

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin IV
am Universitätsklinikum der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
(Direktor: Prof. Dr. med. Schmoll)



Ergebnisse der autologen peripheren Blutstammzelltransplantationen
an der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin IV
in den Jahren 1996 bis 2004

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Dipl.-Med. Jörg Harth

geboren am 15. April 1965 in Merseburg

Gutachter:
Prof. Dr. Schmoll, Halle (Saale)
Prof. Dr. Matthes, Leipzig

Datum der Verteidigung: 07. Oktober 2008

urn:nbn:de:gbv:3-000014514

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=nbn%3Ade%3Agbv%3A3-000014514>]

Referat und bibliographische Beschreibung

Autologer Stammzellsupport ist obligat bei Anwendung einer Hochdosis-Chemotherapie zur Wiederherstellung der Hämatopoese. Dieser Stammzellsupport wurde in der vorliegenden Arbeit bei der Therapie von 157 Patienten, die sich im Zeitraum von 1996 bis 2004 am Universitätsklinikum Halle aufgrund einer malignen Erkrankung einer Therapie unterzogen, untersucht.

Zielstellung war die retrospektive Auswertung der Mobilisation und apheretischen Gewinnung hämatopoetischer Stammzellen, Dauer der hämatopoetischen Rekonstitution nach erfolgter Hochdosis-Chemotherapie mit Retransfusion der autologen Stammzellen sowie der Transfusionsbedarf während dieser Therapiephasen.

Unterschiede bei den verschiedenen Erkrankungen ergaben sich während der Mobilisierung der Stammzellen aus dem Knochenmark mittels Granulozyten-Kolonie stimulierendem Faktor (G-CSF) sowie in den Erträgen der zur Gewinnung der autologen Stammzellen erfolgten Hämapherese, wobei sich ein Vorteil für Patienten mit Multiplem Myelom, NHL oder Keimzell-Tumor abzeichnete, während Patienten mit AML und mit einem Schilddrüsen-Karzinom eine meist unzureichende Zellzahl erreichten. Für eine erfolgreiche Apherese wurde ein optimaler Ausgangswert von mindestens $2,5 \times 10^4$ CD 34-positiven Zellen im Milliliter Blut abgeleitet. Die Vitalität der gewonnenen Stammzellen zeigte keine Unterschiede, weder in Bezug auf die Erkrankung noch auf das Alter der Patienten.

Unterschiedlich war der Zeitpunkt des Erreichens der hämatopoetischen Rekonstitution, der sich spät vor allem bei Patienten mit einem Multiplen Myelom oder NHL darstellte, sowie der Bedarf von therapiebegleitenden Transfusionen in Form von Erythrozyten- oder Thrombozytensubstitutionen, der sich am höchsten bei Patienten mit einer Leukämie ergab.

Eine gezielte Auswahl von Patienten nach Diagnose, hämatopoetischer Potenz des Knochenmarks und des richtigen Zeitpunkts sowie eine gute Organisation und Kooperation beteiligter Einrichtungen stellen wichtige Grundpfeiler zur Qualitätssicherung dieser Therapieprotokolle dar.

Harth, Jörg: Ergebnisse der autologen peripheren Blutstammzelltransplantationen an der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin IV in den Jahren 1996 bis 2004.

Halle, Univ., Med. Fak., Diss., 36 Seiten, 2007

Verzeichnis der Abkürzungen

Abb.	Abbildung
ALL	Akute lymphatische Leukämie
AML	Akute myeloische Leukämie
Ca.	Carcinom
CD (34+)	Cluster of differentiation
CLL	Chronische lymphatische Leukämie
DMSO	Dimethylsulfoxid
EK	Erythrozytenkonzentrat
FACS	Fluorescence activated cell sorting (Durchflusszytometrie)
FS	Fertigspritze
G-CSF	Granulozyten-Colonie stimulierender Faktor
GMP	Good Manufacturing Practice (Gute Herstellungspraxis)
Gpt	Gigapartikel
HD	Hochdosis
HLA	Humanes Leukozyten-Antigen
KG	Körpergewicht
L	Leukozyten
Mb.	Morbus
max.	maximal / Maximum
min.	minimal / Minimum
mmol	Millimol
n	Zahl / Anzahl
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
PBSCT	Peripheral blood stem cell transplantation (Transplantation hämatopoetischer Stammzellen)
s.c.	subcutan
Tab.	Tabelle
TK	Thrombozytenkonzentrat
Tx	Transplantation

Inhaltsverzeichnis

	Seite	
1	Einleitung	1
1.1	Stammzellen	3
2	Zielstellung	5
3	Patienten und Methoden	6
4	Ergebnisse	10
4.1	Dauer der Aplasie nach Hochdosis-Chemotherapie und Retransfusion	10
4.2	Ergebnisse der Mobilisierung und Apherese der hämatopoetischen Stammzellen sowie Transfusionsbedarf	14
4.2.1	Mobilisierung	14
4.2.2	Apherese	16
4.2.3	Vitalität der hämatopoetischen Stammzellen	18
4.2.4	Transfusionsbedarf	19
5.	Diskussion	24
6.	Zusammenfassung	31
7.	Literaturverzeichnis	33

1. Einleitung

Einen wesentlichen Beitrag zur Behandlung maligner Erkrankungen liefert neben operativer Tumorentfernung und Radiatio die Chemotherapie. Die schweren, zytotoxischen Nebenwirkungen limitieren jedoch die Dosis und somit den Erfolg dieser Therapiemethode. Besonders gravierend ist die Schädigung des Knochenmarks als Organ der Hämatopoese [1].

Daraus resultierte die Überlegung, Knochenmark eines gesunden Spenders zu transplantieren. Seit den ersten Berichten von erfolgreichen Knochenmarkstransplantationen, die von HLA-kompatiblen Geschwistern gewonnen wurden, ist eine enorme Weiterentwicklung geschehen [2,3,4,5]. Was vor Jahren nur als „ultima ratio“ angesehen wurde, ist heute als fester Bestandteil der Therapieschemata verschiedenster maligner Erkrankungen nicht mehr wegzudenken [6,7,8,9,10]. Den therapiebedingten Funktionsverlust des Knochenmark durch Transplantation fremder Knochenmarkzellen zu überwinden scheiterte häufig entweder an der Nichtverfügbarkeit eines HLA-identen Spenders oder an einer unerwünschten immunologischen Reaktion (Graft-versus-Host-Disease) des Patienten, die nicht selten tödlich endete [11]. Auch die Alternative, autologes Knochenmark mittels operativem Eingriff unter Vollnarkose beim Patienten zu gewinnen, scheiterte schon wegen des oft stark reduzierten Allgemeinzustandes.

Einen Meilenstein zu setzen gelang mittels Applikation rekombinanter Wachstumsfaktoren, wodurch hämatopoetische Stammzellen aus dem Knochenmark in das periphere Blut mobilisiert werden, sei es autolog beim Patienten oder allogon beim Fremdspender [12]. Die Gewinnung der so mobilisierten Stammzellen aus dem peripheren Blut war dagegen aufgrund langjähriger Erfahrung mit Hämapheresetechniken ohne Probleme möglich.

Es zeigte sich noch ein weiterer Vorteil der peripheren Stammzellen gegenüber dem Knochenmark: Nach Transplantation von Stammzellen kommt es schneller zur Rekonstitution der Hämatopoese, dementsprechend auch zu kürzeren Phasen von Granulo- und Thrombozytopenie [13,14]. Neben dem Benefit des Patienten aufgrund niedrigeren Infektionsrisikos und geringerer Transfusionsbedürftigkeit, sei auch der ökonomische Aspekt durch kürzere stationäre Verweildauer und Kostenminderung durch Reduktion der begleitenden Therapie (Antibiose, Transfusionen etc.) erwähnt [1,15,16]. Hauptaspekt ist aber die neu gewonnene Möglichkeit zur Dosissteigerung einer zytostatischen Therapie von malignen Erkrankungen.

Zur Behandlung wurden unter Einbeziehung der Nutzung autologer Blutstammzellen Konzepte erarbeitet, deren Ablauf sich folgendermaßen vereinfacht beschreiben lässt:

- Induktionschemotherapie
- Mobilisierung und apheretische Entnahme der autologen Stammzellen
- Hochdosis-Chemotherapie
- Retransfusion der autologen Stammzellen

Entsprechend einer in der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation (DAG-KBT) erstellten Indikationsliste wird der Support autologer Stammzellen empfohlen für die Therapie von Patienten mit hämatologischen Erkrankungen wie AML, ALL, CLL, NHL, Morbus Hodgkin oder Multiplem Myelom wie auch für Patienten mit soliden Tumoren, wie z.B. Keimzell-Tumoren oder Sarkomen [17].

In einer Vielzahl von multizentrischen Studien, z. B. im Rahmen der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) wurden und werden die entsprechenden Therapieprotokolle untersucht.

So zielen moderne Therapiekonzepte beim Hodgkin-Lymphom darauf ab, eine Verringerung der Langzeittoxizität zu erreichen, ohne dabei die Remissionsraten zu verringern. Durch eine Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen kann ein Drittel der Patienten, die auf eine konventionelle Chemotherapie nicht ansprechen, in eine anhaltende Remission überführt werden. Bei niedrigmalignen Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) konnten hohe Remissionsraten auch bei rezidivierter fortgeschrittener Erkrankung erzielt werden. Der Wert einer Hochdosischemotherapie nach Remissionsinduktion im Vergleich zu einer Erhaltungstherapie wurde ebenfalls geprüft [18,19,20,21].

Nach Arbeiten der verschiedener Studiengruppen zeigten Patienten mit rezidivierten Hodentumoren durch eine Hochdosis-Chemotherapie eine komplette Remission. Bei multiplen Rezidiven besteht vielfach keine Alternative zur Hochdosis-Chemotherapie. Inwieweit die Hochdosis-Chemotherapie bei ungünstigen Risikokonstellationen primär eingesetzt werden sollte, wird ebenfalls in multizentrischen Studien geprüft.

Aber auch bei hämatologischen Erkrankungen profitieren Patienten mit akuter lymphatischer (ALL) wie auch mit akuter myeloischer Leukämie (AML) [9,10,21,22].

1.1 Stammzellen

Als Stammzellen bezeichnet man unreife Zellen, deren Entwicklung noch nicht festgelegt ist und die sich in die unterschiedlichsten Organgewebe differenzieren können (prospektive Potenz). Sie können sich zum einen beliebig vermehren („Self renewal“) und dabei ihre Omnipotenz beibehalten, zum anderen können sie sich unter dem Einfluss verschiedenster Faktoren (Wachstumsfaktoren, genetische Faktoren, Nährstoffe) und Beeinflussung der Signaltransduktion und der Genaktivierung zu verschiedenen Organzellen und Geweben differenzieren, wobei es durch Zunahme der Differenzierung zur Abnahme der Proliferationspotenz kommt [23,24].

Die große Beachtung, die Stammzellen in letzter Zeit geschenkt wird, resultiert aus deren Differenzierungspotenzial. In vitro wird versucht, sie gezielt zur Differenzierung zu bestimmten Zelltypen zu veranlassen. Das hätte natürlich enorme medizinische Auswirkungen. Anhand des Knorpel- und Knochenaufbaus aus mesenchymalen Stammzellen sollen in vivo bestimmte, dem Patienten fehlende Zelltypen, nachwachsen.

