoren auf periphere Blutprogenitorzellen

4.4.1 Patientenbedingte, unabhängige Faktoren

4.4.1.1 Alter der Patienten

Es konnte keine Korrelationen zwischen der Ausbeute an PBPC und dem Alter der Patienten in unserem Kollektiv nachgewiesen werden. Dies entspricht dem überwiegenden Teil der Literatur (To et al., 1990); (Haas et al., 1994); (Bentley et al., 1997); (McQuaker et al., 1997); (Watts et al., 1997); (Gandhi et al., 1999); (Goldschmidt et al., 1997); (Vantelon et al., 2000). Nur Baars, Shimazaki und Bensingler konnten einen negativen Einfluss des Alters der Patienten auf die quantitative Stammzellsammlung feststellen, was für jüngere Patienten höhere Sammelergebnisse bedeutet (Baars et al., 1996); (Bensingler, et al., 1994); (Shimazaki et al., 1995).

4.4.1.2 Geschlecht

Statistisch faßbare Ergebnisse in bezug auf das Geschlecht der Patienten waren in unserer Studie nicht zu erzielen. Allerdings hatten Männer eine über doppelt so hohe Ausbeute an CFU-GM als Frauen (Median 10832 zu 4797 CFU-GM, siehe Abbildung 19, Seite 59). Dies entspricht am ehesten den Resultaten von Baars und Micallef. Beide beschreiben bei einer Mobilisierung mit höherer G-CSF-Konzentration bei Männern eine höhere Ausbeute an PBPC als bei Frauen (Baars et al., 1996); (Micallef et al., 2000).. Die anderen Autoren konnten keine statistischen Zusammenhänge zwischen Geschlecht und PBPC-Anzahl nachweisen (Haas et al., 1994); (To et al., 1990); (Gandhi et al., 1999); (Watts et al., 1997); (Goldschmidt et al., 1997); (Vantelon et al., 2000).

4.4.2 Tumorbedingte, potentiell beeinflussbare Faktoren

4.4.2.1 Knochenmarksbefall

Ähnlich der Altersbeziehung stellen sich die Relationen bezüglich des Knochenmarksbefall und der PBPC-Sammlung unserer Patienten dar. Die Patienten ohne Befall des Knochenmarks konnten in beiden Gruppen fast die doppelte Anzahl an PBPC mobilisieren (Median 10640 zu 5472 CFU-GM siehe Abbildung 19, Seite 59, 136 zu 60 CD34 siehe Abbildung 11 Seite 50), allerdings ohne ausreichende statistische Signifikanz. Dies entspricht den Ergebnissen der meisten anderen Arbeitsgruppen, die teilweise sogar diese Tendenz statistisch belegen können. To wies 1990 eine signifikant negative Korrelation zwischen Knochenmarksbefall und Stammzellausbeute nach und Demirer konnte diese Ergebnisse nur für Plasmozytompatienten bestätigen (To et al., 1990); (Demirer et al., 1996).

Ohne statistische Signifikanz kamen Bensinger und Engelhardt zu denselben Resultaten (Bensinger et al., 1994); (Engelhardt et al., 1997). Auch Micallef zeigte in seiner Arbeit von 2000, das ein Knochenmarksbefall sowohl zum Zeitpunkt der Erstdiagnose als auch vor der Mobilisation die Sammlung von PBPC signifikant verringert (Micallef et al., 2000).

Kuittinen et al. wiesen einen statistisch signifikanten Zusammenhang des Knochenmarksbefalls zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und der insuffizienten Sammlung peripherer Progenitorzellen nach (Kuittinen et al., 2004).

Nur Haas und Goldschmidt konnten keine Einflüsse des Knochenmarksbefalls erkennen. Haas beobachtete bei Patienten mit Tumorbefall des Knochenmarks zum Teil doppelt so hohe Stammzellzahlen in der Apherese als Patienten ohne Knochenmarksbefall (Haas et al., 1994).

Goldschmidt konnte keine signifikanten Einflüsse des Knochenmarkbefalls bei Patienten mit Multiplem Myelom hinsichtlich der Aphereseausbeute nachweisen (Goldschmidt et al., 1997).

4.4.2.2 Laktatdehydrogenase

In der hier untersuchten Patientengruppe konnte keine Korrelation und auch keine Tendenz hinsichtlich der Laktatdehydrogenase und der PBPC-Anzahl festgestellt werden. 18 Patienten hatten zu Therapiebeginn einen Laktatdehydrogenase-Wert von mehr als 240 U/l im Serum. Dieses Thema wurde von anderen Arbeitsgruppen bisher noch nicht untersucht.

4.4.2.3 Stadium der Erkrankung

Sowohl in der Gruppe mit der CFU-GM-Bestimmung als auch in der Patientengruppe mit CD34-Bestimmung wurde eine bessere Mobilisierung der Patienten mit niedrigen Ann Arbor Stadium (IA-III B) im Vergleich zu höheren Stadien (IVA + B) in dieser Studie festgestellt. In der CFU-GM-Gruppe drückt sich dies mit einem Korrelationskoeffizienten $p=0.093$ (Median 11992-5486 siehe Abbildung 17 Seite 56) als Tendenz aus.

In der CD-34-Gruppe wurde ein eventuell medizinisch wichtiger Trend, bei mehr als zweifachem Wert Unterschied, beobachtet (Median 136 – 68, siehe Abbildung 10 Seite 50). Entsprechende Ergebnisse konnte Alegre nachweisen, der geringere Sammelsergebnisse bei fortgeschrittenen Stadien beobachtete (Alegre et al., 1997).

Dies deckt sich mit der Beobachtung, daß Patienten mit geringerer Tumorlast vor der PBPC, ein besseres Outcome zu erwarten haben. Manche Autoren bezweifeln die myeloablative Potenz der momentan benutzten Schemata und gehen von Resttumorzellen aus, die überleben und proliferieren können. Bei höherer Tumorzellzahl würden logischerweise auch mehr Zellen überleben.

Eine andere Erklärung für den Vorteil der Patienten mit geringerer Ausbreitung könnte auch in der intensiveren Vortherapie, die Patienten mit initial starker Tumorausbreitung erhalten hatten, zu sehen sein.

Sowohl Haas als auch Goldschmidt konnten für Plasmozytompatienten im Gegensatz zu dem Obengenannten keinen Zusammenhang zwischen Tumorstadium und PBPC-Zahl erkennen (Haas et al., 1994); (Goldschmidt et al., 1997).

4.4.2.4 Tumorentität

Bei den hier untersuchten Patienten konnten wir in beiden Nachweisverfahren für den Einfluß der Tumorentität auf die PBPC keinen statistischen Zusammenhang feststellen. Ein als Trend zu wertender Vorteil war bei den Patienten mit M.Hodgkin und mit hochmalignen NHL (Median 166 bzw. 135 für CD34, siehe Abbildung 10 Seite 50, Median 10976 bzw. 10196 für CFU-GM) gegenüber Patienten mit niedrigmalignen NHL (Median 76 CD-34, siehe Abbildung 10 Seite 50, bzw. 5500 CFU-GM) zu verzeichnen.

Nur McQuaker erhielt ähnliche Ergebnisse in seiner Studie, wobei er, wie die meisten Arbeitsgruppen eine reduzierte PBPC-Mobilisation bei Patienten mit Lymphogranulomatose beobachtete, was in unserem Patientengut nicht nachweisbar war. Patienten mit hochmalignen NHL hatten signifikant bessere Sammelergebnisse als die Patienten mit niedrigmalignen NHL und M.Hodgkin. Als Erklärung führt McQuaker die Vortherapie mit Chlorambucil und Purinanaloga bei Patienten mit niedrigmalignen NHL ins Feld (McQuaker et al., 1997); (McQuaker et al., 1999).

Einschränkend ist zu sagen, daß wir nur zwei Patienten mit M.Hodgkin in der Studie eingeschlossen hatten.

Signifikant negative Korrelationen zwischen der Diagnose M. Hodgkin und der Stammzellmobilisation wiesen Dreger et al. nach (Dreger et al., 1995). Ähnliche Resultate erzielten Haas und Sheridan, wenn auch ohne statistische Signifikanz (Haas et al., 1994); (Sheridan et al., 1994).

Auch in einer Studie aus dem Jahr 1995 berichtet Haas über geringere Sammelergebnisse von Patienten mit Lymphogranulomatose, wobei diese meist ohne Wachstumsfaktor im Gegensatz zu den meisten anderen Patienten mobilisiert worden waren (Haas et al., 1995). Engelhardt wies eine signifikante Reduktion der PBPC bei Patienten mit der Diagnose Multiples Myelom im Vergleich zu Patienten mit solidem Tumor oder NHL nach (Engelhardt et al., 1997).

Doch auch hier gibt es Studien, die wie jene von Watts, Vantelon und To für NHL und von Ghandi für Patienten mit Plasmozytom keinen direkten Einfluß auf die PBPC nachweisen konnten. (To et al., 1990); (Watts et al., 1997); (Gandhi et al., 1999); (Vantelon et al., 2000). Erneut könnte die Vortherapie bei niedrigmalignen NHL mit Medikamenten wie Busulfan, Mitoxantron oder Procarbazin oder ähnlich stammzelltoxischen Substanzen den Grund für die schlechtere Mobilisierungsfähigkeit darstellen. Dies könnte auch eine Erklärung für die (in dieser Arbeit nicht nachgewiesene) schlechtere Ausbeute bei Patienten mit M.Hodgkin sein,

da die häufige Standard-Chemotherapie COPP/ABVD auch Procarbazin als stammzellschädigendes Medikament erhält.

4.4.3 Patientenabhängige beeinflussbare Faktoren

4.4.3.1 Vortherapie mit Chemotherapeutika

In unserem Patientengut konnten wir keine Beziehung zwischen der Anzahl der vorher applizierten Chemotherapieschemata oder der Anzahl der Zyklen und den PBPC beobachten. Einflüsse auf die Stammzellen waren jedoch bei der Testung einzelner Medikamente bzw. ihrer Dosen festzustellen. Möglicherweise ist der nur gering nachweisbare Einfluß der Vortherapie in unserer Studie auf die geringe Anzahl der Patienten und/oder die Ungleichheit der Gruppe zurückzuführen.

Als einziger Autor konnte McQuaker keinen statistischen Einfluß der Vortherapie auf die Stammzellsammlung feststellen. Diese Erkenntnis scheint den Autor selber zu überraschen und er begründet seine Ergebnisse mit der Heterogenität seiner Patienten was sowohl die Vortherapie als auch die Diagnose betrifft. McQuaker vermutet dadurch eine Maskierung des Einflusses der Vortherapie (McQuaker et al., 1997).

Sämtliche anderen Arbeiten sind sich bezüglich des negativen Einflusses von vorher applizierter Chemotherapie einig. Schneider beschreibt eine Reduktion der Sammelergebnisse durch intensive Vortherapie. Die Qualität der Transplantate vergleicht er mit denen bei einer ABMT, was eine erfolgreiche Transplantation trotzdem ermöglichte (Schneider et al., 1994).

Signifikant geringere Ausbeuten an PBPC konnten Haas und Alegre bei intensiv vortherapierten Patienten nachweisen (Haas et al., 1994); (Alegre et al., 1997).

Ghandi erzielte das gleiche Ergebnis in bezug auf die vorher applizierten Chemotherapien (Gandhi et al., 1999).

In der Studie von Shimazaki wird die Dauer der Chemotherapie als signifikanter Faktor für die Sammlung an PBPC erkannt (Shimazaki et al., 1995).

In einer Subpopulation konnte To eine indirekt signifikante Korrelation bezüglich der vorhergehenden Chemotherapien und dem Sammelergebnis nachweisen (To et al., 1990). Auch für Patienten mit Plasmozytom wurde eine negative Korrelation zur Anzahl der Vortherapien beschrieben (Demirer et al., 1996).

Roberts wies nicht nur eine quantitative Reduktion der Aphereseprodukte sondern auch der Knochenmarkszellularität nach, was eine negative Beeinträchtigung des Engraftments der neutrophilen Granulozyten verursacht (Roberts et al., 1995).

Bentley et al. beschreiben eine Beeinträchtigung des Engraftments durch die logarithmische Anzahl der transplantierten CFU-GM und der Anzahl der vorherigen Chemotherapien. Da die

beiden Einflußgrößen voneinander unabhängig sind, erklärt er die Folgen durch Schäden des Knochenmarkstromas und weniger der Stammzellen an sich (Bentley et al., 1997). 2003 zeigte Nowrousian und Mitarbeiter das die Anzahl der Rezidive einen negativen Einfluß auf die Sammlung von PBPC bei Patienten mit Malignomen bewirkt. (Nowrousiab et al., 2003)

Für stark vortherierte Lymphompatienten konnten Gordan et al. nicht nur eine signifikant schlechtere Mobilisierungsfähigkeit nachweisen, sondern diese schlechte Mobilisierung auch als Einflussfaktor für ein schlechteres Outcome belegen (Gordan et al., 2003).

Als Grund für die Auswirkung der Chemotherapien wird eine Verarmung des Knochenmarks durch wiederkehrende Neutro- und Thrombozytopenien und eine daraus resultierende erschwerte Mobilisierung vermutet (Vantelon et al., 2000).

4.4.3.2 Therapieschemata der Chemotherapeutika

Hinsichtlich der Anzahl der Therapieschemata konnten wir in der untersuchten Patientengruppe keine statistische Korrelation feststellen.

Dies hängt mit den in der Vortherapie unserer Patienten benutzten Schemata zusammen, da keiner das DEXA-BEAM oder das MOPP- Schema und sechs Patienten das VAD-Schema erhalten hatten (Siehe Tabelle 3, 28).

Dreger wies eine reduzierte Ausbeute an PBPC nach einer intensiven Vorbehandlung mit dem DEXA-BEAM-Schema nach und sieht die Ursache im hohen BCNU und Melphalangehalt des Schemas. Patienten, die mehr als einen Zyklus DEXA-BEAM erhalten hatten, erzielten signifikant geringere Sammelergebnisse was auch zu einem verspäteten Erholen der Thrombozytenzahlen nach der Transplantation führte (Dreger et al., 1995).

Auch Goldschmidt bezieht die, von ihm beobachtete, signifikant verringerte Mobilisierung von PBPC bei Patienten mit Plasmozytom auf die melphalanhaltige Vortherapie. Die Patienten mit Multiplem Myelom, die vorab nur mit dem VAD-Schema behandelt worden waren, konnten ausreichende Sammelergebnisse vorweisen, unabhängig von der Anzahl der VAD-Zyklen (Goldschmidt et al., 1997).

Olivieri et al. verbanden eine schlechte Mobilisierbarkeit mit der Vortherapie des MOPP-Schemas bei Patienten mit M.Hodgkin. Nur Patienten, die kein MOPP vor der Sammlung erhalten hatten, erreichten gute Sammelergebnisse (Olivieri et al., 1994).

Somit erscheint dieses Schema als „Mobilisationshemmer“ was die Ergebnisse über Patienten mit M.Hodgkin nur verstärkt. Da die meisten Patienten mit Lymphogranulomatose das COPP bzw. COPP/ABVD-Schema als Vortherapie erhalten haben, könnte darin ein Grund für die schlechtere Mobilisierbarkeit dieser Patienten gesehen werden, wie schon oben im Kapitel Einfluß der Tumorentität besprochen (Dreger et al., 1995); (Haas et al., 1994); (Sheridan et al., 1994).

Die geringe Anzahl (2 Patienten) an Patienten mit Lymphogranulomatose und die Aussagefähigkeit dessen, wurde oben im Kapitel Tumorentität diskutiert. Sollte es sich bei größeren Fallzahlen bestätigen, daß Patienten nach dem MOPP-Schema geringere PBPC-Anzahlen mobilisieren (Olivieri et al., 1994) als nach dem COPP-Schema (eigene Ergebnisse) wäre das Nitrogenmustard als hemmender Faktor erkannt.

In der neueren Arbeit von Vantelon unterscheidet dieser zwischen hoch myelotoxischen Vortherapien wie „Super-CHOP“, Etoposid/ Cyclophosphamid (Etoposid 450 mg/m² KOF und Cyclophosphamid 4500 mg/m² KOF) und auf Cytarabin basierenden Schemata, bei denen mehr als 75 % der Patienten hämatologische Toxizitäten Grad 4 nach WHO entwickeln, im Gegensatz zu moderat myelotoxischen Schemata, die diese hohe Nebenwirkungsrate nicht aufweisen. Die PBPC-Ausbeute war signifikant von der Anzahl sowohl der hoch als auch der moderat myelotoxischen Chemotherapien abhängig. Die Autoren faßten ihre Ergebnisse in einem Score zusammen, mit dessen Hilfe eine Voraussage über die Sammelleistung an PBPC getroffen werden konnte. Der Score errechnet sich, wenn die Anzahl der moderat myelotoxischen Vortherapien mit dem vierfachen Wert der Anzahl der hochtoxischen Vortherapien addiert wird. Die Wahrscheinlichkeit für eine ausreichende Sammlung von PBPC soll bei Scorewerten zwischen 0 und 15 über 80 Prozent liegen. Erreichen Patienten Werte über 15 liegt die Wahrscheinlichkeit für eine suffiziente Sammlung an PBPC bei unter 20 Prozent. Bei hohen Scorewerten und somit gering erwarteter PBPC-Anzahl wird die zusätzliche Gabe von SCF zu GM-CSF oder eine zusätzliche Knochenmarkstransplantation empfohlen. Vantelon begründet diese Ergebnisse mit dem häufigen Gebrauch von hämatologischen Wachstumsfaktoren nach hoch toxischen Therapien, was die Knochenmarksreserve reduzieren soll (Vantelon et al., 2000). Auf die Patienten dieser Studie konnte dieser Score nicht angewendet werden, da hoch myelotoxische Chemotherapien wie oben beschrieben nicht zum Einsatz gekommen sind.

4.4.3.3 Chemotherapiezyklen

Auch die Beziehung zwischen Anzahl der Zyklen der Vortherapie und Anzahl der PBPC ergab bei unserer Auswertung kein statistisch faßbares Ergebnis (Siehe Tabelle 5, Seite 30). Dies entspricht den Ergebnissen von Dreger, wenn man von dem oben diskutierten negativen Aspekt der Häufigkeit an Dexa-BEAM-Zyklen absieht. Bei anderen Polychemotherapien konnte Dreger keinen negativen Zusammenhang zwischen Anzahl der Zyklen und Stammzellausbeute erkennen (Dreger et al., 1995).

Alle anderen Arbeitsgruppen konnten allerdings den negativen Einfluß der Chemotherapiezyklen nachweisen.

Bei 41 von Baars untersuchten Patienten erreichten sieben Patienten keine genügende Stammzellausbeute. Diese sieben Patienten hatten als Vortherapie mehr als sieben Zyklen Zytostatika erhalten (Baars et al., 1996).

Der einzige Patient aus unserer Gruppe, der die geforderte Mindestmenge an PBPC nicht mobilisieren konnte, hatte sechs Zyklen COPBLAM sowie Bestrahlung mehrerer Felder als Vortherapie erhalten. COPBLAM war mit dreizehnmaliger Benutzung das am meisten verwendete Polychemotherapieschema der untersuchten Patienten. Der Median der Anzahl der Zyklen lag bei sechs mit einer Streuweite von zwei bis 15 bei unseren Patienten, so daß diese Vortherapie nicht für das Mobilisierungsversagen in Frage zu kommen scheint (siehe Kapitel Bestrahlung).

Haas et al. verarbeiteten die signifikante Abhängigkeit der PBPC mit der Anzahl der Zytostatikazyklen zu einer mathematischen Formel. Danach soll sich die Ausbeute an PBPC um $0,2 \times 10^6$ Zellen/kg KG pro Zyklus Vortherapie verringern (Haas et al., 1994).

Der wichtigste negative Einflußfaktor in der Studie von Shimazaki et al. war die Dauer und die Anzahl der vorhergehenden Chemotherapiezyklen (Shimazaki et al., 1995).

Auch Moskowitz konnte eine signifikante Reduktion der PBPC bei Patienten, die mehr als elf Zyklen Vortherapie erhalten hatten, feststellen (Moskowitz et al., 1998).

Engelhardt beobachtete eine signifikant bessere Ausbeute an Stammzellen bei Patienten mit weniger als sechs Zyklen Vortherapie und keiner vorherigen Melphalaneinnahme. Durch diese Ergebnisse kommt er zu dem Fazit, daß eine geringere Vortherapie ein Nutzen für eine PBPC-Mobilisation darstellt und empfiehlt deshalb frühzeitige PBPC-Sammlungen, vor allem für Plasmozytompatienten (Engelhardt et al., 1997).

4.4.3.4 Bestrahlung

Auch in bezug auf vorhergehende Bestrahlung konnten wir keine statistische Signifikanz in der Studiengruppe nachweisen. Allerdings hatten unsere Patienten, die in der Vortherapie bestrahlt worden waren eine fast halb so große Ausbeute an PBPC als nicht bestrahlte (Siehe Abbildung 19, Seite 59 und Abbildung 11, Seite 50).

Zusätzlich muß bedacht werden, daß der einzige Patient, der keine ausreichende Anzahl an Stammzellen sammeln konnte, massiv vorbestrahlt worden war. Nach einer Chemotherapie nach dem COPBLAM-Schema hatte der Patient eine Bestrahlung des Abdomens mit 30 Gray, des Inguinalraums mit 33 Gray und eine Bestrahlung des Mantelfeldes mit 36 Gray erhalten. Diese Kombination dürfte bei diesem Patienten zu einem hypoplastischen oder schwer vorgeschädigten Knochenmark geführt haben.

Sowohl Drake und Gandhi konnten keine Beziehung zwischen diesen Variablen feststellen, wobei sie mediastinale Bestrahlung testeten (Gandhi et al., 1999); (Drake et al., 1997).

Auch McQuaker kam zu keinem faßbaren Ergebnis (McQuaker et al., 1997).

Entsprechend unserer Ergebnisse bemerkten Sheridan und Engelhardt bei fehlender Signifikanz eine Tendenz zu niedriger Ausbeute nach Bestrahlung (Sheridan et al., 1994); (Engelhardt et al., 1997). Bei den von Sheridan untersuchten Patienten hatten 18% der

Patienten mit hoher PBPC-Ausbeute eine Bestrahlung erhalten, wohingegen 39% der Patienten mit geringer PBPC-Ausbeute vorher bestrahlt worden waren (Sheridan et al., 1994).

Die anderen Arbeitsgruppen konnten einen negativen Zusammenhang zwischen PBPC und vorheriger Bestrahlung nachweisen (Baars et al., 1996); (Alegre et al., 1997); (Demirer et al., 1996); (Goldschmidt et al., 1997).

Der Arbeitsgruppe um Haas war es erneut möglich den Einfluß von vorhergehender Bestrahlung durch eine ähnliche Formel wie für die Häufigkeit von Chemotherapiezyklen darzustellen. Bei ausgeprägter Bestrahlung waren die nachfolgenden Stammzellensammlungen $1,8 \times 10^6$ /kg KG Zellen geringer als bei vergleichbaren Patienten ohne Bestrahlung (Haas et al., 1994).

Auch Dreger beobachtete eine indirekt signifikante Beziehung zwischen PBSCT-Sammlung und Bestrahlung (Dreger et al., 1995).

Watts et al. konnten als einzige Korrelation die Bestrahlung in der Vortherapie als negativen Prediktor evaluieren (Watts et al., 1997).

4.4.3.5 Intervall zur Salvagetherapie

Signifikante Zusammenhänge konnten für den Zeitraum zwischen der letzten Chemotherapie und dem Beginn der Mobilisierung nachgewiesen werden.

Es zeigte sich eine signifikante Korrelation (Korrelationskoeffizient $p=0.029$, siehe Abbildung 16, Seite 56) Das bedeutet, dass ein um so größerer Abstand zur letzten Chemotherapie eine signifikant höhere Anzahl an PBPC nach sich zieht. Somit erscheinen Patienten mit langanhaltender Remission eine bessere Mobilisierungsfähigkeit zu besitzen. Es scheint sich hier um den Ausdruck der Chemosensibilität des Tumors zu handeln, der durch die vorherigen Zytostatika für lange Zeit zurück gedrängt werden konnte. Gerade für ifosfamidhaltige Schemata zeigte Pohlman als wichtigsten Grund für ein Ansprechen die primäre Reaktion auf Chemotherapeutika auf (Pohlman et al., 1996).