Die grundlegenden Begriffe sollen hier zunächst erläutert werden [25]:

Stammzellen können sich im Körper und in vitro unbegrenzt vermehren. In der Keimbahn hat der Begriff Stammzelle eine ganz natürliche Bedeutung, da aus der befruchteten Eizelle zunächst über das Vierzellenstadium die Blastocyste mit der inneren und äußeren Zellmasse entsteht und aus dieser alle anderen Körperzellen (aus dem Embryoblasten) und die Plazenta (aus dem Trophoblasten) entstehen. Diese Zellen im 4-Zellen-Stadium nennt man **totipotent**. Entnimmt man der Blastocyste eine Zelle aus dem Embryoblasten, so ist diese **pluripotent**, denn sie kann zwar noch alle Zellen des Körpers bilden, aber nicht mehr die Plazenta. Dem Fetus können Stammzellen der Keimdrüsenleiste entnommen werden, die wahrscheinlich noch dasselbe Entwicklungspotenzial wie die Embryoblasten besitzen.

Wenn sich der Keimling über den Fetus bis zum Erwachsenen entwickelt, so wird das Differenzierungspotenzial der Zellen immer weiter eingeschränkt. So gibt es schließlich Stammzellen für die Bildung der Blutzellen oder der Nervenzellen usw., die aber nur noch Blut- oder Nervenzellen usw. hervorbringen. Der erwachsene Körper besitzt auch noch **multipotente Stammzellen**, die laufend absterbende Zellen eines Gewebes ersetzen. Dazu gehören auch die hämatopoetischen Stamm-

zellen, die sämtliche Zellen des Blutes bilden.

Abbildung 1 [26] zeigt die Differenzierungs- und Reifungsstadien der Hämatopoese aus Stammzellen unter dem Einfluss unterschiedlicher Zytokine.

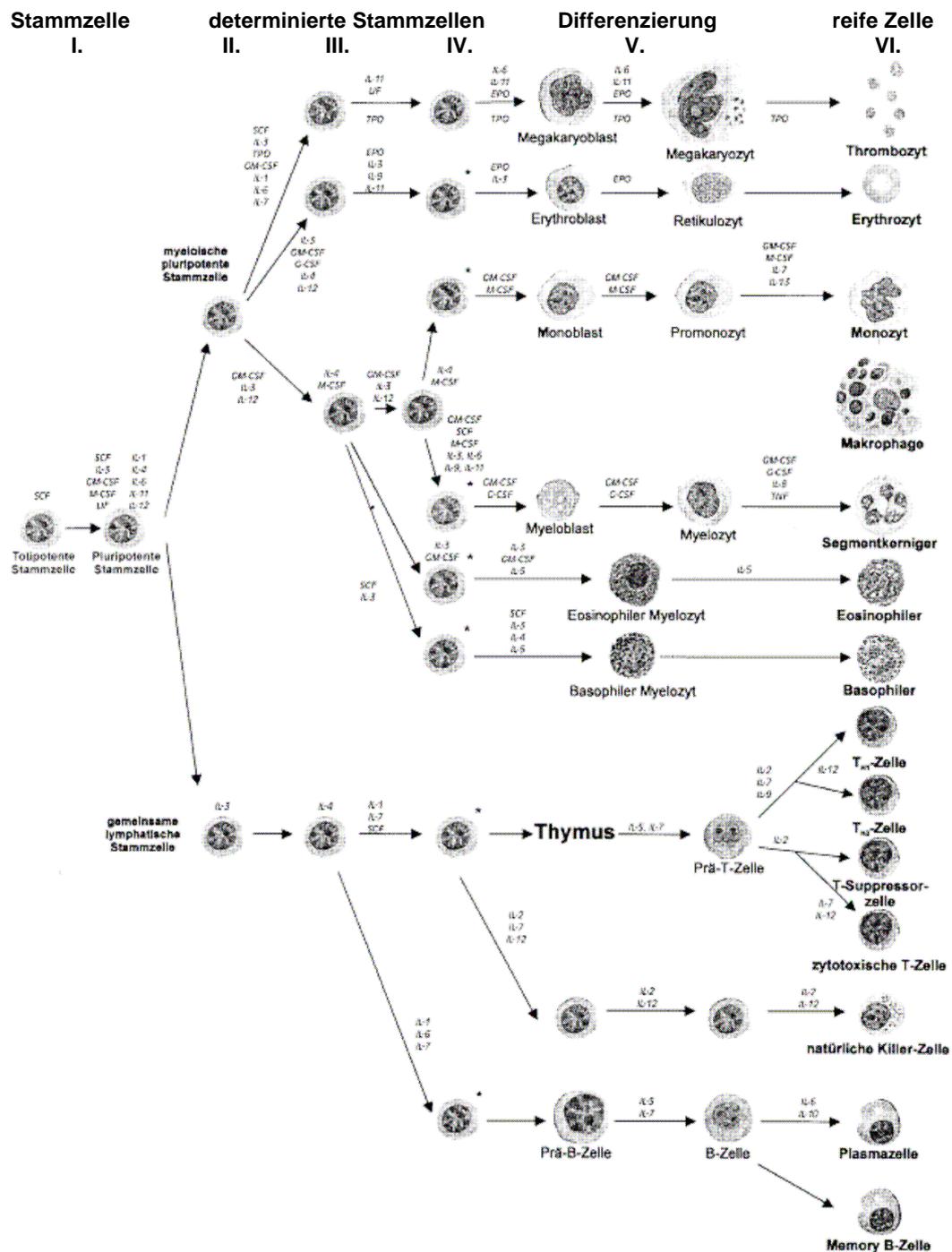


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Hämatopoese

Der Nachweis von hämatopoetischen Stammzellen erfolgt mittels eines membranständigen Proteins, dem CD 34- Antigen. Da die Expression dieses Antigens mit zunehmender Reifung der Zellen verschwindet, wird der Nachweis CD 34-positiver Zellen in praxi mit dem Nachweis hämatopoetischer Stammzellen gleichgesetzt.

2. Zielstellung

Es soll anhand der klinisch gewonnenen Daten bei Patienten mit Retransfusion autologer peripherer Blutstammzellen die Mobilisierung hämatopoetischer Zellen und deren apheretische Gewinnung, die Dauer der hämatopoetischen Rekonstitution nach erfolgter Hochdosis-Chemotherapie und Retransfusion der autologen Stammzellen sowie der Transfusionsbedarf während dieser Therapiephasen betrachtet und beurteilt werden.

Die aplastische Phase nach zytostatischer Schädigung des Knochenmarks durch die Hochdosis-Chemotherapie kann anhand der Leukozytenzahl definiert werden, wobei ein anhaltender Anstieg der Leukozytenzahl über 1 Gpt/l als Grenzkriterium gelten soll.

Es soll im Weiteren ein Vergleich dieser Daten innerhalb der Patienten mit der gleichen Diagnose und Therapie sowie zwischen unterschiedlichen Patientenkollektiven durchgeführt werden.

Weiterhin soll der Erfolg der Mobilisierung hämatopoetischer Stammzellen (CD 34+) mittels Granulozyten-Kolonie stimulierendem Faktor (G-CSF) aus dem Knochenmark ins periphere Blut geprüft werden. Dabei sind Zahl der CD 34-positiven Zellen sowohl im peripheren Patientenblut ab Tag der Apherese als auch die Konzentration im Apherisat auszuwerten. Die Daten sind auf eine mögliche Korrelation zwischen Erkrankung (Diagnose), Erfolg bei der Stammzellmobilisierung und dem Aphereseertrag zu untersuchen.

Letztlich soll auch die Transfusionsbedürftigkeit während Mobilisierung, nach Apherese sowie nach Stammzell-Retransfusion und Rekonstitution der hämatopoetischen Funktion des Knochenmarks anhand der applizierten Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentrate verfolgt werden.

3. Patienten und Methoden

Die vorliegende Arbeit hat den Charakter einer retrospektiven Untersuchung und befasst sich mit den Ergebnissen des autologen Blutstammzellsupports im Rahmen der Hochdosis-Chemotherapie an der Klinik für Innere Medizin IV der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg in den Jahren 1996 bis 2004.

Verfolgt wurde im Sinne einer Qualitätssicherungsmaßnahme die Therapie von 157 Patienten mit hämatologisch-onkologischen Erkrankungen oder soliden Tumoren (s. Tabelle 1). Dazu wurden aus den individuellen Krankenakten und den Herstellungsunterlagen der Stammzellpräparate die Daten von 156 Mobilisierungszyklen für insgesamt 299 Apheresen (entspricht im Mittel ca. 2 Apheresen pro Zyklus) sowie 221 Stammzellretransfusionen ausgewertet.

Das Durchschnittsalter über alle Patienten lag bei 43,6 (Median: 44) Jahren, wobei das der weiblichen (n = 45; 45,6 Jahre; Median: 49) leicht über dem der männlichen Patienten lag (n = 112; 42,9; Median: 42).

Tabelle 1: Übersicht über das Patientenspektrum bezüglich Erkrankungen und Altersverteilung

Diagnose	n =	Alter (min. – max.) in Jahren	Mittel in Jahren	Median
NHL	31	22 – 70	48,3	49
Mb.Hodgkin	7	26 – 59	44,1	47
Multiples Myelom	30	34 – 74	55,7	56
Keimzell-Tumore	40	17 – 58	37,7	39
Sarkome	23	18 – 48	29,7	27
Mamma-Ca.	6	24 – 64	44,7	48
Zervix- od. Ovarial-Ca.	5	25 – 55	39,6	38
Schilddrüsen-Ca.	3	62 – 69	66,7	69
Thymus-Ca.	2	41 und 51	46	46
AML	5	19 – 70	46,4	48
ALL	3	27 – 64	42,7	37
Abdominal-Ca.	1	36		
Chorion-Ca.	1	28		

Die Therapie der Patienten erfolgte nach jeweils anerkannten zytostatischen Therapieprotokollen der genannten malignen Erkrankungen. Nach Protokoll erfolgte zunächst eine sogenannte Induktionschemotherapie in einer oder mehreren Phase/n. Die Therapie des NHL war auf verschiedenen Strategien aufgebaut. Sowohl myeloablative Therapien mittels BEAM (BCNU/ Etoposid/ Cytarabin/ Melphalan), TMC (Thiotepa/Mitoxantron/Carboplatin) wie auch nicht myeloablative Therapien mittels CHOEP (Cyclophosphamid/ Adriamycin/ Etoposid/ Vincristin) oder ICE (Ifosfamid/Carboplatin/ Etoposid) wurden angewandt. Die Patienten mit Mb. Hodgkin wurden mit BEAM (BCNU/Etoposid/ Cytarabin/ Melphalan) behandelt. Die Patienten mit einem Multiplen Myelom erhielten eine Therapie mit entweder Cyclophosphamid oder Melphalan. Die Therapie der Keimzell-Tumoren erfolgte in der Regel auf der Grundlage eines HD-PEI-Protokolls (Cisplatin/Etoposid/Ifosfamid), aber auch mittels T-ICE (Taxol - Ifosfamid/Carboplatin/Etoposid). Die Patientinnen mit Mamma-Carcinom wurden ebenfalls durch T-ICE bzw. mit dem STAMP-V-Protokoll (Thiotepa/Endotoxan/Carboplatin) therapiert. Die Therapie der Sarkome wurden entsprechend der einzelnen Protokolle bei den jeweiligen Tumoren durchgeführt, Rhabdomyosarkom und Synovialzell-Sarkom mittels CyTT (Cyclophosphamid/Endoxan/Thiotepa) oder ME (Melphalan/Etoposid), Ewing-Sarkom mittels VAIA (Vincristin/Actinomycin/Ifosfamid) sowie ME, Leiomyosarkom mittels T-IC und Osteosarkom mittels ICE. Die Carcinome von Ovar oder Zervix wurden nach dem T-ICE-Protokoll, ein Ovarial-Ca. mit Treosulfan therapiert. Die Therapie des Abdominal- und des Chorioncarcinoms erfolgte mit Thiothepa in Verbindung mit Cyclophosphamid oder mit Carboplatin und Etoposid (CET).