Unsere Resultate zeigen eine notwendige Erholungsphase des Knochenmarks nach einer zytotoxischen Therapie auf.

Entsprechend unseren Ergebnissen bemerkten Olivieri und Mitarbeitern höhere Sammelergebnisse bei Patienten, deren Intervall zwischen letzter Chemotherapie und Mobilisierung mehr als 50 Tage betrug (Olivieri et al., 1994).

Drake konnte keine signifikanten Abhängigkeiten erkennen, doch er erkannte einen Trend von niedriger Ausbeute an PBPC bei frühzeitiger Mobilisierung (Drake et al., 1997).

Die Erkenntnisse von Shimazaki et al. stehen im Widerspruch zu dem oben genannten. In seiner Studie bemerkte er hohe Sammelergebnisse bei Patienten, deren Abstand zur letzten Chemotherapie weniger als einen Monat betrug (Shimazaki et al., 1995).

Die Arbeitsgruppen von Haas und Watts konnten keinen Einfluss des zeitlichen Zusammenhangs der letzten Chemotherapie auf die Sammlung an PBPC nachweisen (Haas et al., 1994); (Watts et al., 1997).

4.4.3.6 Zeit zwischen Erstdiagnose und Transplantation

Entsprechend den oben genannten Ergebnissen bezüglich dem Abstand zur letzten Chemotherapie zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Abstand der Erstdiagnose und dem Zeitpunkt der Transplantation in Bezug zur Anzahl der PBPC (Korrelationskoeffizient $p= 0.039$, siehe Abbildung 15, Seite 55).

Dies bestärkt die These, dass sich lange Erholungsphasen günstig auf die Knochenmarksfunktion auswirken.

Der zeitliche Abstand zwischen Erstdiagnose und Mobilisierung mit seinem Einfluß auf die Anzahl der PBPC wurde, allerdings ohne statistisch verwertbares Ergebnis, auch von Vantelon untersucht (Vantelon et al., 2000).

4.4.3.7 Einfluß einzelner Medikamente

4.4.3.7.1 Cyclophosphamid

Unsere Ergebnisse zeigen einen deutlich negativen Einfluß von Cyclophosphamid als Vortherapie vor PBPC-Gewinnung. Die Tendenz der CD34+-Gruppe (Korrelationskoeffizient $p= 0.053$, siehe Abbildung 12, Seite 51) wird durch die signifikanten Verhältnisse in der CFU-GM-Gruppe (Korrelationskoeffizient $p= 0.026$, siehe Abbildung 13, Seite 53) verdeutlicht. Somit erreichen Patienten ohne Cyclophosphamidvortherapie dreimal höhere Ergebnisse an PBPC als nach Vortherapie. Sollte sich der signifikant negative Einfluss des Cyclophosphamid und der signifikant positive Einfluss des Ifosfamid auf die Mobilisierung von PBPC in weiteren Studien bestätigen, dann müsste ein Großteil der Therapien vor PBPC neu überdacht werden. Kritisch muss unsere niedrige Fallzahl von 41 Patienten berücksichtigt werden.

Diese Resultate stehen im Gegensatz zu den bisher bekannten Studienergebnissen. Als einziger räumt Neben im Tiermodell an Mäusen eine Reduktion der Selbsterneuerung nach Cyclophosphamidgabe ein, allerdings schlägt sich dies nicht in den Überlebenszeiten der Versuchstiere aus. Nach sechs und auch nach 14 Monaten hatten sich die Zahlen der PBPC dem Normalwert wieder angeglichen (Neben et al., 1993).

Trainor konnte keine wesentliche oder dauerhafte Schädigung der Stammzellen nach Cyclophosphamidtherapie bei Mäusen beobachten (Trainor et al., 1976).

Auch in der klinischen Studie von Dreger war nach Cyclophosphamidgabe keine Stammzelltoxizität festzustellen (Dreger et al., 1995).

Drake stuft das Cyclophosphamid mit dem Toxizitätsfaktor „2“ wie auch Anthrazykline, Cisplatin und Etoposid ein (Drake et al., 1997). Drake hatte in seiner Veröffentlichung von 1997 den verschiedenen Chemotherapeutika einen Myelotoxizitätsfaktor zugeordnet. Dabei erhielten die Kortikoide den Faktor 0 hingegen Vincristin, Vinblastin, Bleomycin und Alpha interferon den Faktor 1. Der Faktor 2 wurde den Medikamenten Cyclophosphamid, Cisplatin, Etoposid und den Anthrazyklinen zugeteilt. Chlorambucil und Procarbazin erhielten den Faktor 3. Als Medikamente mit dem höchsten toxischen Potential wurden Melphalan, Carmustin, Lormustin und Mechlorethamin mit dem Faktor 4 bewertet. Für jeden Patienten konnte ein Score errechnet werden, da die Toxizitätsfaktoren der benutzten Medikamente addiert und mit der Anzahl der applizierten Zyklen multipliziert wurden. Patienten mit einem hohen Score erreichten signifikant niedrigere PBPC-Werte als die weniger intensiv vortherapierten Patienten. In der multivariaten Analyse zeigte sich eine vorherige Exposition durch Chemotherapeutika mit Toxizitätsfaktor 4 als signifikanter Vorhersagewert für die PBPC-Sammlung. (Drake et al., 1997).

Die Patienten unserer Studie hatten selten Medikamente der Toxizitätsgruppe 4 (nach Drake) erhalten sondern hauptsächlich der Gruppen 0 bis 2. Dadurch ergaben sich kaum Unterschiede in den Scores. Somit entsprach die Untersuchung der Anzahl der Chemotherapiezyklen diesen Scores.

4.4.3.7.2 Adriamycin

Für das Anthrazyclin Adriamycin konnten wir keinen Einfluß auf die PBPC unserer Patienten nachweisen.

Entsprechend sind die bisherigen Daten über dieses Chemotherapeutikum aus der Studie von Dreger, die ebenfalls keine Stammzelltoxizität beobachteten (Dreger et al., 1995). Auch im Tiermodell von Trainor waren keine Schäden nach vorheriger Adriamycinapplikation erkennbar (Trainor et al., 1979).

Die vorbehandelten Zellen erschienen Gardner in seiner Studie genauso vital wie unbehandelte Stammzellen (Gardner et al., 1993).

4.4.3.7.3 Procarbazin

In unserem Patientenkollektiv war kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Gabe von Procarbazin und der Anzahl peripherer Stammzellen zu erkennen.

Moskowitz hingegen nimmt in seiner Arbeit Procarbazin in die Liste der stammzelltoxischen Zytostatika wie Nitrogenmustard, Melphalan, Cytarabin (mehr als 7,5 Gramm) oder Nitrosurea auf. Im Gegensatz zu anderen Autoren (Drake et al., 1997) und unseren Ergebnissen weist Moskowitz eine signifikante Reduktion der CD-34+-Zellen nach mehr als zwei Zyklen Procarbazin nach. Vielleicht ermöglichte der hohe Anteil an Patienten mit

M.Hodgkin in der Studie und die oben schon diskutierte reduzierte Mobilisierungsfähigkeit dieser Gruppe die Resultate (Moskowitz et al., 1998).

4.4.3.7.4 Mitoxantron

Eine Vortherapie mit Mitoxantron hinterließ bei unseren Patienten keinen signifikanten Einfluß auf die Mobilisationsfähigkeit für PBPC. Zehn der 41 Patienten hatten Mitoxantron in der Vortherapie erhalten.

4.4.3.7.5 Chlorambucil

Das Alkylans Chlorambucil hinterließ bei unseren Patienten ebenfalls keinen nennenswerten Schaden mit Auswirkung auf die Mobilisation von PBPC.

Nur Trainor in seinem Tiermodell mit Mäusen erkannte einen Stammzellschaden nach Chlorambucilgabe auf Knochenmarksebene, der bis zu zwei Monate nach Applikation nachweisbar war (Trainor et al., 1979).

4.4.3.7.6 Vincristin

Erstaunlicherweise erhärtete sich die in der CD-34+-Gruppe schon erkennbare Tendenz mit einem Korrelationskoeffizienten von 0.108 (siehe Abbildung 12, Seite 51) in der CFU-GM-Gruppe. Dort wird eine indirekt signifikante Verknüpfung der Vincristingabe mit der Anzahl der PBPC erkennbar (Siehe Abbildung 13, Seite 53, $p = 0.026$).

Die Ergebnisse der Patienten ohne Vincristingabe in der Anamnese liegen dreimal so hoch im Vergleich zu den mit Vincristin behandelten Erkrankten. Allerdings hatten nur sechs Patienten kein Vincristin erhalten, was 15 % entspricht, so dass die Fallzahl zu gering für eine Schlußfolgerung sein kann.

Diese Ergebnisse stimmen mit den Erkenntnissen von Gardner et al. überein. Er beschreibt schwere Schäden nach der Vorbehandlung mit Vincristin in bezug auf die Replikation der Zellen. Diese Konsequenz einer Vincristingabe kann aber bei verlängerter Applikation über vier Wochen reduziert werden. Durch einen entsprechenden Versuchsaufbau konnte Gardner Schäden am Stroma ausschalten, so daß es sich um direkte Zellschäden handeln muß (Gardner et al., 1993).

Im Gegensatz dazu konnte weder Trainor in seinem Tiermodell noch Dreger in seiner klinischen Arbeit eine Stammzelltoxizität durch Vincristin bzw. Vinblastinvortherapie nachweisen (Trainor et al., 1976); (Dreger et al., 1995).

4.4.3.7.7 Bleomycin und Etoposid

Für beide Zytostatika waren keine signifikanten Zusammenhänge erkennbar. Sowohl in unserer Untersuchung als auch in der Literatur sind keine Einflüsse auf die PBPC

nachgewiesen. Weder die Applikation an sich noch die Gesamtdosis in bezug auf die PBPC erbrachten statistisch oder medizinisch wichtige Zusammenhänge.

4.4.3.7.8 Ifosfamid

Überraschende Ergebnisse zeigten sich für das Alkylans Ifosfamid. Schon in der CD-34+-Zell-Gruppe zeigt sich ein Trend zugunsten der Patienten, die Ifosfamid in der Vergangenheit erhalten hatten. Diese haben mehr als viermal so hohe Werte wie die anderen Patienten (Median 185 zu 42, siehe Abbildung 12, Seite 51). In der CFU-GM-Gruppe konnten wir eine statistische Signifikanz sowohl für die Ifosfamidgabe als auch für die Ifosfamiddosis nachweisen (Korrelationskoeffizient $p= 0.043$, siehe Abbildung 13, Seite 53 bzw. Korrelationskoeffizient $p = 0.006$, siehe Abbildung 14, Seite 54).

Je mehr Ifosfamid ein Patient vor der Mobilisierung erhalten hatte, um so höhere Anzahlen an PBPC wurden gemessen.

Scheinbar verbessert Ifosfamid die Mobilisierungsfähigkeit von BPC, was auch eine Erklärung für die guten Sammelergebnisse nach ifosfamidhaltigen Mobilisierungsschemata sein könnte. Auch die Möglichkeit eines Epiphänomens muß in Betracht gezogen werden, da vielleicht gerade bei Patienten mit Entitäten, die bessere Sammelergebnisse erzielen (siehe hochmaligne NHL) eher ifosfamidhaltige Schemata in der Therapie eingesetzt werden. Wegen der niedrigen Fallzahl und der retrospektiven Untersuchung kann aus diesen Ergebnissen keine Schlußfolgerungen auf die generelle Stammzelltoxizität der Substanzen Ifosfamid gezogen werden. Dies sollte in einer Multizenterstudie mit höheren Patientenzahlen eingehend geprüft werden.

Kein Autor hat vorher Einflüsse des Ifosfamid auf die Stammzellen untersucht und auch Drake hat dieses Medikament nicht in der Liste seines Scoresystems. (Drake et al., 1997).

4.4.3.7.9 Methotrexat

Die Anzahl der PBPC bei Patienten, die mit Methotrexat vortherapiert worden waren, sind in beiden Gruppen auffällig. Mehr als die doppelten Werte ergaben die Mediane in der CD34 und in der CFU-GM-Gruppe in der behandelten Gruppe (Median CD34: 198 zu 90, siehe Abbildung 11, Seite 50; Median CFU-GM: 11070 zu 5500).

Überraschenderweise erzielten Patienten, die mit Methotrexat vorbehandelt waren, höhere Ergebnisse, als diejenigen ohne Methotrexat-Vortherapie.

Auch innerhalb der Patientengruppe mit Methotrexat-Vortherapie zeigte sich, daß eine höhere Dosis ein höheres Sammelergebnis ergab (Korrelationskoeffizienten von 0.070, siehe Abbildung 18, Seite 58).

Das heißt Patienten, die vorher eine Therapie mit Methotrexat erhalten hatten, sind tendenziell besser in der Lage PBPC zu mobilisieren als diejenigen, die kein Methotrexat erhielten. Möglicherweise handelt es sich hier um ein Epiphänomen wie bei Ifosfamid. Dennoch sollte es Anlaß zu neueren Studien geben.

In der einzigen Untersuchung über Methotrexat weist Trainor das Fehlen von anhaltenden Stammzellschäden nach Applikation an Mäuse aus dem Jahr 1976 nach (Trainor et al., 1976).

4.4.3.7.10 Melphalan

Die Dauer der Melphalanvortherapie war in der Studie von Goldschmidt bei Myelompatienten der wichtigste Faktor, der die Sammelergebnisse negativ beeinflusste. Aufgrund dieser Ergebnisse fordern die Autoren eine PBPC-Sammlung vor der Applikation von Melphalan vorzunehmen und wegen der oben beschriebenen Vorteile eher melphalanfreie Schemata zu benutzen, sofern eine spätere PBPCT geplant ist oder möglich erscheint (Goldschmidt et al., 1997).

Auch Drake et al. gruppieren Melphalan in ihrer theoretischen Arbeit in die Gruppe 4 für die stärksten stammzelltoxischen Chemotherapeutika. Die Autoren stellten vier Toxizitätsgruppen auf, die den Einfluß der Chemotherapeutika auf die PBPC widerspiegeln sollen. Die Medikamente aus der Gruppe 4 wie Melphalan, Carmustin, Mechlorethamin und Lomustin sollen bei vorheriger Gabe einen signifikanten Einfluß auf die Stammzellmobilisierung besitzen (Drake et al., 1997).

In der klinischen Studie von Gandhi sind die Vortherapien mit Medikamenten aus der Gruppe Toxizitätsfaktor 4 (entsprechend: Drake et al., 1997) als einziger negativer Prognosewert für die Sammlung von PBPC nachgewiesen worden (Gandhi et al., 1999).

Im Vergleich zu Drake benennt Moskowitz andere Medikamente als stammzelltoxisch. Er bezeichnet einen Patienten als „ausgedehnt vortherapiert“, wenn er mehr als einen Zyklus von einem der Zytostatika wie Nitrogenmustard, Procarbazin, Melphalan, Nitrosurea, oder mehr als 7,5 Gramm Cytarabin erhalten hatte (Moskowitz et al., 1997).

Wir konnten keine Beeinträchtigung des schon mehrfach erwähnten Melphalans auf die PBPC nachweisen. Dies beruht vermutlich auf der geringen Anzahl an Patienten unserer Gruppe, die mit Melphalan vorbehandelt wurden (4 Patienten).

Auch Engelhardt und Moskowitz konnten einen negativen signifikanten Einfluss auf die Sammelergebnisse von Patienten nach Melphalan-Vortherapie nachweisen (Engelhardt et al., 1997); (Moskowitz et al., 1998).

4.4.3.8 Beziehung zwischen Anzahl der peripheren Blutprogenitorzellen und Überlebenszeit nach Transplantation

In der CD34+-Gruppe zeigte sich eine statistisch signifikante Korrelation zwischen den PBPC und der Überlebenszeit nach Transplantation (Korrelationskoeffizient $p = 0.031$, siehe Abbildung 12, Seite 51).

Unser Ergebnis bezieht sich auf die Überlebenszeit in Monaten und geht damit über den direkten transplantationsbezogenen 100-Tage-Mortalitätszeitraum hinaus.

Die Anzahl der PBPC im peripheren Blut korreliert mit der Anzahl im Aphereseprodukt (Pfefferkorn, 2002). Nach unseren Daten ist auch ein direkter Zusammenhang der Anzahl der PBPC mit dem Überleben der Patienten gegeben. Um die Prognose von Patienten mit malignen Lymphomen vor Stammzelltransplantation zu verbessern, muß die Anzahl der PBPC im peripheren Blut gesteigert werden. Dieser Zusammenhang belegt die Wichtigkeit der vorangegangenen Untersuchungen und der Identifikation von stammzelltoxischen Chemotherapeutika bzw. anderen Einflußfaktoren. Bei weitreichender Therapieplanung sollten stammzelltoxische Substanzen weitgehend gemieden werden.

Dieses Ergebnis kann auf der einen Seite der Ausdruck einer geringeren Tumorlast der Patienten mit hohen PBPC-Zahlen sein. Aber es könnte auch sein, dass Patienten mit hoher Anzahl an PBPC ein niedrigeres Risiko haben, an der Transplantation zu versterben. Um diese Korrelation zu erklären bedarf es einer großen prospektiven klinischen Studie, die eine Multivarianzanalyse erlaubt. Nur in solch einer Analyse läßt sich die Wertigkeit einzelner Faktoren und deren Zusammenhang untersuchen.

In einer Studie beschreibt Haas sieben Patienten, die an frühen transplantationsbedingten Komplikationen nach PBPCT verstorben waren. Alle sieben erhielten signifikant weniger Stammzellen als die länger überlebenden Patienten. Diese Erkenntnisse bewegten Haas zu dem Urteil, daß ein niedriges PBPC-Sammelergebnis als Risikofaktor für einen frühen Tod angesehen werden muß, was sich mit unseren Resultaten deckt (Haas et al., 1995).

Einige Arbeiten belegen den linearen Zusammenhang zwischen der Anzahl transplantierte PBPC und dem Engraftment. Allerdings hat ein schnelleres Engraftment allein noch keinen Einfluss auf das Überleben der Patienten, was der Vergleich PBPCT und ABMT belegt.

Remes beschreibt nicht nur eine hochsignifikante Korrelation zwischen den peripheren CD-34-Werten und den CD-34-Zählungen im Aphereseprodukt, sondern auch eine inverse Korrelation zwischen der transplantierten Menge an CD-34-Zellen und dem Engraftment. Gerade unterhalb von 4×10^6 CD-34-Zellen ist mit einem verlängerten Engraftment v.a. der Thrombozyten zu rechnen (Remes et al., 1997).

5. Zusammenfassung

Maligne Lymphomerkrankungen stellen lebensgefährliche Krankheitsbilder dar. Auch wenn mit der ersten Therapie nach Diagnosestellung bis zu 50 % der Patienten geheilt werden können. Patienten mit Rezidivkrankungen haben eine deutlich niedrigere Überlebensrate. Daher kommen bei diesen Patienten, auch in der Ära der monoklonalen Antikörper, intensivere Therapieformen wie die PBSCT zum Einsatz, um die Überlebensraten zu erhöhen. Seit den ersten Transplantationen von PBPC bei Menschen in den Jahren 1985 und 1986, und damit dem Beweis der Durchführbarkeit dieser Therapieform, haben sich die Forschungsziele rasch geändert (Körbling et al., 1985); (Kessinger et al., 1986); (Juttner et al., 1985).

Wenn auch keine Verbesserung der Überlebenszeiten im Vergleich zur ABMT nachgewiesen werden konnte, waren die klinischen und finanziellen Vorteile der PBSCT für die weitere Verbreitung Ausschlag gebend. Somit rückten die Einflüsse auf die Mobilisation, die Apherese und die Transplantation selbst in den Mittelpunkt des Interesses.

In dieser Arbeit wurde vor allem die Auswirkung der zytostatischen Vortherapie auf die Mobilisation der PBPC untersucht. Aber es wurden auch andere, zumeist patientenunabhängige Parameter bezüglich ihres Einflusses auf die PBPC sowie die Beurteilung des Mobilisierungsschemas hinsichtlich Verträglichkeit und Ausschwemmung von BPC, analysiert.

Die Untersuchung des Salvageschemas IEV mit Ifosfamid, Etoposid und Epirubicin ergab sehr gute Ergebnisse hinsichtlich der Mobilisierung von PBPC und der Aktivität gegenüber den Tumorzellen. Es wurden 37 Patienten evaluiert. Vier Patienten hatten ein T-Zell-Lymphom, acht ein centroblastisches NHL, vier Patienten hatten ein centroblastisches NHL nach Transformation aus einem centroblastisch/centrocytischem NHL, zwölf Patienten hatten centroblastisch/centrocytische NHL, vier Patienten hatten ein centrocytisches NHL, ein Patient hatte ein lymphocytisches NHL, zwei Patienten ein Plasmozytom und zwei waren am M. Hodgkin erkrankt. 14 Prozent der Patienten, d.h. fünf Patienten erreichten nach dem IEV-Schema eine komplette und 68 Prozent, d.h. 25 von 37 Patienten, eine partielle Remission.. Dies bedeutet eine Ansprechrage von 81 Prozent was 30 Patienten entspricht. Bei 7 Patienten, d.h. 19 Prozent wurde eine Progression festgestellt. Nur ein Patient verfehlte die vorgegebene Mindestanzahl an PBPC nach Mobilisierung mit IEV. Trotzdem konnte dieser Patient erfolgreich transplantiert werden und überlebte mindestens 51 Monate. In 29 % der Fälle mußte die IEV-Dosis reduziert werden, was die hämatologische Toxizität von 77% verdeutlicht. Von den fünf Todesfällen, was 12 Prozent der Patienten entspricht, verstarben vier der Patienten an den Folgen der Tumorprogression und ein Patient an einer Sepsis.

Aufgrund der hohen Rate an Todesfällen sollte eine Dosisreduktion des IEV-Schemas vor allem bei Patienten über 60 Jahren erfolgen.

Der signifikante Zusammenhang zwischen Überlebenszeit nach der Transplantation und der Anzahl der PBPC belegt die Wichtigkeit der Einflußfaktoren auf die Stammzellmobilisierung . Statistisch signifikante Zusammenhänge konnten wir in Bezug auf den zeitlichen Abstand zur Erstdiagnose sowie zur letzten Chemotherapie vor Salvagetherapie beobachten. Je größer die zeitlichen Abstände waren, umso höher war die Anzahl der PBPC.

In Bezug auf die Vortherapie zeigten sich für Vincristin, Cyclophosphamid und Ifosfamid signifikante Korrelationen. Cyclophosphamid und eventuell auch Vincristin als Vortherapie verminderten die Stammzellausbeute. Patienten, mit Ifosfamidgabe in der Anamnese, erzielten, sogar dosisbezogen, signifikant mehr PBPC als Patienten ohne diese Vortherapie. Tendenzielle Zusammenhänge konnten wir bei dem Geschlecht, Knochenmarksbefall, Stadium der Erkrankung, der Diagnose sowie vorheriger Bestrahlung und Gabe von Methotrexat erkennen.

Männer erzielten eine doppelt so hohe Mobilisierung von CFU-GM als die Frauen unserer Studie. Auch Patienten mit Knochenmarksbefall wiesen tendenziell niedrigere Ergebnisse an PBPC auf als die ohne Knochenmarksbefall.

Bei Erkrankten mit niedrigem Ann Arbor Stadium (IA im Rezidiv bis IIIB) konnten wir ebenfalls mehr als doppelt so hohe periphere BPC feststellen als bei Erkrankten mit fortgeschrittenem Tumorleiden (IVA und B). Patienten mit niedrigmalignen Non-Hodgkin-Lymphomen erzielten weniger PBPC als jene mit M.Hodgkin, Plasmozytom oder hochmalignen NHL.

Auch die Patienten, die eine Bestrahlung in der Vortherapie erhalten hatten, erreichten im Vergleich mit Patienten, die keine Bestrahlung erhalten hatten, weniger als die Hälfte an PBPC.

Patienten nach Methotrexatgabe wiesen von der Tendenz her mehr PBPC auf als jene ohne anamnestiche Methotrexatgabe.

In Bezug auf das Alter, Überleben, Anzahl der Rezidive und Höhe der Laktatdehydrogenase des Patienten konnten wir keine Beziehungen zwischen der Anzahl der PBPC und den untersuchten Parametern erkennen. Auch die, vor der Salvagetherapie verabreichten Anzahl der Chemotherapieschemata oder der Chemotherapiezyklen sowie die Gabe und Dosis an Adriamycin, Procarbazin, Mitoxantron, Melphalan, Chlorambucil, Bleomycin und Etoposid hatten keinen Einfluß.