Die Induktionschemotherapie führte zunächst einerseits zur einer vorübergehenden Remission, andererseits bereits zur einer ersten Mobilisierung von Progenitorzellen, die durch die sich an die Chemotherapie anschließende Applikation rekombinanter Wachstumsfaktoren forciert wurde. Nach Anstieg der Leukozyten über 1 Gpt/l erfolgte das Monitoring der Zahl der CD-34 positiven Zellen im peripheren Blut per Durchflusszytometrie (FACS-Analyse, Gerät FACSCalibur, Fa. BD Biosciences). Bei Erreichen von Werten ab bzw. über 1×10^4 /ml erfolgte/n eine oder mehrere Stammzellapherese/n. Ziel war die Gewinnung einer für die autologe Retransfusion ausreichenden Zahl an Stammzellen multipliziert mit der Anzahl der vorgesehenen Zyklen der Hochdosis-Chemotherapie. Als ausreichende Zahl galten nach den Richtlinien zur Transplantation hämatopoetischer Stammzellen [27] mindestens

2×10^6 CD-34 positive Zellen/kg Körpergewicht des Patienten. Neben dem Erreichen der erforderlichen Retransfusionsdosis konnten allerdings auch ineffiziente Separationen oder auch das Unterschreiten der Mindestausgangszahl zur Apherese von 1×10^4 /ml CD-34 positiver Zellen im peripheren Blut zum Abbruch bzw. Ende der Apherese/n führen.

Die Stammzellgewinnung per Hämapherese wurde mit Blutzellseparatoren vom Typ Spectra der Firma Gambro sowie vom Typ AS-TEC 204 der Firma Fresenius durchgeführt. Der venöse Zugang erfolgte entweder zentral über die Vena jugularis interna mittels Sheldon-Katheter oder peripher über Cubitalvenen beider Arme. Die Separation von CD-34-positiven Zellen im buffy coat erfolgte dabei aus dem 2- bis 4fachen Körperblutvolumen über 3 bis 5 Stunden. Danach wurden die Apherisate innerhalb von 68 Stunden verarbeitet: Entsprechend der Zielstellung, ein Stammzell-Konzentrat-Beutel = eine Retransfusionsdosis ($\geq 2 \times 10^6$ CD-34 positive Zellen/kg Körpergewicht des Patienten) wurden die Hämapherisate in ein oder mehrere Lagerbeutel aufgeteilt. Aufteilung wie zellmengenbezogene Zugabe von Dimethylsulfoxid (DMSO) als Kryoprotektivum erfolgte GMP-gerecht unter Reinraumbedingungen. Anschließend wurden die Stammzellkonzentrate mittels Einfriergerät Typ Planner der Firma Messer bis auf minus 80 Grad Celsius eingefroren und in Behälter (Fa. Messer) zur Lagerung in der Gasphase über flüssigem Stickstoff bei zirka minus 150 Grad Celsius verbracht. Parallel zu den Stammzellkonzentraten wurden Referenzröhrchen mit Proben der Stammzellpräparate unter den selben Bedingungen wie die Präparate mit eingefroren. Diese dienen der Vitalitätstestung und als Rückstellproben für eventuell später notwendige Untersuchungen. Die Vitalitätstestung wurde regelmäßig nach dem Einfrierprozess an einem der Referenzröhrchen mittels Trypanblau-Methode durchgeführt.

Anhand der vorhandenen Daten wurde deren Auswertung in zwei Teilen vorgenommen. Die Daten von 71 Stammzellretransfusionen bei 40 Patienten im Zeitraum 1996 bis 2000 wurden im ersten Teil untersucht. Im zweiten Teil wurden die Daten der Therapie von 117 Patienten aus den Jahren 2001 bis 2004 ausgewertet. Die unterschiedliche Auswertung begründete sich in der unterschiedlichen Organisation der Herstellung der Stammzellpräparate. Während von 1996 bis 2000

die Mobilisierung und Apherese der hämatopoetischen Stammzellen in der Klinik für Innere Medizin IV und nur die Portionierung und Kryokonservierung in der Einrichtung für Transfusionsmedizin erfolgte, wurde seit 2001 aufgrund von Auflagen der Aufsichtsbehörde die GMP-gerechte Herstellung nach der stationären Mobilisierung vollständig in der Einrichtung für Transfusionsmedizin durchgeführt.

In dem kleineren Patientenkollektiv aus den ersten vier Jahren wurden der Zeitpunkt des Beginns der aplastischen Phase sowie der Retransfusion der autologen Stammzellen nach Beginn der Hochdosis-Chemotherapie, die Menge der rückübertragenen CD 34-positiven Zellen im Bezug auf das Körpergewicht, die Dauer der aplastischen Phase sowie der erste Tag danach als Zeichen der beginnenden hämatopoetischen Rekonstitution betrachtet.

Die aplastische Phase nach der toxischen Schädigung des Knochenmarks durch die Hochdosis-Chemotherapie wurde anhand der Zahl der Leukozyten beurteilt, wobei ein anhaltender Anstieg der Leukozytenzahl über 1 Gpt/l als Überwindung dieser Phase galt. Die besondere Beobachtung der leukopenischen Phase resultierte aus dem dann bestehenden Risiko einer Komplikation wie Blutungs- oder Infektionsgefahr. Auf die Bewertung der Zahl der Erythrozyten wie auch der Thrombozyten wurde verzichtet, da einerseits die längere Lebensdauer der Erythrozyten als auch laufende therapeutisch notwendige Substitutionen mit Erythrozyten- oder Thrombozytenpräparaten die Beurteilung der aplastischen Phase erschwert hätten.

Im größeren Patientenkollektiv aus den Jahren 2001 bis 2004 wurden die Mobilisierung hämatopoetischer Zellen und deren apheretische Gewinnung, der dabei erzielte Zellgehalt im Apherisat und die Vitalität der Stammzellen sowie der Transfusionsbedarf während und nach Mobilisierung, nach Hämapherese und nach erfolgter Hochdosis-Chemotherapie mit Retransfusion der autologen Stammzellen betrachtet und beurteilt.

4. Ergebnisse

4.1. Dauer der Aplasie nach Hochdosis-Chemotherapie und Retransfusion

Die Auswertung über 71 Retransfusionen zwischen 1996 und 2000 wird wie folgt zusammengefasst:

Tabelle 2: Darstellung der durchschnittlichen Aplasiedauer und Zeitpunkt der hämatopoetischen Rekonstitution

	Leukopenie ab Tag ¹	Dauer der Leukopenie	Retransfusion am Tag ¹	CD-34+ Zellen/ kg KG	Hämatopoetische Rekonstitution (L > 1 Gpt/l) am Tag ²
	¹) Beginn der Therapie = Tag 1				²) nach Retransfusion
Mittelwert	8,36	7,22	6,62	3,49 x 10 ⁶	8,99
Median	8	7	7	2,715 x 10 ⁶	9

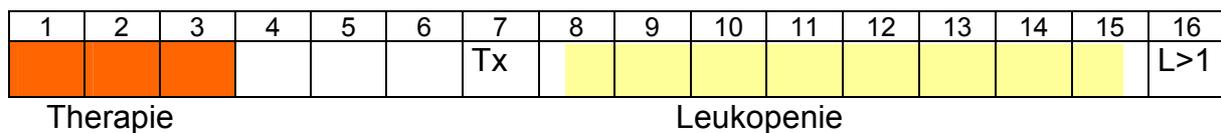


Abbildung 2: Schematischer Überblick über die mittleren Werte aus Tabelle 2

Bezogen auf die untersuchten Erkrankungen ergeben sich folgende Unterschiede:

Non-Hodgkin-Lymphome (n= 7)

Tabelle 3: Darstellung der Aplasiedauer und Zeitpunkt der hämatopoetischen Rekonstitution sowie Abweichung vom Gesamtmittel (siehe Tab. 2) bei den Patienten mit einem Non-Hodgkin-Lymphom

	Leukopenie ab Tag ¹	Dauer der Leukopenie	Retransfusion am Tag ¹	Hämatopoetische Rekonstitution (L > 1 Gpt/l) am Tag ²
	¹) Beginn der Therapie = Tag 1			²) nach Retransfusion
Mittelwert	8,46	8,31	7,46	9,31
Median	9	7	8	10
Gegenüber Gesamtmittel	+ 0,1	+ 0,99	+ 0,84	+ 0,32

Morbus Hodgkin (n= 2)

Tabelle 4: Darstellung der Aplasiedauer und Zeitpunkt der hämatopoetischen Rekonstitution sowie Abweichung vom Gesamtmittel (siehe Tab. 2) bei Patienten mit Morbus Hodgkin

	Leukopenie ab Tag ¹	Dauer der Leukopenie	Retransfusion am Tag ¹	Hämatopoetische Rekonstitution (L> 1 Gpt/l) am Tag ²
	¹) Beginn der Therapie = Tag 1			²) nach Retransfusion
Mittelwert	10	6,33	8,67	8
<i>Median</i>	10	6	9	8
Gegenüber Gesamtmittel	+ 1,64	- 0,99	+ 2,05	- 0,99

Multiples Myelom (n= 4)

Tabelle 5: Darstellung der Aplasiedauer und Zeitpunkt der hämatopoetischen Rekonstitution sowie Abweichung vom Gesamtmittel (siehe Tab. 2) bei Patienten mit Multiplem Myelom

	Leukopenie ab Tag ¹	Dauer der Leukopenie	Retransfusion am Tag ¹	Hämatopoetische Rekonstitution (L> 1 Gpt/l) am Tag ²
	¹) Beginn der Therapie = Tag 1			²) nach Retransfusion
Mittelwert	7	8,25	5,75	9,5
<i>Median</i>	7	8,5	5,5	9,5
Gegenüber Gesamtmittel	- 1,36	+ 0,93	- 0,87	+ 0,51

Keimzell-Tumore (n= 8)

Tabelle 6: Darstellung der Aplasiedauer und Zeitpunkt der hämatopoetischen Rekonstitution sowie Abweichung vom Gesamtmittel (siehe Tab. 2) bei Patienten mit einem Keimzell-Tumor

	Leukopenie ab Tag ¹	Dauer der Leukopenie	Retransfusion am Tag ¹	Hämatopoetische Rekonstitution (L> 1 Gpt/l) am Tag ²
	¹) Beginn der Therapie = Tag 1			²) nach Retransfusion
Mittelwert	9,27	6,53	6,87	9
<i>Median</i>	9	6	7	9
Gegenüber Gesamtmittel	+ 0,91	- 0,79	+ 0,25	+ 0,01

Mamma-Carcinom (n= 6)

Tabelle 7: Darstellung der Aplasiedauer und Zeitpunkt der hämatopoetischen Rekonstitution sowie Abweichung vom Gesamtmittel (siehe Tab. 2) bei Patienten mit einem Mamma-Carcinom

	Leukopenie ab Tag ¹	Dauer der Leukopenie	Retransfusion am Tag ¹	Hämatopoetische Rekonstitution (L> 1 Gpt/l) am Tag ²
	¹) Beginn der Therapie = Tag 1			²) nach Retransfusion
Mittelwert	8,6	7,2	6,6	9,2
<i>Median</i>	8,5	6,5	6,5	9
Gegenüber Gesamtmittel	+ 0,24	- 0,12	- 0,02	+ 0,21

Sarkome (n= 6)

Tabelle 8: Darstellung der Aplasiedauer und Zeitpunkt der hämatopoetischen Rekonstitution sowie Abweichung vom Gesamtmittel (sowie Tab. 2) bei Patienten mit einem Sarkom

	Leukopenie ab Tag ¹	Dauer der Leukopenie	Retransfusion am Tag ¹	Hämatopoetische Rekonstitution (L> 1 Gpt/l) am Tag ²
	¹) Beginn der Therapie = Tag 1			²) nach Retransfusion
Mittelwert	7	7,58	6,17	8,42
<i>Median</i>	7	8,5	6	9
Gegenüber Gesamtmittel	- 1,36	+ 0,26	- 0,45	- 0,57

Gynäkologische Tumoren (n= 5)

Tabelle 9: Darstellung der Aplasiedauer und Zeitpunkt der hämatopoetischen Rekonstitution sowie Abweichung vom Gesamtmittel (siehe Tab. 2) bei Patientinnen mit einem Zervix- oder Ovarial-Carcinom

	Leukopenie ab Tag ¹	Dauer der Leukopenie	Retransfusion am Tag ¹	Hämatopoetische Rekonstitution (L> 1 Gpt/l) am Tag ²
	¹) Beginn der Therapie = Tag 1			²) nach Retransfusion
Mittelwert	8,29	6,29	5,75	8,88
<i>Median</i>	8	6	5,5	9
Gegenüber Gesamtmittel	- 0,07	- 1,03	- 0,87	- 0,11

Abdominal- bzw. Chorion-Carcinom (jeweils n= 1)

Tabelle 10: Darstellung der Aplasiedauer und Zeitpunkt der hämatopoetischen Rekonstitution sowie Abweichung vom Gesamtmittel (siehe Tab. 2) bei Patienten mit einem Abdominal- bzw. Chorion-Carcinom

	Leukopenie ab Tag ¹	Dauer der Leukopenie	Retransfusion am Tag ¹	Hämatopoetische Rekonstitution (L> 1 Gpt/l) am Tag ²
	¹) Beginn der Therapie = Tag 1			²) nach Retransfusion
Mittelwert	8,5	7,5	6,33	10
<i>Median</i>	8,5	7,5	7	10
Gegenüber Gesamtmittel	+ 0,14	+ 0,18	- 0,29	+ 1,01

4.2. Ergebnisse der Mobilisierung und Apherese der hämatopoetischen Stammzellen sowie Transfusionsbedarf

In diese Auswertung fließen die Daten der Therapie von 117 Patienten zwischen 2001 und 2004 ein, damit verbunden die Daten von 156 Mobilisierungszyklen und 299 Apheresen zur Gewinnung der hämatopoetischen Stammzellen sowie von 150 bereits erfolgten Retransfusionen.

4.2.1 Mobilisierung

Die Mobilisierung der hämatopoetischen Stammzellen nach Depression des Knochenmarks durch Induktions-Chemotherapie, die entsprechend der Therapieprotokolle der einzelnen Erkrankungen durchgeführt wird, erfolgte durch die Applikation eines rekombinanten Wachstumsfaktor, dem Granulozyten-Kolonie stimulierenden Faktor (G-CSF), Filgrastim (Neupogen[®]), welches ab dem ersten Tag nach Ende der Chemotherapie über im Mittel 8,1 Tage verabreicht wurde.

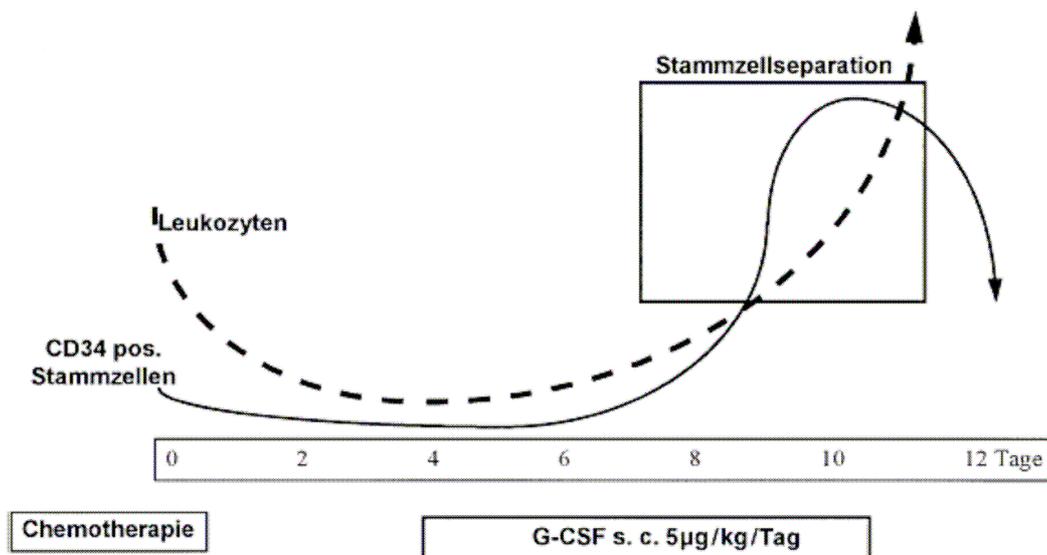


Abb. 3: Schematischer Verlauf einer Mobilisation autologer peripherer Blutstammzellen [28]

Ergebnisse der Mobilisierungen

Tabelle 11: Darstellung der Durchschnitts- und Grenzwerte aller Mobilisierungszyklen am Tag der ersten Apherese

	Leukozyten (Gpt/l)	CD 34+ Zellen (x 10 ⁴ /ml)
Mittelwert	25,4	9,6
Median	23,6	3,7
Min	2	0,34
Max	87,6	151,9

Unterschieden nach Erkrankung

Tabelle 12: Darstellung der unterschiedlichen Mobilisierungsergebnisse (Mittelwerte) bei den verschiedenen Erkrankungen am Tag der ersten Apherese

	Leukozyten (Gpt/l)	CD 34+ Zellen (x 10 ⁴ /ml)
NHL	24,06	9,50
Mb. Hodgkin	38,27	5,89
Multiples Myelom	24,24	13,26
Keimzelltumore	21,37	11,14
Sarkome	29,33	7,13
Schilddrüsen-Karzinom	40,24	1,57
Thymus-Ca.	24,88	5,37
AML	30,46	1,86
ALL	15,28	7,34

Auffällig die für eine Apherese unzureichenden Mobilisierungen bei intensiv vorbehandelten Patienten mit Schilddrüsenkarzinom und Akuter Myeloischer Leukämie (< 2 x 10⁴/ml).

Unterschieden nach Alter

Tabelle 13: Darstellung der unterschiedlichen Mobilisierungsergebnisse (Mittelwerte) bei den verschiedenen Altersgruppen am Tag der ersten Apherese

Altersgruppe	... im Mittel	Mobilisierungszyklen	Leukozyten (Gpt/l)	CD 34 (x 10 ⁴ /ml)
18 – 25	22	21	19,9	11,64
26 – 45	38	58	23,5	14,9
46 – 60	52	55	20,6	9,52
61 – 70	65	20	26,2	5,23
> 70	73	2	40	54

Die beiden Patienten mit Multiplem Myelom im Alter von 71 und 74 Jahren zeigen eine überdurchschnittlich gute Mobilisierung, diese Werte sind aber aufgrund der geringen Patientenzahl nicht repräsentativ.

4.2.2 Apherese

Tabelle 14: Darstellung der Durchschnitts- und Grenzwerte des Zellgehaltes aller gewonnenen Präparate sowie des Anteils an Präparaten mit laut Richtlinie [27] gefordertem Zellgehalt für eine Retransfusion

	CD 34+ Zellen/ Apherese (x 10 ⁶)	CD 34+ Zellen/ Apherese (x 10 ⁶ /kg KG)	Anteil von Apherisaten ≥ 2 x 10 ⁶ /kg KG
Mittelwert	468,86	6,23	61,3%
Median	206,34	2,73	
Minimum	9,73	0,13	
Maximum	5578,05	68,08	

Unterschieden nach Erkrankung

Tabelle 15: Darstellung der unterschiedlichen mittleren Werte des Zellgehaltes der gewonnenen Präparate bei den verschiedenen Erkrankungen sowie des Anteils an Präparaten mit laut Richtlinie [27] gefordertem Zellgehalt für eine Retransfusion

	Anzahl Patienten	Anzahl Apheresen	CD 34+ Zellen/ Präparat (x 10 ⁶)	CD 34+ Zellen/ Präparat (x 10 ⁶ /kg KG)	Anteil von Präparaten ≥ 2 x 10 ⁶ /kg KG
NHL	24	60	412,9	5,64	60%
Mb. Hodgkin	5	14	259,6	3,56	57,1%
Multiples Myelom	26	57	638,6	8,14	67,2%
Keimzelltumore	32	92	621,5	7,80	70,8%
Sarkome	17	40	415,5	5,09	55,3%
Schilddrüsen-Ca.	3	9	40,8	0,59	0%
Thymus-Ca.	2	5	275,3	3,48	80%
AML	5	17	113,3	1,79	23,5%
ALL	3	5	371,4	5,39	100%

Unterschieden nach Alter

Tabelle 16: Darstellung der unterschiedlichen mittleren Werte des Zellgehaltes der gewonnenen Präparate bei den verschiedenen Altersgruppen

Altersgruppe	... im Mittel	Apheresen	CD 34+ Zellen/ Präparat (x 10 ⁶)	CD 34+ Zellen/ Präparat (x 10 ⁶ /kg KG)
18 –25	22	37	689,53	8,67
26 – 45	38	104	596,11	7,6
46 – 60	52	117	371,35	4,75
61 – 70	65	39	214,49	2,91
> 70	73	2	2517	39

Abhängigkeit des Aphereseertrages vom Ausgangswert

Voraussetzung für die Durchführung einer Apherese war eine Konzentration von mindestens 1×10^4 CD 34-positiver Zellen im Milliliter peripheren Blut. Um die Gültigkeit dieser Vorgabe zu überprüfen, werden die Daten auf verschiedene, niedrige Bereiche gefiltert. Dem entsprechend werden alle Apheresen mit einem Ausgangswert von $< 2 \times 10^4$ CD 34-positiver Zellen je ml denen mit $2-3 \times 10^4$ sowie mit $3-4 \times 10^4$ CD 34-positiver Zellen je ml gegenüber gestellt.