6. Literaturverzeichnis

- Alegre, A.**, Tomás, J.F., Martínez-Chamorro, C., Gil-Fernández, J.J., Fernández-Villalta, M.J., Arranz, R., DíM.A., Granada, A., Bernardo, M.R., Escudero, A., López, J.L., Fernández-Rañada, J.M.: Comparison of peripheral blood progenitor cell mobilization in patients with Multiple myeloma: high-dose cyclophosphamide plus GM-CSF versus G-CSF alone. *Bone Marrow Transplantation* 20, Seite 211 bis 217, 1997
- Baars, J.W.**, Holtkamp, M.J., Nooyen, W.J., v.d.Waall, E., te Velde, A., Dalesio, O., Slaper-Cortenbach, I.C.M., v.d. Schoot, E., Richel, D.J., Gerritsen, W.R., Schornagel, J.H., Rodenhuis, S.: Mobilisation of Blood progenitor cells with ifosfamide and Etoposide (VP-16) in combination with recombinant human G-CSF (Filgrastim) in patients with malignant lymphomas or solid tumors. *Anticancer Research* 16: Seite 3089 bis 3096, 1996
- Banks, P. M.:** Pathology of malignant lymphomas. In: Beutler, E., Lichtman, M. A., Coller, B.S., Kipps, T.J.: *Williams Hematology* 4th. Edition, United states of america, The McGraw-Hill Company, 1990
- Barlogie, B.**, Jagannath, S., Epstein, J., Munshi, N., Siegel, D., Desikan, K.R., Feinman, R., Hsu, P.L., von Bremen, K., Tricot, G.: Biology and therapy of multiple myeloma in 1996. *Seminars in hematology*, Vol. 34, No 1, Suppl. 1 (january), Seite 67 bis 72, 1997
- Bensinger, W.I.**, Longin, K., Appelbaum, F., Rowle, S., Weaver, C., Lilleby, K., Gooley, T., Lynch, M., Higano, T., Klarnet, J., Chauncey, T., Storb, R., Buckner, C.D.: Peripheral blood stem cells (PBSCs) collected after recombinant granulocyte colony stimulating factor (rhG-CSF): an analysis of factors correlating with the tempo of engraftment after transplantation. *British journal of haematology*, 87, Seite 825 bis 831, 1994
- Bentley, S.A.**, Brecher, M.E., Powell, E., Serody, J.S., Wiley, J.M., Shea, T.C.: Long-term engraftment failure after marrow ablation and autologous hematopoietic reconstitution: differences between peripheral blood stem cell and bone marrow recipients. *Bone marrow transplantation*, 19, Seite 557 bis 563, 1997
- Brice, P.**, Divine, M., Marolleau, J.P., Haioun, C., Dalcortivo, L., Sitthy, X., Beaujean, F., Norol, F., Benbunan, M., Reyes, F., Gisselbrecht, C.. Comparison of autografting using mobilised peripheral blood stem cells with and without granulocyte colony-stimulating factor in malignant lymphomas. *Bone marrow transplantation*, 14, Seite 51 bis 55, 1994
- Cabanillas, F.**, Hagemester, F.B., Bodey, G.P., Freireich, E.J.: IMVP-16: An effective regimen for patients with lymphoma who have relapsed after initial combination chemotherapy. *Blood*, Vol. 60, No.3, Seite 693 bis 698, 1982
- Cagnoni, P.J.**, Shpall, E.J.: Mobilization and selection of CD34-positive hematopoietic progenitors. *Blood reviews*, 10, Seite 1 bis 7, 1996

Civin, C.I., Strauss, L.C., Brovall, C., Fackler, M.J., Schwartz, J.F., Shaper, J.H.: Antigenic analysis of hematopoiesis. III. A hematopoietic progenitor cell surface antigen defined by a monoclonal antibody raised against KG-1a cells. *Journal of Immunology*, July, 133, (1), Seite 157 bis 165, 1984

Copelan, E.A., Ceselski, S.K., Ezzone, S.A., Lasky, L.C., Penza, S.L., Bechtel, T.P., Klein, J.L., Hehmeyer, D.M., Scholl, M.D., Marshall, D.D., Elder, P.J., Risley, G.L., Avalos, B.R.: Mobilization of peripheral-blood progenitor cells with high-dose etoposide and granulocyte colony-stimulating factor in patients with breast cancer, non-hodgkin`s lymphoma, and Hodgkin`s disease. *Journal of clinical oncology*, Vol 15, No 2, (february), Seite 759 bis 765, 1997

Deeg, H.J.: Rationale. In: Deeg, H.J., Gordon, L.P., Klingemann, H., Van Zant, G.: A guide to blood and marrow transplantation. 3. Auflage, Berlin, Heidelberg, New York, Springer-Verlag. Seite 6 bis 12, 1998

Demirer, T., Buckner, C.D., Gooley, T., Appelbaum, F.R., Rowley, S., Chauncey, T., Lilleby, K., Storb, R., Bensinger, W.I.: Factors influencing collection of peripheral blood stem cells in patients with multiple myeloma. *Bone marrow transplantation*, 17, Seite 937-941, 1996

DeVita, V.T., Serpick, A.A., Carbone, P.P.: combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin`s disease. *Annals of internal medicine*, 73, Seite 881 bis 895, 1970

Dexter, M.: Synergistic interactions in haemopoiesis: biological implications and clinical use. *European Journal of cancer*, 29A, Suppl. 3, Seite 6 bis 9, 1993

Diehl, V., Franklin, J., Pfreundschuh, M., Lathan, B., Paulus, U., Hasenclever, D., Tesch, H., Herrmann, R., Dörken, B., Müller-Hermelink, H-K., Dühmke, E., Loeffler, M.: Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin`s disease. *New England Journal of Medicine*, Volume 348, June 12, Number 24, Seite 2386 bis 2395, 2003

Drake, M., Ranaghan, L., Morris, T.C.M., Nolan, L., Desai, Z.R., Irvine, A.E., Jordan, A., Magill, K., Price, S.: Analysis of the effect of prior therapy on progenitor cell yield: use of a chemotherapy scoring system. *British journal of haematology*, 98, Seite 745 bis 749, 1997

Dreger, P., Klöss, M., Petersen, B., Haferlach, T., Löffler, H., Loeffler, M., Schmitz, N.: Autologous progenitor cell transplantation: Prior exposure to stem cell toxic drugs determines yield and engraftment of peripheral blood progenitor cell but not of bone marrow grafts. *Blood*, Vol 86, No 10 (november 15), Seite 3970 bis 3978, 1995

Engelhardt, M., Winkler, J., Waller, C., Lange, W., Mertelsmann, R., Henschler, R.: Blood progenitor cell (BPC) mobilization studied in multiple myeloma, solid tumor and non-hodgkin`s lymphoma patients after combination chemotherapy and G-CSF. *Bone marrow transplantation*, 19, Seite 529 bis 537, 1997

Fisher, R.I., Gaynor, E.R., Dahlberg, S., Oken, M.M., Grogan, T.M., Mize, E.M., Glick, J.H., Coltman, C.A., Miller, T.P.: Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced Non-Hodkin`s lymphoma. *New England Journal of Medicine*, Volume 328, April 8, Number 14, Seite 1002 bis 1006, 1993

Ford , C.D., Green, W., Warenski, S., Petersen, F.B.: Effect of prior chemotherapy on hematopoietic stem cell mobilization. *Bone marrow transplantation*, 33 Seite 901 – 905, 2004

Gandhi, M.K., Jestice, K., Scott, M.A., Bloxham, D., Bass, G., Marcus, R.E.: The minimum CD34 threshold depends on prior chemotherapy in autologous peripheral blood stem cell recipients. *Bone marrow transplantation*, 23, Seite 9 bis 13, 1999

Gardner, R.V., Lerner, C., Astle, C.M., Harrison, D.E.: Assessing permanent damage to primitive hematopoietic stem cells after chemotherapy using the competitive repopulation assay. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 32, Seite 450 bis 454, 1993

Geary, C.G.: Historical Review. *British Journal of Haematology*, 110, Seite 2 bis 11, 2000

Gerhartz, H.H., Mandelli, F., Philip, T., Tura, S., Heinz, R., Greil, R., Senn, H.J., Huber, C., Blau, W., Färber, L., Sklenar, U., Haus, U.: Randomized phase III study of interleukin-3 (rhIL-3) as adjuvant to IEV-chemotherapy for relapsing aggressive lymphomas. *Bone marrow transplantation*, Vol 22, Suppl. 2, August, Seite S7-S8, 1998

Goldman, J.M., Schmitz, N., Niethammer, D., Gratwohl, A.: Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumors and immune disorders: current practice in Europe in 1998: *Bone marrow transplantation*, 21, Seite 1 bis 7, 1998

Goldschmidt, H., Hegenbart, U., Wallmeier, M., Hohaus, S., Haas, R.: Factors influencing collection of peripheral blood progenitor cells following high-dose cyclophosphamide and granulocyte colony- stimulating factor in patients with multiple myeloma. *British journal of haematology*, 98, Seite 736 bis 744, 1997

Goodman, L.S., Wintrobe, M.M., Dameshek, W., Goodman, M.J., Gilman, A., McLennan, M.T.: Nitrogen mustard therapy. *J.A.M.A.* Volume 132, Number 3, Seite 100 Sept. 21, 1946

Gordan, L.N., Sugrue, M.W., Lynch, J.W., Williams, K.D., Khan, S.A., Wingard, J.R., Moreb, J.S.: Poor mobilization of peripheral blood stem cells is a risk factor for worse outcome in lymphoma patients undergoing autologous stem cell transplantation. *Leukemia and lymphoma*, Vol. 44(5), Seite 815- 820, 2003

Goss, P.E.: Non-Hodgkin`s lymphoma in elderly patients. *Leukemia Lymphoma*, June 10, (3), Seite 147 bis 156, 1993

Guigon, M., Izumi-Hisha, H., Mary, J.Y.: Long term effects of high doses of cytosine arabinoside on pluripotent stem cells (CFU-S). *Experimental hematology*, 17, Seite 203 bis 207, 1989

Haas, R., Witt, B., Möhle, R., Goldschmidt, H., Hohaus, S., Fruehauf, S., Wannemacher, M., Hunstein, W.: Sustained long-term hematopoiesis after myeloablative therapy with

peripheral blood progenitor cell support. *Blood*, Vol 85, No 12 (june 15), Seite 3754 bis 3761, 1995

Haas, R., Möhle, R., Frühauf, S., Goldschmidt, H., Witt, B., Flentje, M., Wannemacher, M., Hunstein, W. : Patient characteristics associated with successful mobilizing and autografting of peripheral blood progenitor cells in malignant lymphoma. *Blood*, Vol 83, No 12 (june 15), Seite 3787-3794, 1994

Jerjis, S.H., Croockewit, S., Preijers, F., Schaap, N., De Witte, T.: Impact of chemotherapy on the Mobilisation, Harvest and Economic Costs of Autologous Peripheral Stem Cell Transplantation in Patients with Multiple Myeloma. *Leukemia and Lymphoma*, Vol. 37 (5-6), Seite 551-560, 2000

Juttner, C.A., To, L.B., Haylock, D.N., Branford, A., Kimber, R.J.: Circulating autologous stem cells collected in very early remission from acute non-lymphoblastic leukemia produce prompt but incomplete haematopoietic reconstitution after high dose melphalan or supralethal chemoradiotherapy. *British journal of haematology*, 61, Seite 739 bis 745, 1985

Kessinger, A., Armitage, J.O., Landmark, J.D., Weisenburger, D.D.: Reconstitution of human hematopoietic function with autologous cryopreserved circulating stem cells. *Experimental hematology*, 14, Seite 192 bis 196, 1986

Körbling, M., Holle, R., Haas, R., Knauf, W., Dörken, B., Ho, A.D., Kuse, R., Pralle, H., Fliedner, T.M., Hunstein, W.: Autologous blood stem-cell transplantation in Patients with advanced Hodgkin`s disease and prior radiation to the pelvic site. *Journal of clinical oncology*, Vol 8, No 6(June), Seite 978-985, 1990