Tabelle 17: Abhängigkeit des Aphereseertrages vom Ausgangswert CD 34-pos. Zellen im Milliliter peripheren Blutes des Patienten

Ausgangswert	Ausgangswert im Mittel (In Klammern:Median)	Mittlerer Ertrag ($\times 10^6$) (Median)	Mittlerer Ertrag ($\times 10^6/\text{kg KG}$) (Median)	Anteil von Präparaten $\geq 2 \times 10^6/\text{kg KG}$
< 2	1,32 (1,3)	73,83 (66,0)	0,98 (0,9)	4,7 %
2 – 3	2,48 (2,42)	138,46 (141,51)	1,77 (1,85)	35 %
3 – 4	3,46 (3,5)	214,61 (199,54)	2,79 (2,51)	78,6 %

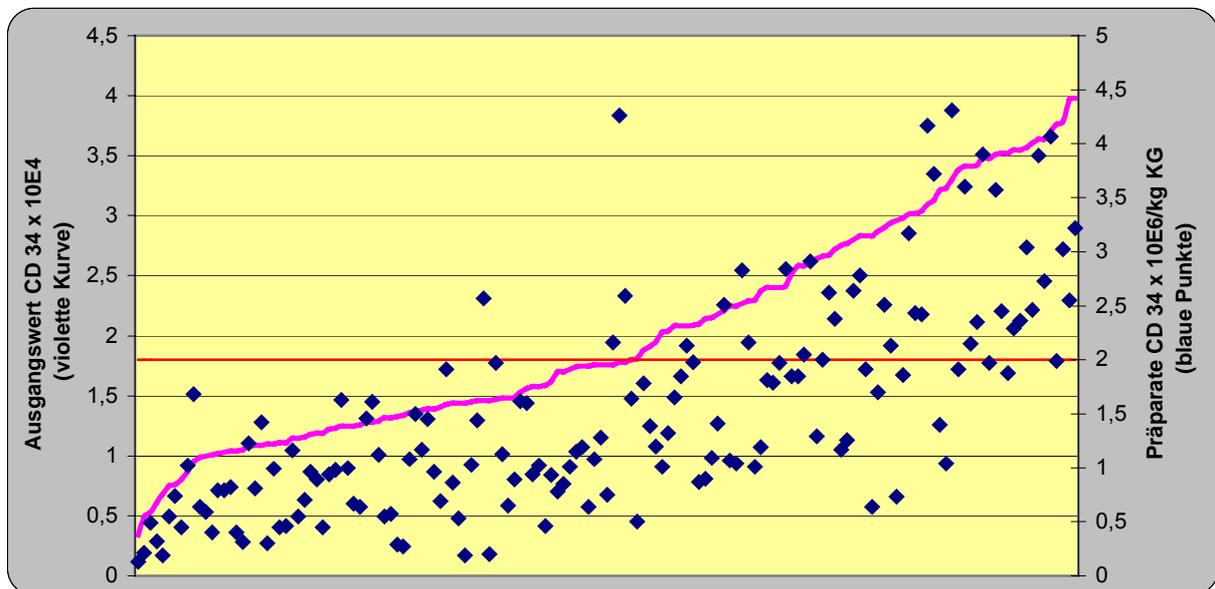


Abbildung 4: Schematische Darstellung der Abhängigkeit des Aphereseertrages (blaue Punkte) vom Ausgangswert CD 34-pos. Zellen im Milliliter peripheren Blutes des Patienten (violette Kurve). Die rote Linie stellt den laut Richtlinie [27] geforderten Zellgehalt für eine Retransfusion dar.

4.2.3 Vitalität der hämatopoetischen Stammzellen

Die Vitalität aller Präparate wurde unmittelbar nach dem Einfrierprozess durch Auftauen eines Referenzröhrchens untersucht.

Tabelle 18: Darstellung der unterschiedlichen mittleren Werte des Zellgehaltes und der mittleren Vitalität der hämatopoetischen Stammzellen sowie deren Schwankungsbereich bei den verschiedenen Erkrankungen

Erkrankung	Mittlerer Gehalt CD 34+ Zellen/ Präparat (x 10 ⁶)	Mittlere Vitalität	Range
NHL	412,9	85,7%	70,0% - 97,1%
Mb. Hodgkin	259,6	86,0%	60,3% - 94,2%
Multiples Myelom	638,6	86,5%	57,6% - 98,3%
Keimzelltumore	621,5	84,7%	66,1% - 97,3%
Sarkome	415,5	87,2%	73,5% - 96,2%
Schilddrüsen- Karzinom	40,8	88,9%	81,3% - 94,5%
Thymus-Ca.	275,3	89,5%	83,5% - 92,7%
AML	113,3	86,7%	68,7% - 95,5%
ALL	371,4	89,2%	82,1% - 91,9%

Tabelle 19: Darstellung der unterschiedlichen mittleren Vitalität der hämatopoetischen Stammzellen bei den verschiedenen Altersgruppen

Altersgruppe	Alter im Mittel	Anzahl Apheresen	Vitalität
18 – 25	22	37	87,5%
26 – 45	38	104	85,6%
46 – 60	52	117	86,1%
61 – 70	65	39	85,8%
> 70	73	2	79,4%

Die Annahme einer geringeren Vitalität der Stammzellen nach Einfrier- und Auftauprozess bei älteren Patienten muss nach den vorliegenden Daten verneint werden. Die geringfügig niedrigere Vitalität der Stammzellen der ältesten Patienten der Untersuchung lässt sich eher mit ungünstigeren Bedingungen aufgrund der hohen Zahl an Leukozyten und CD 34-positiven Zellen in den beiden Apherisaten begründen.

4.2.4 Transfusionsbedarf

Betrachtet wurden der Bedarf an Erythrozyten- sowie Thrombozytenkonzentraten

1. während der Mobilisierungsphase (= während/ nach Induktions-Chemotherapie) über 10 Tage bis zur ersten Apherese,
2. unmittelbar nach Apherese sowie
3. bis 14 Tage nach der Retransfusion der Stammzellen.

Als Kriterien für einen Transfusionsbedarf gelten für eine Erythrozytentransfusion ein Hämoglobinwert von < 6 mmol/l sowie für eine Thrombozytentransfusion ein Wert < 20 Gpt/l bzw. akute Blutungszeichen (Petechien, Nasenbluten o.ä.).

1. Auswertung des Transfusionsbedarfs während der Mobilisierung bzw. in Vorbereitung der Apherese/n

Tabelle 20: Übersicht über die Anzahl der applizierten Blutpräparate während der Mobilisierung bzw. vor Apherese

Erythrozytenkonzentrate			Thrombozytenkonzentrate		
Applizierte Präparate	Fälle	Anteil*	Applizierte Präparate	Fälle	Anteil*
1-2 EK	48	31,6%	1 TK	19	12,5%
3-4 EK	21	13,8%	2 TK	21	13,8%
6 EK (max.)	3	2,0%	3 TK	9	5,9%
			4 TK	8	5,3%
			5 TK	2	1,3%
			6 TK (max.)	1	0,7%
Gesamt	72	47,4%		60	39,5%
*) Anteil von 156 Mobilisierungszyklen					

2. Auswertung des Transfusionsbedarfs während bzw. nach Apherese

Tabelle 21: Übersicht über die Anzahl der applizierten Blutpräparate während bzw. nach der Apherese

Applizierte Präparate	Fälle	Anteil*	Applizierte Präparate	Fälle	Anteil*
1-2 EK	66	22,1%	1 TK	31	10,4%
4 EK (max.)	2	0,7%	2 TK (max.)	3	1,0%
Gesamt	68	22,7%		34	11,4%
pro Zyklus		43,6%			21,8%

*) Anteil von 299 Apheresen bzw. 156 Apheresezyklen

3. Auswertung des Transfusionsbedarfs nach Retransfusion der Stammzellen

Tabelle 22: Übersicht über die Anzahl der applizierten Blutpräparate nach der Retransfusion der hämatopoetischen Stammzellen

Applizierte Präparate	Fälle	Anteil*	Applizierte Präparate	Fälle	Anteil*
1-2 EK	52	34,7%	1 TK	24	16 %
3-4 EK	57	38,0 %	2 TK	50	33,3 %
5-6 EK	22	14,7%	3 TK	38	25,3 %
> 6 EK	6	4,0 %	4 TK	16	10,7 %
			5 TK	11	7,3 %
			>5 TK	9	6,0 %
Max.: 16 EK			Max.: 17 TK		
Gesamt	137	91,3%		148	98,7%

*) Anteil von 150 Retransfusionen

Tabelle 23: Übersicht über die Anzahl der applizierten Blutpräparate nach der Retransfusion der hämatopoetischen Stammzellen in Abhängigkeit von der Dosis der retransfundierten Stammzellen

Dosis retransfundierter Stammzellen (x 10 ⁶ / kg KG)	Transfundierte EK (Mittelwerte)	Transfundierte TK (Mittelwerte)
< 2	4,0	4,1
2 bis < 4	3,4	2,9
4 bis < 6	3,8	2,9
6 bis < 10	1,6	2,8
> 10	3,1	1,3

Transfusionsbedarf, unterschieden nach Erkrankungen

In den folgenden Übersichten wird der jeweilige Transfusionbedarf getrennt nach Erkrankungen sowie darin nach jeweiliger Therapiephase unterschieden.

Non-Hodgkin-Lymphom (24 Patienten)

Tabelle 24: Transfusionsbedarf der Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom

	In Mobilisierung		Nach Apherese(zyklus)		Nach Retransfusion	
Anzahl	31		60 (31)		13	
	EK	TK	EK	TK	EK	TK
Zahl der Transfusionen	15	17	15	8	12	12
Mittelwert der Präparatezahl	1,42	1,52	0,53	0,13	3,39	3,77
Range	0-6	0-5	0-4	0-1	0-6	0-8
Anteil	48%	55%	25% (48%)	13% (26%)	92%	92%

Morbus Hodgkin (5 Patienten)

Tabelle 25: Transfusionsbedarf der Patienten mit Mb. Hodgkin

	In Mobilisierung		Nach Apherese(zyklus)		Nach Retransfusion	
Anzahl	7		14 (7)		2	
	EK	TK	EK	TK	EK	TK
Zahl der Transfusionen	4	4	5	1	2	2
Mittelwert der Präparatezahl	1,7	0,9	0,7	0,1	4,0	4,5
Range	0-4	0-2	0-2	0-1	4	3 und 6
Anteil	57%	57%	36% (71%)	7% (14%)	100%	100%

Multiples Myelom (26 Patienten)

Tabelle 26: Transfusionsbedarf der Patienten mit Multiplem Myelom

	In Mobilisierung		Nach Apherese(zyklus)		Nach Retransfusion	
Anzahl	31		57 (31)		36	
	EK	TK	EK	TK	EK	TK
Zahl der Transfusionen	16	12	16	8	26	36
Mittelwert der Präparatezahl	1,35	0,84	0,55	0,16	1,83	2,58
Range	0-4	0-6	0-2	0-2	0-4	1-9
Anteil	52%	39%	28% (52%)	14% (26%)	72%	100%

Keimzell-Tumore (32 Patienten)

Tabelle 27: Transfusionsbedarf der Patienten mit Keimzell-Tumor

	In Mobilisierung		Nach Apherese(zyklus)		Nach Retransfusion	
Anzahl	47		92 (47)		76	
	EK	TK	EK	TK	EK	TK
Zahl der Transfusionen	17	11	15	10	74	75
Mittelwert der Präparatezahl	1,15	0,51	0,31	0,11	4,38	2,67
Range	0-6	0-4	0-2	0-2	0-16	0-13
Anteil	36%	23%	16% (32%)	11% (21%)	97%	99%

Sarkome (17 Patienten)

Tabelle 28: Transfusionsbedarf der Patienten mit Sarkom

	In Mobilisierung		Nach Apherese(zyklus)		Nach Retransfusion	
Anzahl	21		40 (21)		14	
	EK	TK	EK	TK	EK	TK
Zahl der Transfusionen	11	5	7	3	14	14
Mittelwert der Präparatezahl	1,24	0,52	0,35	0,08	2,57	2,93
Range	0-4	0-5	0-2	0-1	2-4	2-5
Anteil	52%	24%	18% (33%)	8% (14%)	100%	100%

Akute myeloische Leukämie (5 Patienten)

Tabelle 29: Transfusionsbedarf der Patienten mit akuter myeloischer Leukämie

	In Mobilisierung		Nach Apherese(zyklus)		Nach Retransfusion	
Anzahl	7		17 (7)		3	
	EK	TK	EK	TK	EK	TK
Zahl der Transfusionen	6	7	5	5	3	3
Mittelwert der Präparatezahl	2,0	2,0	0,63	0,38	4,33	8,0
Range	0-4	1-4	0-2	0-2	2;4;7	3;4;17
Anteil	86%	100%	29% (71%)	29% (71%)	100%	100%

Akute lymphatische Leukämie (3 Patienten)

Tabelle 30: Transfusionsbedarf der Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie

	In Mobilisierung		Nach Apherese(zyklus)		Nach Retransfusion	
Anzahl	3		5 (3)		0	
	EK	TK	EK	TK	EK	TK
Zahl der Transfusionen	3	3	3	0		
Mittelwert der Präparatezahl	2,0	2,33	1,6			
Range	2	2-3	0-4			
Anteil	100%	100%	60% (100%)	0%		

Thymus-Karzinom (2 Patienten):

Die Daten dieser zwei Patienten sind nicht repräsentativ. Es wurden nach jeweils einer Mobilisierung drei bzw. zwei Apheresen durchgeführt. Nach einer Apherese erfolgte die Transfusion von 2 Erythrozytenkonzentraten (20%).

Nach allen (100%) bereits erfolgten Retransfusionen (n=6) waren Transfusionen notwendig: 2-6 Erythrozytenkonzentrate (Mittel: 4,0) sowie 2-5 Thrombozytenkonzentrate (Mittel: 2,8).

Schilddrüsen-Karzinom (3 Patienten):

Auch die Auswertung der Daten dieser drei Patienten sind nicht repräsentativ. Nach 4 Mobilisierungen wurden insgesamt 9 Apheresen durchgeführt, keines der dabei gewonnenen Präparate hatte die laut Richtlinie erforderliche Zahl an CD 34-positiven Zellen, keines dieser Präparate wurde bislang retransfundiert.

Transfusionen waren weder in der Phase der Mobilisierung noch während oder nach der Apherese notwendig.

5. Diskussion

Seit Ende der achtziger Jahre werden Therapien maligner Erkrankungen unter Einsatz der autologen peripheren Blutstammzelltransplantation (PBSCT) in Studien durchgeführt. Die Primärtherapie des Multiplen Myeloms und die Rezidivtherapie maligner Lymphome unter Stammzellsupport sind inzwischen etabliert.

Weniger gesichert sind die myeloablativen Therapien verschiedener anderer maligner Erkrankungen unter Support autologer hämatopoetischer Stammzellen.

Die vorliegende Arbeit betrachtet retrospektiv die autologe Stammzellgewinnung und –rückübertragung, wobei vorallem auf den Effekt der hämatopoetischen Rekonstitution durch die autologen Stammzellen und nicht auf den Erfolg der Chemotherapie fokussiert wird. Letztere wurde und wird in prospektiv randomisierten hämatologischen bzw. onkologischen Studien untersucht. Zur Qualitätssicherung der Therapie soll also vielmehr untersucht werden, welche Patienten von welchen Therapieschemata unter Stammzellsupport profitieren.

5.1 Dauer der Knochenmarkaplasie nach Stammzellretransfusion

Im ersten Teil untersucht der Autor in einem kleineren Patientenkollektiv (n= 40) mit verschiedenen malignen Erkrankungen (siehe Tabelle 1) das Erfordernis der Stammzellretransfusion aufgrund der Dauer der aplastischen Phase. Dazu werden die Tage von Therapiebeginn bis zum Ende der aplastischen Phase bestimmt. Die Retransfusion der autologen Stammzellen erfolgte bei allen Patienten während des Leukozytenabfalls zu Beginn der Granulozytopenie.

Die Gesamtanzahl der Tage von Therapiebeginn bis Ende der Aplasiaphase liegt bei allen Patienten unter 17 Tagen (Abb. 2) mit geringen Unterschieden zwischen den verschiedenen Erkrankungen (Tabellen 4 bis 11).

So zeigen die Patienten mit NHL eine gegenüber dem Gesamtmittel länger dauernde Aplasiaphase. Retransfusion und hämatopoetische Rekonstitution erfolgten im Mittel einen Tag später. Somit schneiden diese Patienten im Vergleich der Gesamtanzahl der Tage (Therapiebeginn → hämatopoetische Rekonstitution) am schlechtesten (16,77 Tage) ab. Trotz früher Rückgabe der Stammzellen zeigen die Patienten mit einem Multiplen Myelom dagegen eine früh beginnende und länger anhaltende Aplasiaphase. Der Zeitpunkt der hämatopoetischen Rekonstitution liegt leicht über dem Gesamtmittel. Die frühe Retransfusion der Stammzellen bringt also keinen

Vorteil für diese Patienten im Sinne einer schnelleren Rekonstitution, sie haben die längste Aplasiephase im Vergleich.

Die Patienten mit Mb. Hodgkin zeigen spät eine Leukozytopenie, die nur relativ kurz anhält. Die Retransfusion, die erst spät (2 Tage über Gesamtmittel) erfolgte, wurde bald wirksam, das heißt die aplastische Phase wird schnell überwunden.

Die Therapie der Keimzell-Tumoren ist geprägt durch eine gegenüber dem Gesamtmittel später eintretende und kürzer anhaltende aplastische Phase. Zeitpunkt der Retransfusion und der hämatopoetischen Rekonstitution stimmen mit dem Gesamtmittel überein.

Die Auswertung der Zeiten bei den Patientinnen mit Mamma-Carcinom erbringt die größte Annäherung an das Gesamtmittel.

Die Leukozytopenie während der Therapie der Sarkome beginnt früher und dauert nur wenig länger als das Mittel über alle Therapien. Retransfusion und hämatopoetische Rekonstitution liegen noch einen halben Tag vor dem Mittel aller Therapien.

Während der Beginn der leukozytopenischen Phase in der Therapie der Carcinome von Ovar oder Zervix im Mittel liegt, ist deren Dauer um durchschnittlich einen Tag kürzer. Auch die hämatopoetische Rekonstitution nach der fast einen Tag früher erfolgten Retransfusion der Stammzellen liegt knapp unter dem Mittelwert über alle Patienten.

Im ersten Patientenkollektiv profitieren also vorallem die Patienten mit gynäkologischen Tumor sowie mit einem Sarkom von einer verkürzten Dauer des Therapieabschnitts (14,58 Tage) und einem daraus resultierend kürzeren stationären Aufenthalt. Einen großen Benefit erreicht der Stammzell-Support bei Patienten mit einem Keimzell-Tumor bzw. bei den Patienten mit Mb. Hodgkin, deren Gesamtdauer dieses Therapieabschnitts zwar am längsten, aber bei denen die gerade gefährliche leukopene Phase die kürzeste war.

5.2 Mobilisierung und Apherese der hämatopoetischen Stammzellen

Im zweiten Teil werden in einem größeren Patientenkollektiv (n=117) mit verschiedenen Erkrankungen (Tab.2) die Ergebnisse der Mobilisation der hämatopoetischen Stammzellen, deren apheretische Gewinnung sowie der Transfusionbedarf als Ausdruck der vorübergehenden hämatopoetischen Insuffizienz in verschiedenen Phasen der Therapie betrachtet und beurteilt.

Die Mobilisierung mittels Granulozyten-Kolonie stimulierendem Faktor (G-CSF) wird bei den Patienten mit einem deutlichen Anstieg der Leukozyten verbunden mit einer hohen Ausschüttung hämatopoetischer Stammzellen in das periphere Blut beantwortet. Die G-CSF-Dosis schwankte zwischen 5 und 15 µg/kg Körpergewicht des Patienten. Die Dosierung war variabel bezogen auf das Körpergewicht des Patienten, da in praxi die Verabreichung des Inhaltes einer oder zwei Fertigspritze/n (FS) erfolgte. In einigen Fällen wurde zu Beginn der Mobilisierung eine zunächst niedrigere Dosis (1 FS = ca. 5 µg/kg KG) appliziert, die bei Erreichen des Ausgangswertes für die Apherese ($\geq 1 \times 10^4$ CD 34-positive Zellen/ml) verdoppelt wurde. Bei Patienten, deren Aplasie unter der Dosis einer Fertigspritze (480 µg) stagnierte, wurde die Therapie ebenfalls durch Gabe einer weiteren Dosis (zweizeitig) forciert. Auf eine dosisbezogene Auswertung des Mobilisierungserfolgs wird an dieser Stelle zugunsten einer prospektiven Untersuchung bei definierter und vergleichbarer G-CSF-Dosis verzichtet.

Der mittlere Leukozytenwert, bei wenig vorbehandelten Patienten deutlich über 1 Gpt/l erwartet, liegt nach erfolgreicher Mobilisierung am ersten Apheresetag bei 25,2 Gpt/l. Entscheidend für einen ausreichenden Aphereseertrag ist dabei auch der in der FACS-Analyse in der gesamten Leukozytenpopulation gemessene prozentuale Anteil der CD 34-positiven Zellen als Nachweis der Stammzellen. So zeigt zum Beispiel bei einer Patientin (59 Jahre, Multiples Myelom) der zur ersten Apherese niedrigste Leukozytenwert mit 2 Gpt/l mit einem Anteil von 0,64 % einen Wert von $1,28 \times 10^4$ CD 34-positiven Zellen im Milliliter Blut und es wurde ein Präparat mit $1,61 \times 10^6$ CD 34-positiven Zellen/kg KG gewonnen, während bei einem anderen Patienten (47, Keimzell-Tumor) mit vergleichbarem Ausgangswert von $1,32 \times 10^4$ CD 34-positiven Zellen bei allerdings einem Leukozytenwert von 44,9 Gpt/l, was einem Anteil von nur 0,03 % entspricht, lediglich ein Präparat mit $0,55 \times 10^6$ CD 34-positiven Zellen/kg KG erzielt wurde.

Vorrangig für eine erfolgreiche Apherese ist allerdings der absolute Ausgangswert an CD 34-positiven Zellen im Milliliter Blut. Deshalb wird in der vorliegenden Arbeit auch untersucht, welcher Mindestwert durch die Mobilisation erreicht werden muss (Erläuterung dazu unter „Apherese“). Bei niedrigeren Ausgangswerten mussten mehrere Apheresen zum Erreichen einer ausreichenden Konzentration von CD 34-positiven Zellen im Apherisat für die nachfolgende Therapie durchgeführt werden.

Bezogen auf die unterschiedlichen Erkrankungen erweisen sich vor allem die Patienten mit einem Schilddrüsenkarzinom sowie die Patienten mit AML -aufgrund des Orts der Erkrankung erwartbar- als schlecht zu mobilisieren. Patienten mit Multiplen Myelomen und mit Keimzelltumoren dagegen lassen sich sehr gut mobilisieren. Bei 21 von 117 Patienten (18 %) war die Mobilisierung ausreichend, um mit einer Apherese die erforderliche Menge an hämatopoetischen Zellen für die supportive Therapie zu sammeln. Bei 12 Patienten (10 %) wurde eine zweite Apherese durchgeführt, obwohl bei der ersten Apherese bereits eine ausreichende Zahl ($> 10 \times 10^6/\text{kg}$ Körpergewicht) gewonnen wurde. Diese zusätzliche Sammlung ist kritisch zu betrachten, da die Notwendigkeit für eine Back-up-Dosis heute eigentlich obsolet ist, weil die Herstellung in den Händen Geübter sehr sicher geworden ist.

Bei diesen wie allen anderen Patienten mit mehreren Apheresen wurde die Mobilisierung bis zum letzten Apheresetag weitergeführt. Mehr als 2 Mobilisierungszyklen waren bei 28 Patienten (24 %) für eine ausreichende apheretische Sammlung nötig.

Ein Altersvergleich zeigt eine gute Mobilisierung bei Patienten im jungen und mittleren Alter bis etwa 45 Jahre, darüber nahm der Mobilisierungserfolg leicht ab, war aber trotzdem noch ausreichend für erfolgreiche Apheresen. Dies lässt auf eine gute Knochenmarksfunktion auch im höheren Lebensalter schließen.