Körbling, M., Dörken, B., Ho, A.D., Pezzutto, A., Hunstein, W., Fliedner, T.M.: Autologous transplantation of blood-derived hemopoietic stem cells after myeloablative therapy in a patient with Burkitt`s lymphoma. *Blood*, Vol. 67, No. 2 (february), Seite 529 bis 532, 1986

Koziner, B.: Hodgkin`s disease. In: Molander, D.W.: *Diseases of the lymphatic system*, New York. Springer Verlag, , Seite 1 bis 26, 1984

Kuittinen, T., Nousiainen, T., Halonen, P., Mahlamäki, E., Jantunen, E.: prediction of mobilisation failure in patients with non-hodgkin`s lymphoma. *Bone marrow transplantation*, 33, Seite 907– 912, 2004

Langenmayer, I., Weaver, C., Buckner, C.D., Lilleby, K., Appelbaum, F.R., Longin, K., Rowley, S., Storb, R., Singer, J., Bensinger, W.I.: Engraftment of patients with lymphoid malignancies transplanted with autologous bone marrow, peripheral blood stem cells or both. *Bone marrow transplantation*, 15, Seite 241 bis 246, 1995

Mayer, J., Koristek, Z., Vasova, I., Vorlicek, J., Vodvarka, P.: Ifosfamide and etoposide-based chemotherapy as salvage and mobilizing regimens for poor prognosis lymphoma. *Bone marrow transplantation*, 23, Seite 413 bis 419, 1999

Mayer, J., Vasova, I., Koristek, Z., Navratil, M., Klabusay, M., Doubek, M., Vorlicek, J., Cernilova, I., Vodvarka, P., Petrakova, K.: Ifosfamide and etoposide-based chemotherapy as salvage and mobilizing regimens for poor prognosis lymphoma. *European Journal of Haematology*, July, 64, Seite 21 bis 27, 2001

McKelvey, E.M., Gottlieb, J.A., Wilson, H.E., Haut, A., Talley, R.W., Stephens, R., Lane, M., Gamble, J.F., Jones, S.E., Grozea, P.N., Gutterman, J., Coltman, C., Moon, T.E.: Hydroxyldaunomycin (Adriamycin) combination chemotherapy in malignant lymphoma. *Cancer*, 38, Seite 1484 bis 1493, 1976

McQuaker, I.G., Haynes, A.P., Stainer, C., Anderson, S., Russel, N.H.: Stem cell mobilisation in resistant or relapsed lymphoma: superior yield of progenitor cells following a salvage regimen comprising ifosphamide, etoposide and epirubicin compared to intermediate dose cyclophosphamide. *British journal of hematology*, 98, Seite 228 bis 233, 1997

McQuaker, I.G., Haynes, A.P., Stainer, C., Byrne, J.L., Russell, N.H.: Mobilisation of peripheral blood stem cells with IVE and G-CSF improves CD34+ cell Yields and engraftment in patients with non-Hodgkin`s lymphomas and Hodgkin`s disease. *Bone marrow transplantation*, 24, Seite 715 bis 722, 1999

Micallef, I.N.M., Apostolidis, J., Rohatiner, A.Z.S., Wiggins, C., Crawley, R.C., Foran, J.M., Leonhardt, M., Bradburn, M., Okukenu, E., Salam, A., Matthews, J., Cavenagh, J.D., Gupta, R.K., Lister, T.A.: Factors which predict unsuccessful mobilisation of peripheral blood progenitor cells following G-CSF alone in patients with non-Hodgkin`s lymphoma. *The hematology journal*, Vol. 1, Seite 367-373, 2000

Merimsky, O., Inbar, M., Reider-Groswasser, I., Scharf, M., Chaitchik, S.: Ifosfamide-related Acute Encephalopathy: Clinical and radiological Apects. *European Journal of Cancer*, Vol. 27, No.9, Seite 1188-1189, 1991

Mitterer, M., Hirber, J., Gentilini, I., Prinoth, O., Fabris, P., Emmerich, B., Coser, P., Straka, C.: Target value tailored (TVT) apheresis approach for blood progenitor cell collection after high-dose chemotherapy and rh-G-CSF. *Bone marrow transplantation*, 18, Seite 611 bis 617, 1996

Moos, M., Schulz, R., Martin, S., Benner, A., Haas, R.: The remission status before and the PCR status after high-dose therapy with peripheral blood stem cell support are prognostic factors for relapse-free survival in patients with follicular Non-Hodgkin`s lymphoma. *Leukemia*, 12, Seite 1971 bis 1976, 1998

Morley, A., Trainor, K., Blake, J.: A primary stem cell lesion in experimental chronic hypoplastic marrow failure. *Blood*, Vol 45, No 5(may), 1975

Moskowitz, C.H., Glassman, J.R., Wuest, D., Maslak, P., Reich, L., Gucciardo, A., Coady-Lyons, N., Zelenetz, A.D., Nimer, S.D.: Factors affecting mobilization of peripheral blood

progenitor cells in Patients with lymphoma. *Clinical cancer research*, Vol.4, Seite 311 bis 316, 1998

Moskowitz, C.H., Stiff, P., Gordon, M.S., McNiece, I., Ho, A.D., Costa, J.J., Broun, E.R., Bayer, R.A., Wyres, M., Hill, J., Jelaca-Maxwell, K., Nichols, C.R., Brown, S.L., Nimer, S.D., Gabrilove, J.: Recombinant Methionyl human stem cell factor and filgrastim for peripheral blood progenitor cell mobilisation and transplantation in Non-Hodgkin`s lymphoma patients- results of a phase I/II trial. *Blood*, Vol. 89, No. 9 (May 1), Seite 3136 bis 3147, 1997

Neben, S., Hemman, S., Montgomery, M., Ferrara, J., Mauch, P.: Hematopoietic stem cell deficit of transplanted bone marrow previously exposed to cytotoxic agents. *Experimental hematology* 21, Seite 156 bis 162, 1993

Neben, S., Marcus, K., Mauch, P.: Mobilization of hematopoietic stem and progenitor cell sub-populations from the marrow to the blood of mice following cyclophosphamide and/or Granulocyte Colony-Stimulating Factor. *Blood*, Vol 81, No 7 (April 1), Seiten 1960-1967, 1993

Nemunaitis, J.: Cytokine-mobilized peripheral blood progenitor cells. *Seminars in oncology*, Vol 23 No 2, Suppl 4 (april), Seite 9 bis 14, 1996

Nowrousian, M.R., Waschke, S., Bojko, P., Welt, A., Schuett, P., Ebeling, P., Flashove, M., Moritz, T., Schuette, J., Seeber, S.: Impact of chemotherapy regimen and hematopoietic growth factor on mobilization and collection of peripheral blood stem cells in cancer patients. *Annals of oncology*, 14 (Supplement 1), Seite i29 bis i36, 2003

Olivieri, A., Offidani, M., Ciniero, L., Poloni, A., Masia, M.C., Salvi, A., Leoni, P.: Optimization of the yield of PBSC for autotransplantation mobilized by high-dose chemotherapy and G-CSF: proposal for a mathematical model. *Bone marrow transplantation*, 14, Seite 273 bis 278, 1994

Oster, W., Forsthuber, T., Hennekeuser, H.H., Gamm, H., Lindemann, A., Schmitz, G., Fuhr, H.-G., Hinterberger, R., Kreiter, H., Thoenes, W., Herrmann, F., Mertelsmann.: MACOP-B chemotherapy for the treatment of high grade and intermediate grade Non Hodgkin`s lymphoma. *Blut*, 60, Seite 23 bis 27, 1990

Peterson, B.A.: The role of transplantation in Non-Hodgkin`s-lymphoma. *Journal of clinical oncology*, Vol 12, No 12 (december), Seite 2524 bis 2526, 1994

Pettengell, R., Gurney, H., Radford, J.A., Deakin, D.P., James, R., Wilkinson, P.M., Kane, K., Bentley, J., Crowther, D.: Granulocyte Colony-Stimulating Factor to prevent dose-limiting neutropenia in Non-Hodgkin`s lymphoma: a randomized controlled trial. *Blood*, Vol 80, No 6 (September 15), Seite 1430 bis 1436, 1992

Pettengell, R., Testa, N.G., Swindell, R., Crowther, D., Dexter, T.M.: Transplantation potential of hematopoietic cells released into the circulation during routine chemotherapy for Non-Hodgkin`s lymphoma. *Blood*, Vol 82, No 7, (october 1), Seite 2239 bis 2248, 1993

Pettengell, R., Testa, N.G., Swindell, R., Crowther, D., Dexter, M.: Transplantation potential of hematopoietic cells released into the circulation during routine chemotherapy for Non-Hodgkin`s-lymphoma. *Blood*, Vol 82, No 7 (oct 1), Seite 2239-2248, 1993

Pfefferkorn, L.: Vergleich der funktionalen und durchflußzytometrischen Bestimmung hämatopoetischer Stammzellen und ihre Bedeutung für die Qualitätskontrolle der autologen Blutstammzellgewinnung. Dissertation LMU München, 2002

Philips, G.L., Fay, J.W., Herzig, R.H., Lazarus, H.M., Wolff, S.N., Lin, H., Shina, D.C., Glasgow, G.P., Griffith, R.C., Lamb, C.W., Herzig, G.P.: The treatment of progressive Non-Hodgkin`sLymphoma with intensive chemoradiotherapy and autologous marrow transplantation. *Blood*, Vol 75, No4 (february 15), Seite 831 bis 838, 1990

Pierelli, L., Iacone, A., Quaglietta, A.M., Nicolucci, A., Menichella, G., Panici, P.B., D´Antonio, D., De Laurenzi, A., De Rosa, L., Fioritoni, G., Indovina, A., Leone, G., Majolino, I., Montuoro, A., Scimé, R., Torlontano, G. Haemopoetic reconstitution after autologous blood stem cell transplantation in patients with malignancies: a multicentre retrospective study. *British journal of haematology*, 86, Seite 70 bis 75, 1994

Pohlman, B.: Ifosfamide in the treatment of Non-Hodgkin´s Lymphoma. *Seminars in oncology*, Vol. 23, No. 3, Suppl. 6 (june), Seite 27-32, 1996

Pusey, W.A.: Cases of sarcoma and of Hodgkin`s disease treated by exposures to X-Ray- a preliminary report. *JAMA*, Jan. 18, Seite 166-169, 1902

Remes, K., Matinlauri, I., Grenman, S., Itälä, M., Kauppila, M., Pelliniemi, T., Salminen, E., Van-haranta, R., Rajamäki, A.: Daily measurements of blood CD34+cells after stem cell mobilization predict stem cell yield and posttransplant hematopoietic recovery. *Journal of hematotherapy*, 6, Seite 13 bis 19, 1997

Richman, C.M., Weiner, R.S., Yankee, R.A.: Increase in circulating stem cells following chemotherapy in man. *Blood*, June, 47, (6), Seite 1031 bis 1039, 1976

Roberts, A.W., DeLuca, E., Begley, C.G., Basser, R., Grigg, A.P., Metcalf, D.: Broad interindividual variations in circulating progenitor cell numbers induced by Granulocyte Colony-Stimulating Factor therapy. *Stem Cells*, No 13, Seiten 512 bis 516, 1995

Russel, N.H., McQuaker, G., Stainer, C., Byrne, J.L., Haynes, A.P.: Stem cell mobilisation in lymphoproliferative diseases. *Bone marrow transplantation*, 22, Seite 935 bis 940, 1998

Schneider, J.G., Crown, J.P., Wasserheit, C., Kritz, A., Wong, G., Reich, L., Norton, L., Moore, M.A.S.: Factors affecting the mobilization of primitive and committed hematopoietic progenitors into the peripheral blood of cancer patients. *Bone Marrow Transplantation*, 14, Seite 877 bis 884, 1994

Shea, T. C., Mason, J.R., Breslin, M., Bissent, E., Mullen, M., Taetle, R.: Reinfusion and serial measurements of Carboplatin-mobilized peripheral-blood progenitor cells in patients

receiving multiple cycles of high-dose chemotherapy. *Journal of clinical oncology*, Vol.12, No 5 (May), Seite 12 bis 1020, 1994