Die jeweils erste **Apherese** war in mehr als 60 % aller Fälle erfolgreich zur Gewinnung einer Retransfusionsdosis. In knapp 40 % aller Fälle mussten mehr als eine Apherese für eine Retransfusion durchgeführt werden. Es wurden aber auch mehrere Apheresen zur Gewinnung mehrerer Retransfusionsdosen für mehrere Therapiezyklen durchgeführt. Erkennbar ist auch eine Abhängigkeit zwischen Alter des Patienten und Konzentration CD 34-positiver Zellen im Apherisat: mit zunehmenden Alter nimmt die Konzentration im Apherisat ab. Davon abweichend

auch hier wieder die beiden Patienten mit Multiplem Myelom in der Altersgruppe über 70 Jahre mit überdurchschnittlich hohen Konzentrationen.

Bei der Auswertung der Apherisatkonzentrationen in Abhängigkeit vom Ausgangswert der CD 34-positiven Zellen zeigt sich, dass bei einem Ausgangswert von unter 2×10^4 CD 34-positiver Zellen je Milliliter peripheren Blut eine den Transplantationsrichtlinien [27] entsprechende Mindestdosis von 2×10^6 CD 34-positiver Zellen je Kilogramm Körpergewicht des Patienten für eine erfolgreiche Retransfusion in nur 4,8 % der Fälle erreicht wird. Wie zu erwarten ist, werden mit höheren Ausgangswerten auch bessere Apherisate erreicht. Wie in Tabelle 17 und in der graphischen Darstellung in Abbildung 4 ersichtlich, ist erst ab einem Ausgangswert (violette Kurve) von etwa $2,5 \times 10^4$ CD 34-positiver Zellen im peripheren Blut des Patienten ein Aphereseertrag (blaue Punkte) über der Vorgabe der Transplantationsrichtlinien (rote Linie) erwartbar und ab einem Wert von 3×10^4 CD 34-positiver Zellen wahrscheinlich. Diese Erkenntnis, die auch bereits von anderen Autoren beschrieben wurde [29,30,31] ist nicht nur aus ökonomischen Gesichtspunkten wichtig, sondern auch hinsichtlich einer geringeren zusätzlichen Belastung für die Patienten: einerseits die Belastung durch die zusätzlichen Apheresen, andererseits die Belastung durch mehrere Stammzell-Präparate während der Retransfusion, die alle unabhängig vom Zellgehalt die Standarddosis des toxischen DMSO als Kryoprotektivum enthalten.

Die Untersuchung der durch Apherese erzielten Präparate bei den verschiedenen Erkrankungen (Tabelle 16) widerspiegelt das Ergebnis aus Tabelle 14. Die Patienten mit NHL, Mb. Hodgkin, Multiplen Myelom, Keimzelltumoren und Sarkomen erreichten im Mittel bei 2 von 3 Apheresen die in den Transplantationsrichtlinien geforderten 2×10^6 CD 34-positiven Zellen/kg Körpergewicht im Stammzellkonzentrat. Die sehr guten Präparate der Patienten mit ALL, die alle mehr als 2×10^6 CD 34-positiven Zellen/kg Körpergewicht im Stammzellkonzentrat erreicht haben, und der Patienten mit einem Thymus-Karzinom wie auch die schlechten Ergebnisse der Patienten mit akuter myeloischer Leukämie oder einem Schilddrüsenkarzinom sind aufgrund der geringen Fallzahlen nicht repräsentativ und sollten durch weitere Beobachtungen ergänzt werden.

5.3 Vitalität der gewonnenen Stammzellen im kryokonservierten Konzentrat

Bei der Untersuchung der Vitalität zeigen sich die Stammzellen im Mittel zu 86,0 % vital. Auch bezogen auf die verschiedenen Erkrankungen konnten keine beachtenswerten Unterschiede erkannt werden (Tabelle 18). Überraschend ergibt auch die Auswertung der Vitalität der Stammzellen bei den verschiedenen Altersgruppen keine Unterschiede. Die geringfügig niedrigere Vitalität der Stammzellen in der Gruppe der ältesten Patienten lässt sich eher mit ungünstigeren Bedingungen aufgrund der hier gesammelten hohen Zahl an Leukozyten und CD 34-positiven Zellen in den beiden Apherisaten begründen. Wenn auch die Konzentration der Apherisate mit zunehmendem Alter abnimmt, so gewährt die gleichbleibend hohe Vitalität der Stammzellen Therapien unter Stammzellsupport bis zu einem Lebensalter über 70 Jahre.

5.4 Zum Transfusionsbedarf

Der weiterhin untersuchte Transfusionsbedarf für Erythrozyten und Thrombozyten widerspiegelt die Nebenwirkung zunächst der Induktionschemotherapie, der Mobilisierungsphase, die Auswirkungen der Apherese/n und dann auch der Hochdosis-Chemotherapie mit nachfolgender Retransfusion der Stammzellen.

In den 156 Mobilisierungszyklen wurden in 72 Fällen Erythrozytenkonzentrate und in 60 Fällen Thrombozytenkonzentrate transfundiert. Somit ist in fast der Hälfte der Fälle (46,2%) die Transfusion von Erythrozyten nötig und in 38,5% eine Thrombozytengabe.

Betrachtet man nun den Zeitraum unmittelbar (bis 24 Stunden) nach der Apherese, so scheint der Anteil bezogen auf alle (299) Apheresen mit 68 EK-Transfusionen (22,7%) bzw. 34 TK-Transfusionen (11,4%) zunächst gering. Bedenkt man aber, dass eine Transfusion meist im Zusammenhang mit bzw. nach Abschluss eines Apheresezyklus, also nach mehreren Apheresen an aufeinanderfolgenden Tagen erfolgte, steigt der Anteil auf etwa das Doppelte (für EK: 43,6%, für TK: 21,8%). Die gegenüber dem Mobilisierungszyklus geringere Zahl an Präparaten begründet sich im kürzeren Betrachtungszeitraum (10 Tage vs. maximal 4 Tage).

Erwartbar höher fällt der Transfusionsbedarf während und nach der Retransfusion der autologen Stammzellen infolge der erkrankungs- und/oder therapiebedingten aplastischen Phase aus. Während der betrachteten Retransfusionen (n=150) wurden in 137 Fällen (91,3%) Erythrozytenkonzentrate und in 148 Fällen (98,7%)

Thrombozytenkonzentrate verabreicht. Es stellt sich die Frage, ob die Dosis der retransfundierten Stammzellen einen Einfluss auf die Höhe des Transfusionsbedarfs hat (Tab. 23). Hier zeigt sich nur bei der Transfusion von Thrombozytenpräparaten ein abnehmende Zahl mit steigender Retransfusionsdosis, während der Bedarf an Erythrozytenkonzentraten keine Korrelation zeigte. Allerdings wurden in diese Betrachtung keine, den Transfusionsbedarf beeinflussende Komplikationen wie Blutungen, Infektionen, febrile Körpertemperatur etc. mit einbezogen.

Bei der Betrachtung des Transfusionsbedarfs bei den verschiedenen Erkrankungen zeigt sich ein relativ homogenes Muster. Mit Ausnahme der Patienten mit Leukämie, die bereits in der Mobilisierungsphase fast zu 100 % transfusionsbedürftig waren, war nur gut die Hälfte der Patienten mit anderen Erkrankungen in dieser Phase transfusionsbedürftig. Ein Transfusionsbedarf für Erythrozyten als Folge der Apherese zeigt sich vor allem für die Patienten mit Mb. Hodgkin, mit AML und ALL, etwas seltener auch für die Patienten mit NHL und Multiplem Myelom. Nach der Hochdosis-Chemotherapie und Retransfusion der autologen Stammzellen wurde bei nahezu allen Patienten sowohl eine Transfusion von Erythrozyten wie auch von Thrombozyten notwendig.

6. Zusammenfassung

Die autologe periphere Blutstammzelltransplantation (PBSCT) stellt einen notwendigen Bestandteil von Hochdosis-Chemotherapieprotokollen verschiedener maligner onkologischer Erkrankungen dar. In der vorliegenden Arbeit wird dieser Support nach Chemotherapie von Patienten am Universitätsklinikum Halle in den Jahren 1996 bis 2004 als Maßnahme zur Qualitätssicherung untersucht.

Alle in die Untersuchung einbezogenen Patienten profitieren von der Retransfusion der autologen Stammzellen, aber Unterschiede ergeben sich bei den verschiedenen Erkrankungen bereits während der Mobilisierung der Stammzellen aus dem Knochenmark mittels Granulozyten-Kolonie stimulierendem Faktor (G-CSF) sowie in den Präparatkonzentrationen der zur Gewinnung der autologen Stammzellen erfolgten Leukapherese.

Ebenso unterschiedlich ist der Zeitpunkt des Überwindens der Aplasie nach Retransfusion sowie beim zusätzlichen Bedarf von therapiebegleitenden Transfusionen in Form von Erythrozyten- oder Thrombozytensubstitutionen.

Bei der Mobilisation der peripheren Blutstammzellen nach erfolgter Induktions-Chemotherapie zeichnet sich ein Vorteil für Patienten mit Multiplem Myelom, NHL und Keimzell-Tumoren ab, während Patienten mit AML und mit einem Schilddrüsen-Karzinom eine meist unzureichende Zellzahl erreichten. Altersabhängig lassen sich hier keine signifikanten Unterschiede erkennen, selbst Patienten im Alter von über 70 Jahren zeigen noch gute Mobilisierungsergebnisse. Auch bei der nachfolgenden Gewinnung der Stammzellen durch Hämapherese unterscheiden sich die Ergebnisse nur geringfügig nach dem Alter der Patienten, jedoch deutlich nach der Erkrankung insofern, dass bei Patienten mit AML und mit einem Schilddrüsen-Karzinom nach unzureichender Mobilisierung auch nur Präparate mit ungenügender Zellzahl hergestellt werden konnten. Als wichtige Erkenntnis wird aus den vorliegenden Daten ein notwendiger Ausgangswert für eine erfolgreiche Apherese von mindestens $2,5 \times 10^4$ CD 34-positiven Zellen im Milliliter Blut abgeleitet. Niedrigere Ausgangswerte stellen zwar keinen Hinderungsgrund für die Apherese dar, aber eine zusätzliche Belastung für den Patienten. Keine signifikanten Unterschiede zeigen sich in der Vitalität der Stammzellen in den Präparaten.

Während der betrachteten Therapiephasen zeigt sich ein Bedarf an Erythrozyten- und Thrombozytentransfusionen in der Mobilisierung und als Folge der Apherese sowie ein von der Zahl der retransfundierten Stammzellen unabhängiger hoher

Bedarf (nahezu 100 %) nach Hochdosis-Therapie in der aplastischen Phase bis zur hämatopoetischen Rekonstitution, die bei Myelom- und bei NHL-Patienten durchschnittlich länger dauerte. Unterschieden nach den einzelnen Erkrankungen erweisen sich vor allem Leukämie-Patienten als transfusionsbedürftig in allen drei Phasen der Therapie.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass eine gezielte Auswahl von Patienten nach Diagnose, nach hämatopoetischer Potenz des Knochenmarks und des richtigen Zeitpunkts sowie eine gute Organisation und Kooperation der beteiligten Einrichtungen (Hämatologie/Onkologie und Transfusionsmedizin) die wichtigen Grundpfeiler zur Qualitätssicherung dieser Therapieprotokolle darstellen.