Sheridan, W.P., Begley, C.G., To, L.B., Grigg, A., Szer, J., Maher, D., Green, M.D., Rowlings, P.A., McGrath, K.M., Cebon, J., Dyson, P., Watson, D., Bayly, J., de Luca, E., Tomita, D., Hoffmann, E., Morstyn, G., Juttner, C.A., Fox, R.M.: Phase II study of autologous filgrastim (G-CSF)-mobilized peripheral blood progenitor cells to restore hemopoiesis after high-dose chemotherapy for lymphoid malignancies. *Bone marrow transplantation*, 14, Seite 105 - 111, 1994

Shimazaki, C., Yamagata, N., Tatsumi, T., Hirata, T., Oku, N., Ashihara, E., Goto, H., Inaba, T., Fujita, N., Haruyama, H., Nakagawa, M.: Mobilization of peripheral blood progenitor cells by high-dose Ara C, VP-16 and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor: factors affecting progenitor cell yields. *Bone marrow transplantation* 15, Seite 763 - 767, 1995

Straka, C., Hebart, H., Adler-Reichel, S., Werding, N., Emmerich, B., Einsele, H.: Blood stem cell collections after mobilization with combination chemotherapy containing ifosfamide followed by G-CSF in Multiple Myeloma. *Oncology*, 65 (Suppl. 2), Seite 94 bis 98, 2003

Straka, C., Odunco, F., Hinke, A., Einsele, H., Drexler, E., Schnabel, B., Arseniev, L., Walther, J., König, A., Emmerich, B.: Responsiveness to G-CSF before leukopenia predicts defense to infection in high-dose chemotherapy recipients. *Blood*, Vol. 104, Seite 1989 - 1994, 2004

The International Non-Hodgkin`s Lymphoma Prognostic Factors Project: A predictive model for aggressive Non-Hodgkin`s lymphoma. *New England Journal of Medicine*, Vol. 329, Sept. 30, No. 14, Seite 987 bis 994, 1993

To, L.B., Haylock, D.N., Simmons, P.J., Juttner, C.A.: The biology and clinical uses of blood stem cells. *Blood*, Vol 89, No 7, April 1, 1997

To, L.B., Roberts, M.M., Haylock, D.N., Dyson, P.G., Branford, A.L., Thorp, D., Ho, J.Q., Dart, G.W., Horvath, N., Davy, M.L.: Comparison of haematological recovery times and supportive care requirements of autologous recovery phase peripheral blood stem cell transplants, autologous bone marrow transplants and allogenic bone marrow transplants. *Bone marrow transplantation*, Apr., 9 (4), Seite 277 bis 284, 1992

Trainor, K.J., Morley, A.A.: Screening of cytotoxic drugs for residual bone marrow damage. *J. Natl. Cancer Inst.* Vol. 57, No 6, Dec, Seite 1237-1239, 1976

Trainor, K.J., Seshadri, R.S., Morley, A.A.: Residual marrow injury following cytotoxic drugs. *Leukemia research*, Vol 3, No 4, Seite 205 bis 210, 1979

Vantelon, J.M., Koscielny, S., Brault, P., Bourhis, J.H., Ribrag, V., Pico, J., Fenaux, P., Munck, J.N.: Scoring system for the prediction of successful peripheral blood stem cell (PBSC) collection in non-Hodgkin`s lymphoma (NHL): application in clinical practice. *Bone marrow transplantation*, 25, Seite 495 bis 499, 2000

Velazquez, W.S., Cabanillas, F., Salvador, P., McLaughlin, P., Fridrk, M., Tucker, S., Jagannath, S., Hagemester, F.B., Redman, J.R., Swan, F., Barlogie, B.: Effective salvage therapy for lymphoma with cisplatin in combination with high-dose Ara-C and dexamethasone (DHAP). *Blood*, Vol. 71, No. 1, Seite 117 bis 122, 1988

Watanabe, T., Dave, B., Heimann, D.G., Lethaby, E., Kessinger, A., Talmadge, J.E.: GM-CSF-mobilized peripheral blood CD34+ cells differ from steady state bone marrow CD34+ cells in adhesion molecule expression. *Bone marrow transplantation*, 19, Seite 1175 bis 1181, 1997

Watts, M.J., Sullivan, A.M., Jamieson, E., Pearce, R., Fielding, A., Devereux, S., Goldstone, A.H., Linch, D.C.: Progenitor-cell mobilization after low-dose cyclophosphamide and Granulocyte Colony-Stimulating Factor: An analysis of progenitor-cell quantity and quality and factors predicting for these parameters in 101 pretreated patients with malignant lymphoma. *Journal of clinical oncology*, Vol 15, No. 2 (february), Seite 535 bis 546, 1997

Weaver A., Testa, N.: Stem cell factor leads to reduced blood processing during apheresis or the use of whole blood aliquots. *Bone marrow transplantation*, Vol 22, Suppl. 3, Seite 21 bis 22, Nov 1998

Weaver, C.H., Potz, J., Redmond, J., Tauer, K., Schwartzberg, L.S., Kaywin, P., Drapkin, R., Grant, B., Unger, P., Allen, C., Longin, K., Zhen, B., Hazelton, B., Buckner, C.D.: Engraftment and outcomes of patients receiving myeloablative therapy followed by autologous peripheral blood stem cells with a low CD34+ cell content. *Bone marrow transplantation*, 19, Seite 1103 bis 1110, 1997

Weaver, C.H., Petersen, F.B., Appelbaum, F.R., Bensinger, W.I., Press, O., Martin, P., Sandmaier, B., Deeg, J., Hansen, J.A., Brunvand, M., Rowley, S., Benyunes, K., Chauncey, T., Fefer, A., Hackman, R., Gooley, T., Schiffman, K., Storb, R., Sullivan, K.M., Weiden, P., Witherspoon, R., Buckner, C.D.: High-dose fractionated total-body irradiation, etoposide, and cyclophosphamide followed by autologous stem-cell support in patients with malignant lymphoma. *Journal of clinical oncology*, 12, Seite 2559 bis 2566, 1994

Zinzani, P.L., Tani, M., Molinari, A.L., Stefoni, V., Zuffa, E., Alinari, L., Gabriel Bonifazi, F., Salvucci, M., Baccarani, M.: Ifosfamide, epirubicin and etoposide regimen as salvage and mobilizing therapy for relapsed/refractory lymphoma patients. *Haematologica*. Aug; 87(8), Seite 816 bis 821, 2002

Zinzani, P.L., Barbieri, E., Visani, G., Gherlinzoni, F., Perini, F., Neri, S., Bendandi, M., Ammendolia, I., Salvucci, M., Babini, L., et al.: Ifosfamide, epirubicin and etoposide (IEV) therapy in relapsed and refractory high-grade non-Hodgkin's lymphoma and Hogkin's disease. *Haematologica*, 79 (6), Seite 508-512, 1994

7. Anhang

7.1 Krankheitsstadien

Einteilung nach Ann Arbor

	Primär nodales Stadium	Primär extranodales Stadium
I	Befall einer Lymphknotenregion	Befall eines extralymphatischen Organs oder Gewebes (IE)
II ₁	Befall von benachbarten Lymphknotenregionen ober- oder unterhalb des Zwerchfells (II1) oder einer Lymphknotenregion mit lokalisiertem Übergang auf ein benachbartes Organ oder Gewebe (II1E)	Befall eines extralymphatischen Organs einschl. der regionalen Lymphknoten (II1) eines weiteren benachbarten extralymphatischen Organs (II1E) ober- oder unterhalb des Zwerchfells
II ₂	Befall von zwei nicht benachbarten oder mehr als zwei benachbarte Lymphknotenregionen ober- oder unterhalb des Zwerchfells (II2) einschl. eines lokalisierten Befalls eines extralymphatischen Organs oder Gewebes unterhalb des Zwerchfells (II2E)	Befall eines extralymphatischen Organs und Lymphknotenbefall, der über die regionalen Lymphknoten hinausgeht und auch einen weiteren lokalisierten Organbefall einschliessen kann (II2E)
III	Befall von Lymphknotenregionen ober- oder unterhalb des Zwerchfells (III) einschl. eines lokalisierten Befalls eines extralymphatischen Organs oder Gewebes unterhalb des Zwerchfells (III E) oder der Milz (IIIS) oder beides (III SE)	Befall eines extralymphatischen Organs und Lymphknotenbefall, ober- oder unterhalb des Zwerchfells einschl. eines weiter lokalisierten Befalls eines extralymphatischen Organs oder Gewebes (III E) oder der Milz (IIIS) oder beides (III SE)
IV	Lymphknotenbefall mit diffusem oder disseminiertem Befall extralymphatischer Organe und Gewebe	Diffuser oder disseminierter Organbefall mit oder ohne Lymphknotenbefall

Zusatz **A:** Ohne Allgemeinerscheinungen

B: Mit Fieber und/oder Nachtschweiß und/oder Gewichtsverlust (> 10% in den letzten 6 Monaten)

Einteilung nach Durie und Salmon

- Stadium I: Erfüllung aller 4 Kriterien:
1. Hb-Wert größer 10 g/dl
 2. Serum-Ca-Wert normal
 3. Röntgenologisch normales Skelett oder nur ein solitär im Knochen lokalisiertes Plasmozytom
 4. Geringe Konzentration monoklonaler Immunglobuline:
 - a: IgG kleiner 5 g/dl
 - b: IgA kleiner 3 g/dl
 - c: Leichte Ketten im Urin kleiner 4 g/24h
- Stadium II: Weder zu Stadium I noch zu Stadium III passend
- Stadium III: Eines oder mehrere der folgenden Kriterien:
1. Hb-Wert kleiner 8,5 g/dl
 2. Serum-Ca-Wert erhöht
 3. Fortgeschrittene osteolytische Knochenveränderungen
 4. Hohe Konzentrationen monoklonaler Immunglobuline:
 - a: IgG größer 7 g/dl
 - b: IgA größer 5 g/dl
 - c: Leichte Ketten im Urin größer 12 g/24h

Einteilung nach Rai

- Stadium 0 Lymphozytose größer 15000/mcl
Knochenmarkinfiltrat größer 40 %
- Stadium I: Lymphozytose und Lymphknotenvergrößerung:
- Stadium II: Lymphozytose und Hepatomegalie und/oder Splenomegalie (mit/ohne Lymphknotenvergrößerung)
- Stadium III: Lymphozytose und Anämie (Hb-Wert kleiner 11,0 g/dl)
- Stadium IV Lymphozytose und Thrombozytopenie (kleiner 100000 Thrombozyten/mcl)

Einteilung nach Binet

- Stadium A Weniger als 3 vergrößerte Lymphknotenregionen
- Stadium B 3 oder mehr vergrößerte Lymphknotenregionen
- Stadium C Hb-Wert kleiner 10,0 g/dl und/oder Thrombozytopenie kleiner 100000 Thrombozyten/mcl

7.2 Chemotherapieschemata

Auflistung der Chemotherapieschemata in der Reihenfolge des Erscheinens

MOPP:

Nitrogen mustard	6 mg/m ²	i.v.	Tag 1 und 8
Vincristin	1,4 mg/m ²	i.v.	Tag 1 und 8
Procarbazin	100 mg/m ²	p.o.	Tag 1 bis 14
Prednisolon	40 mg/m ²	p.o.	Tag 1 bis 14

Wiederholung Tag 29

ABVD:

Adriamycin	25 mg/m ²	i.v.	Tag 29 und 43
Bleomycin	10 mg/m ²	i.v.	Tag 29 und 43
Vinblastin	6 mg/m ²	i.v.	Tag 29 und 43
Dacarbacin	375 mg/m ²	i.v.	Tag 29 und 43

Wiederholung Tag 57

BEACOPP-basis:

Cyclophosphamid	650 mg/m ²	i.v.	Tag 1
Doxorubicin	25 mg/m ²	i.v.	Tag 1
Etoposid	100 mg/m ²	i.v.	Tag 1-3
Procarbazin	100 mg/m ²	p.o.	Tag 1-7
Prednison	40 mg/m ²	p.o.	Tag 1-14
Vincristin	1,4 mg/m ²	i.v.	Tag 8
Bleomycin	10 mg/m ²	i.v.	Tag 8

Wiederholung Tag 22

BEACOPP-eskaliert:

Cyclophosphamid	1250 mg/m ²	i.v.	Tag 1
Doxorubicin	35 mg/m ²	i.v.	Tag 1
Etoposid	200 mg/m ²	i.v.	Tag 1-3
Procarbazin	100 mg/m ²	p.o.	Tag 1-7
Prednison	40 mg/m ²	p.o.	Tag 1-14
Vincristin	1,4 mg/m ²	i.v.	Tag 8
Bleomycin	10 mg/m ²	i.v.	Tag 8
G-CSF	300/480 µg	s.c.	ab Tag 8