7. Literaturverzeichnis

- [1] Cassens U, Jackisch C, Garritsen HS, Schneider HP, Sibrowski W: Peripheral blood stem cell transplantation as an interdisciplinary challenge - theory and practice. *Zentralbl Gynakol* 1998, 120: 367-372
- [2] Armitage JO: Bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1994, 330: 827-838
- [3] Bach FH, Albertini RJ, Joo P, Anderson JL, Bortin MM: Bone marrow transplantation in a patient with Wiskott Aldrich syndrome. *Lancet* 1968, II: 1364-1366
- [4] Thomas ED: Does bone marrow transplantation confer a normal life span? *N Engl J Med* 1999, 341: 50-51
- [5] Thomas ED, Storb R: The development of the scientific foundation of hematopoietic cell transplantation based on animal and human studies. In: Thomas ED, Forman SJ, Blume KG (Eds): *Hematopoietic Cell Transplantation*, 2nd ed., Blackwell Science, Oxford 1999, S1-S11
- [6] Fischer A: Thirty years of bone marrow transplantation for severe combined immunodeficiency. *N Engl J Med* 1999, 340: 559-561
- [7] Gratwohl A, Schmid O, Baldomero H, Horisberger B, Urbano-Ispizua A: Haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in Europe 2002. Changes in indication and impact of team density. A report of the EBMT activity survey. *Bone Marrow Transplant* 2004, 34: 855-875
- [8] Lennard AL, Jackson GH: Science, medicine, and the future: Stem cell transplantation. *Brit Med J* 2000, 321: 433-437
- [9] Lowenberg B, Downing JR, Burnett A: Acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1999, 341: 1051-1062
- [10] Silver RT, Woolf SH, Hehlmann R, Appelbaum FR, Anderson J, Bennett C, Goldman JM, Guilhot F, Kantarjian HM, Lichtin AE, Talpaz M, Tura S: An evidence-based analysis of the effect of busulfan, hydroxyurea, interferon und allogeneic bone marrow transplantation in treating chronic phase of chronic myeloid leukemia developed for the American Society of Hematology. *Blood* 1999, 94: 1517-1536
- [11] Noel DR, Witherspoon RP, Storb R, Atkinson K, Doney K, Mickelson EM, Ochs HD, Warren RP, Weiden PL, Thomas ED: Does graft-versus-host disease influence the tempo of immunologic recovery after allogeneic human marrow transplantation? An observation on 56 long-term survivors. *Blood* 1978, 51: 1087-1105
- [12] Harada M, Teshima T, Fujisaki T, Mizuno S, Miyamoto T, Takamatsu Y, Kubota A, Ohno Y, Kuroiwa M, Takenaka K, Eto T, Akashi K, Gondo H, Okamura T, Inaba S, Niho Y: Granulocyte colony-stimulating factor-induced mobilization of peripheral blood stem cells for autologous and allogeneic transplantation. *Cancer Chemother Pharmacol* 1996, 38 Issue 7: 115-119
- [13] Beyer J, Schwella N, Zingsem J, Strohscheer I, Schwaner I, Oettle H, Serke S, Huhn D, Stieger W: Hematopoietic rescue after high-dose chemotherapy using autologous peripheral-blood progenitor cells or bone marrow : a randomized comparison. *J Clin Oncol* 1995, 13: 1328-1335
- [14] Bruserud Ø, Tjønnfjord G, Gjertsen BT, Foss B, Ernst P: New strategies in the treatment of acute myelogenous leukemia: Mobilization and transplantation of autologous peripheral blood stem cells in adult patients. *Stem Cells* 2000, 18: 343-351
- [15] Beelen DW, Ottinger HD, Elmaagacli AH, Scheulen B, Basu O, Kremens B, Havers W, Grosse-Wilde H, Schaefer UW: Transplantation of filgrastim-mobilized peripheral blood stem cells from HLA-identical sibling or alternative family donors in patients with hematologic malignancies: a prospective comparison on clinical outcome, immune reconstitution and hematopoietic chimerism. *Blood* 1997, 90: 4725-4735

- [16] To LB, Haylock DN, Simmons PJ, Juttner CA: The biology and clinical uses of blood stem cells. *Blood* 1997, 89: 2233-2258
- [17] Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation: Indikationskatalog. DAG-KBT e.V. 2004
- [18] Engert A, Höffken K, Freund M, Diehl V: Hämatologie und internistische Onkologie. *Internist* 1999, 40: 356-368
- [19] Holmberg LA, Stewart FM: Hematopoietic stem cell transplantation for non-Hodgkin's lymphoma. *Oncology* 2003, 17: 627-640
- [20] Pavone V, Gaudio F, Guarini A, Perrone T, Zonno A, Curci P, Liso V: Mobilization of peripheral blood stem cells with high-dose cyclophosphamide or the DHAP regimen plus G-CSF in non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2002, 29:285-290
- [21] Trenscher R, Ottinger HD, Elmaagacli A, Peceny R, Schaefer UW: Blutstammzelltransplantation. Stand und neue Trends. *Onkologe* 2001, 7: 1283-1295
- [22] Bruserud Ø, Foss B, Foss Abrahamsen J, Gjertsen BT, Ernst P: Autologous stem cell transplantation as post-remission therapy in adult acute myelogenous leukemia: Does platelet contamination of peripheral blood mobilized stem cell grafts influence the risk of leukemia relapse? *J Hematother Stem Cell Res* 2000, 9: 433-443
- [23] Döhmen G, Reis HE: Stammzellen, Forschung im Überblick. *Dtsch Arztebl* 2002, 99: A-2680-2685
- [24] Schöler HR: Das Potenzial von Stammzellen. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 2004, 47: 565-577
- [25] McKay R: Stem cells, hype and hope, *Nature* 2000, 406: 361-364
- [26] Link H: Die Transplantation hämatopoetischer Stammzellen. *Onkologe* 1997, 3 Suppl 1: 1-11
- [27] Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer: Richtlinien zur Transplantation peripherer Blutstammzellen. *Dtsch Arztebl* 1997, 94: A1584-1591
- [28] Wörmann B: Hochdosistherapie mit Stammzelltransplantation. *Internist* 1998, 39: 1115-1122
- [29] Seggewiss R, Buss EC, Herrmann D, Goldschmidt H, Ho AD, Fruehauf S: Kinetics of peripheral blood stem cell mobilization following G-CSF-supported chemotherapy. *Stem Cells* 2003, 21: 568-574
- [30] Demirer T, Buckner CD, Bensinger WI: Optimization of peripheral blood stem cell mobilization. *Stem Cells* 1996, 14: 106-116
- [31] Perez-Simon JA, Caballero MD, Corral M, Nieto MJ, Orfao A, Vazquez L, Amigo ML, Berges C, Gonzalez M, Del Canizo C, San Miguel JF: Minimal number of circulating CD34+ cells to ensure successful leukapheresis and engraftment in autologous peripheral blood progenitor cell transplantation. *Transfusion* 1998, 38: 385-391

Thesen

- (1) Die vorliegende Arbeit widerspiegelt die Ergebnisse der autologen Stammzellretransfusionen nach myeloablativer Chemotherapie an der Klinik für Innere Medizin am Universitätsklinikum Halle.
- (2) Untersucht wurde die Anwendung bei insgesamt 157 Patienten, die wegen unterschiedlicher maligner Erkrankungen nach üblichen Therapieprotokollen behandelt wurden. Die Gewinnung, Aufarbeitung und Lagerung der hämatopoetischen Stammzellen erfolgte in der Einrichtung für Transfusionsmedizin.
- (3) Hochdosis-Chemotherapie ist ohne anschließende Gabe von hämatopoetischen Stammzellen nicht durchführbar, da die posttherapeutische Aplasie sonst irreversibel ist.
- (4) Die Mobilisierung hämatopoetischer Stammzellen aus dem Knochenmark in das periphere Blut unterscheidet sich in Abhängigkeit von der (malignen) Erkrankung.
- (5) Der optimale Ausgangswert für eine erfolgreiche Blutstammzellapherese ist oberhalb $2,5 \times 10^4$ CD 34-positiver Zellen im Milliliter Blut.
- (6) In mehr als 60 % der Fälle wurde in der ersten Apherese mindestens eine Retransfusionsdosis gewonnen, in fast 40 % mussten mehrere Apheresen durchgeführt werden.
- (7) Zunehmendes Alter des Patienten bedeutet kein Nachteil für Stammzellmobilisierung oder deren apheretische Sammlung.
- (8) Hämatopoetische Stammzellen im Präparat zeigen nach Kryokonservierung und Auftauen noch eine mittlere Vitalität von 86 %.

- (9) Dauer der Aplasie und Zeitpunkt der hämatopoetischen Rekonstitution nach Stammzell-Retransfusion unterscheiden sich in Abhängigkeit der Erkrankung.
- (10) Der Transfusionsbedarf hängt von verschiedenen Faktoren wie Erkrankung, Therapiephase oder Zahl der retransfundierten hämatopoetischen Stammzellen ab. Der höchste Bedarf besteht erwartungsgemäß in der Phase nach Hochdosis-Chemotherapie.
- (11) Gezielte Auswahl von Patienten nach Diagnose, nach hämatopoetischer Potenz des Knochenmarks und des richtigen Zeitpunkts sowie eine gute Organisation und Kooperation der beteiligten Einrichtungen (Hämatologie/ Onkologie und Transfusionsmedizin) stellen wichtige Grundpfeiler zur Qualitätssicherung dieser Therapieprotokolle dar.

Lebenslauf

Jörg Harth

Anschrift: Geusaer Straße 19
06217 Geusa

Geburtstag: 15. April 1965

Geburtsort: Merseburg

Eltern: Rosemarie Harth, Technische Zeichnerin
Wolfgang Harth, Ingenieur-Ökonom

Familienstand: verheiratet mit Heike Harth, Zahntechnikerin
1 Kind, Christopher

1971 bis 1979 Polytechnische Oberschule Großkayna

1979 bis 1981 Erweiterte Oberschule „Geschwister Scholl“ Mücheln

1981 bis 1983 Erweiterte Oberschule „Ernst Haeckel“ Merseburg

1983 Hochschulreife

1983 bis 1990 Wehrdienst

1983/84 Vor-Praktikum mit Berufsausbildung Grundkrankenpflege

1984 bis 1989 Studium der Humanmedizin an der
Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald

1989 Staatsexamen

1989 / 1990 Praktisches Jahr Militärmedizinische Akademie Bad Saarow

1990 Erhalt der ärztlichen Approbation /

1990 Abschluss Diplomverfahren, Diplom der Medizin

1990 ärztliche Tätigkeit Orthopädische Universitätsklinik Halle

seit 1991 Institut für Blutspende- und Transfusionswesen Halle, später
Einrichtung für Transfusionsmedizin am Universitätsklinikum
Halle

1996 / 1997 teilweise in der Universitätsklinik für Anaesthesiologie und
operative Intensivmedizin tätig

2000 Fachgebietsanerkennung Transfusionsmedizin

Erklärung

Ich erkläre hiermit, das ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Ich versichere, dass ich für die inhaltliche Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen habe. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Außer der vorliegenden Arbeit habe ich keine weiteren Arbeiten zur Begutachtung als Dissertation an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg oder an anderen Universitäten eingereicht.

Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Professor Dr. Hans-Joachim Schmoll, Direktor der Klinik für Onkologie, Hämatologie und Hämostaseologie, für die Möglichkeit der Erstellung der Arbeit in seiner Klinik und seine wohlwollende Begutachtung.

Meiner transfusionsmedizinischen Lehrerin, Frau Dr. Helga Peschke, ehemalige Direktorin des Instituts für Transfusionsmedizin, danke ich für ihre kompetente Unterstützung bei der Erarbeitung des Themas, ihre zahlreiche Anregungen und die damit verbundene stetige Motivation.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Oberarzt Dr. Hans-Heinrich Wolf, Klinik für Innere Medizin IV, für die Erstellung und Erarbeitung des Themas, seine fachliche hämatologische Anleitung, Diskussion und kritische Durchsicht der Daten und viele wertvolle Hinweise.

Nicht zuletzt möchte ich mich auch bei meiner gesamten Familie für die Unterstützung und Rücksicht bei der zeitintensiven Erarbeitung bedanken.