Wiederholung Tag 22

CHOP:

Cyclophosphamid	750 mg/m ²	i.v.	Tag 1
Adriamycin	50 mg/m ²	i.v.	Tag 1
Vincristin	1,4 mg/m ²	i.v.	Tag 1
Prednisolon	100 mg/m ²	p.o.	Tag 1 bis 5

Wiederholung Tag 22

COPBLAM:

Cyclophosphamid	400 mg/m ²	i.v.	Tag 1
Vincristin	2 mg	i.v.	Tag 1
Doxorubicin	40 mg/m ²	i.v.	Tag 1
Bleomycin	15 mg/m ²	i.v.	Tag 14
Procarbazin	100 mg/m ²	p.o.	Tag 1 bis 10
Prednison	40 mg/m ²	p.o.	Tag 1 bis 10

Wiederholung Tag 22

MACOP-B:

MTX	400 mg/m ²	i.v.	Woche 2,6 und 10
Doxorubicin	50 mg/m ²	i.v.	Woche 1,3,5,7,9 und 11
Cyclophosphamid	350 mg/m ²	i.v.	Woche 1,3,5,7,9 und 11
Vincristin	1,4 mg/m ²	i.v.	Woche 2,4,6,8,10 und 12
Bleomycin	10 mg/m ²	i.v.	Woche 4,8 und 12
Prednison	75 mg	p.o.	Jeden Tag

ProMACE:

Prednison	60 mg/m ²	p.o.	Tag 1 bis 14
Doxorubicin	25 mg/m ²	i.v.	Tag 1
Cyclophosphamid	650 mg/m ²	i.v.	Tag 1
Etoposid	120 mg/m ²	i.v.	Tag 1 Wiederholung Tag 22

COPP:

Cyclophosphamid	650 mg/m ²	i.v.	Tag 1 und 8
Vincristin	1,4 mg/m ²	i.v.	Tag 1 und 8
Procarbacin	100 mg/m ²	p.o.	Tag 1 bis 14
Prednisolon	40 mg/m ²	p.o.	Tag 1 bis 14

Dexa-BEAM:

Dexamethason	24 mg/Tag	p.o.	Tag 1-10
Carmustin	60 mg/m ²	i.v.	Tag 2
Etoposid	150 mg/m ²	i.v.	Tag 4-7
Ara-C	200 mg/m ²	i.v.	Tag 4-7
Melphalan	20 mg/m ²	i.v.	Tag 3

VAPEC-B:

Doxorubicin	35 mg/m ²	i.v.	Woche 1,3,5,7,9 und 11
Cyclophosphamid	350 mg/m ²	i.v.	Woche 1,5 und 9
Etoposid	100 mg/m ²	p.o.	5 Tage der Woche 3,7 und 11
Vincristin	1,4 mg/m ²	i.v.	Woche 2,4,6,8 und 10
Bleomycin	10 mg/m ²	i.v.	Woche 2,6 und 10
Prednisolon	50 mg	p.o.	taglich Woche 1 bis 5
Prednisolon	25 mg	p.o.	taglich Woche 6 bis 11

IEV:

Ifosfamid	2500 mg/m ²	i.v.	Tag 1 bis 3
Epirubicin	100 mg/m ²	i.v.	Tag 1
Etoposid	150 mg/m ²	i.v.	Tag 1 bis 3

DIAC:

Dexamethason	15 mg/m ²	p.o.	Tag 1 bis 5
Cytarabin	500 mg/m ²	i.v.	Tag 1 und 2
Carboplatin	200 mg/m ²	i.v.	Tag 1 und 2

MINE:

Etoposid	65 mg/m ²	i.v.	Tag 1-3
Ifosfamid	1330 mg/m ²	i.v.	Tag 1-3
Mitoxantron	8 mg/m ²	i.v.	Tag 1

VIM:

Ifosfamid	1200 mg/m ²	i.v.	Tag 1-5
Etoposid	90 mg/m ²	i.v.	Tag 1+3+5
Methotrexat	30 mg/m ²	i.v.	Tag 1+5

NOSTE:

Novantron	8 mg/m ²		Tag 1+2
Sterecyt	bis 1,6 m ² KOF 100mg	über	Tag 1-5
	über 1,6 m ² KOF 150 mg	über	Tag 1-5

COAEPP:

Cyclophosphamid	600 mg/m ²	i.v.	Tag 1
Adriamycin	50 mg/m ²	i.v.	Tag 1
Vincristin	2 mg	i.v.	Tag 1
Etoposid	150 mg/m ²	i.v.	Tag 1
Procarbazin	100 mg/m ²	p.o.	Tag 1-7
Prednisolon	50 mg	p.o.	Tag 1-5

VAD:

Vincristin	0,4 mg	i.v.	Tag 1 bis 4
Adriamycin	9 mg/m ²	i.v.	Tag 1 bis 4
Dexamethason	40 mg	p.o.	Tag 1 bis 4 und 17 bis 20

Im 1. Zyklus auch am Tag 9 bis 12

Wiederholung Tag 43

IMVP-16:

Ifosfamid	1000 mg/m ²	i.v.	Tag 1 bis 5
Methotrexat	30 mg/m ²	i.v.	Tag 3 und 10
Etoposid	100 mg/m ²	i.v.	Tag 1 bis 3

Wiederholung Tag 22

COP:

Cyclophosphamid	400 mg/m ²	i.v./p.o.	Tag 1 bis 5
Vincristin	1,4 mg/m ²	i.v.	Tag 1 bis 5
Prednisolon	100 mg/m ²	p.o.	Tag 1 bis 5

Wiederholung Tag 22

Knospe- Schema:

Chlorambucil	5 mg/m ²	p.o.	Tag 1 bis 3
Prednison	75 mg	p.o.	Tag 1
	50 mg	p.o.	Tag 2
	25 mg	p.o.	Tag 3

Wiederholung Tag 15

Dosissteigerung von Chlorambucil um 1,3 mg/m²/Zyklus

Alexanian:

Melphalan	10 mg/m ²	p.o.	Tag 1-4
Prednisolon	80 mg/m ²	p.o.	Tag 1-4
	60 mg/m ²	p.o.	Tag 5
	40 mg/m ²	p.o.	Tag 6
	20 mg/m ²	p.o.	Tag 7
	10 mg/m ²	p.o.	Tag 8

CAMP:

CCNU	40 mg	i.v.	Tag 1
Cytarabin	100 mg	i.v.	Tag 1-5
Mitoxantron	8 mg/m ²	i.v.	Tag 1-2
Prednisolon	150 mg	p.o.	Tag 1-5

VIMB:

Ifosfamid	1 g/m ²	i.v.	Tag 1-5
Etoposid	100 mg/m ²	i.v.	Tag 1-3
Methotrexat	30 mg/m ²	i.v.	Tag 1-3
Bleomycin	10 mg/m ²	i.v.	Tag 7+14

COAEP:

Cyclophosphamid	750 mg/m ²	i.v.	Tag1
Adriamycin	50 mg/m ²	i.v.	Tag 1
Vincristin	2 mg	i.v.	Tag 1
Etoposid	100 mg/m ²	i.v.	Tag 3-5
Prednisolon	100 mg	p.o.	Tag 1-5

CAM:

CCNU	40 mg	i.v.	Tag 1
Cytarabin	100 mg	i.v.	Tag 1-5
Mitoxantron	8 mg/m ²	i.v.	Tag 1-2

CHOPVP16:

Cyclophosphamid	750 mg/m ²	i.v.	Tag 1
Adriamycin	50 mg/m ²	i.v.	Tag 1
Vincristin	1,4 mg/m ²	i.v.	Tag 1
Prednisolon	100 mg/m ²	p.o.	Tag 1 bis 5
Etoposid	100 mg/m ²	i.v.	Tag 1-3

Wiederholung Tag 22

Fludarabin:

Fludarabin	25 mg/m ²	i.v.	Tag 1-5
------------	----------------------	------	---------

HAM:

Cytarabin	2x 3 g/m ²	i.v.	Tag 1-3
Mitoxantron	10 mg/m ²	i.v.	Tag 3-5

VCMBP nach Lee:

Vincristin	2 mg	i.v.	Tag 1
Cyclophosphamid	400 mg/m ²	i.v.	Tag1
Melphalan	10 mg/m ²	p.o.	Tag 1-4
Carmustin	40 mg/m ²	i.v.	Tag 1
Prednisolon	40 mg/m ²	p.o.	Tag 1-7

Wiederholung alle 36 oder 43 Tage

TAD9:

Cytarabin	100 mg/m ²	i.v.	Tag 1+2 über 24 Stunden
		i.v.	Tag 3-8 2x alle 12 Stunden
6-Thioguanin	2x 100 mg/m ²	p.o.	Tag 3-9
Daunorubicin	60 mg/m ²	i.v.	Tag 3-5

HD:Busulfan/ Cyclophosphamid

Busulfan	4 mg/kg	p.o.	Tag -7 bis -4
Cyclophosphamid	60 mg/kg	i.v.	Tag -3 und -2

BEAM:

Carmustin	300 mg/m ²	i.v.	Tag1
Etoposid	200 mg/m ²	i.v.	Tag 2-5
Cytosinarabinosid	400 mg/m ² /d	i.v.	Tag 2-5
Melphalan	140 mg/m ²	i.v.	Tag 6

CVB:

Cyclophosphamid	1,5 g/m ²	i.v.	Tag 1-4
Carmustin	150-200 mg/m ²	i.v.	Tag 1-4
Etoposid	250-400 mg/m ²	i.v.	Tag 1-4

7.3 Verzeichnis der Abkürzungen

ABMT	Autologous bone marrow transplantation
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
BCNU	Carmustin
bzw.	beziehungsweise
CCNU	Lomustin
CFU	Colony forming units
CFU-E	Colony forming units erythroid
CFU-GM	Colony forming units of granulocytes and monocytes
CLL	Chronisch lymphatische Leukämie
CML	Chronisch myeloische Leukämie
d.h.	das heißt
et al.	und andere
G-CSF	Granulocyte colony stimulating factor
GM-CSF	Granulocyte-macrophage colony stimulating factor
HIV	Human immunodeficiency virus
KOF	Körperoberfläche
LDH	Lactatdehydrogenase
MNC	Mononuclear cells
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
PBPC	Periphere Blutprogenitorzellen, peripheral blood progenitor cells
PBSCT	Periphere Blutprogenitorzellentransplantation
REAL	Revidierte Europäisch Amerikanische Klassifikation lymphoider Neoplasien
rh-IL 3	rekombinantes Interleukin 3
rh-SCF	rekombinanter Stammzellfaktor
WHO	World Health Organisation
z.T.	zum Teil
ZNS	Zentrales Nervensystem

8. Danksagung

Für die Anfertigung der vorliegenden Dissertation möchte ich meinen herzlichen Dank ausdrücken an Herrn Prof. Dr. B. Emmerich für die Überlassung des Themas, an Frau Dr. Irmgard Bumeder für ihren Elan und unermüdlichen Eifer über all die Jahre und vor allem an meine Frau Annika ohne deren Unterstützung die Arbeit nie entstanden wäre.

9. Lebenslauf

Angaben zur Person

Name Michael Bernd Kaspar
Geburtsdatum/-ort 16.04.1968, Coburg
Familienstand verheiratet
Privatanschrift Kleinhadernerstr. 37a
80689 München

Berufliche Tätigkeit

Seit 3/98 AIP und Assistenzarzt an der Klinik für Anästhesiologie des Klinikum Großhadern der Ludwig-Maximilian-Universität München (Direktor Prof. Dr. Dr. h.c. Klaus Peter
11/2005 Oberarzt
04/2006 Facharzt für Anästhesiologie

Studium

04/90 Beginn des Medizinstudiums an der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz
10/90 Wechsel an die Technische Universität München
08/93 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
09/96 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
10/96 Wechsel an die Ludwig-Maximilian-Universität München zum Praktischen Jahr
10/97 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Zivildienst

10/87 bis Chirurgische Klinik Dr. Rinecker, München
04/89

Schulbildung

09/74 – 07/78 Grundschule Rückertschule Coburg
09/78 – 07/87 Gymnasium Ernestinum Coburg und Abitur