

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

**Mobilisation von CD34-positiven Blutstammzellen für die autologe
Blutstammzelltransplantation - eine retrospektive Analyse**

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

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

von Louise Margarete Schletter geb. Große
geboren am 27.03.1984 in Leipzig

Betreuer: PD Dr. med. Lutz Müller

Gutachter: PD Dr. med. Lutz Müller
Prof. Dr. med. Christine Mauz-Körholz
Prof. Dr. med. Michael Schmitt (Heidelberg)

Datum der Eröffnung: 14.01.2014

Datum der Verteidigung: 17.03.2015

Für meine Familie

Referat

EINFÜHRUNG: Die Hochdosischemotherapie mit autologer peripherer Blutstammzelltransplantation (PBSCT) ist eine Behandlungsoption für verschiedene maligne Erkrankungen. Verschiedene Faktoren, insbesondere intensive Vortherapie, wurden bisher als negative Einflussfaktoren der Stammzellmobilisation identifiziert. Angesichts neuer, kostenintensiver Optionen zur Stammzellmobilisation, werden detailliertere Kenntnisse benötigt, um einen Erfolg der Mobilisation abzuschätzen. Die vorliegende Studie evaluiert retrospektiv Risikofaktoren für einen unzureichenden Mobilisationserfolg in einem großen Patientenkollektiv.

METHODE: Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten (n = 337) bei denen aufgrund verschiedener maligner Erkrankungen eine Stammzellmobilisation für eine geplante autologe PBSCT zwischen 1996 und 2008 an einem Zentrum erfolgte. Von diesen Patienten wurden 465 Mobilisationsversuche erfasst, davon 337 Erstmobilisationen und 128 Remobilisationen aufgrund unterschiedlicher Indikation. Die Mobilisation wurde als nicht-erfolgreich (Nonresponse) betrachtet, wenn $< 2 \times 10^6$ CD34⁺-Zellen/kg KG apheresiert wurden. Relevante Einflussfaktoren wurden anhand univariater und multivariater Verfahren getestet.

ERGEBNISSE: Das mediane Alter betrug 49 Jahre (16 - 77), 71 % der Patienten waren männlich. In 94 % erfolgte eine Chemomobilisation, in 6 % eine Steady-State-Mobilisation. Zahlreiche klinische Faktoren wie Bestrahlung, vorherige Chemotherapie, Steady-State-Mobilisation und Remobilisation zeigten einen signifikanten Einfluss auf den Aphereseerfolg in der einfaktoriellen logistischen Regression. In der multifaktoriellen logistischen Regression wurde die Zahl der zuvor applizierten Chemotherapieprotokolle und ein höherer präapheretischer CD34⁺-Wert als unabhängige Einflussfaktoren identifiziert. Die Nonresponse-Quote betrug 62 % für präapheretische CD34⁺-Werte von $< 10/\mu\text{l}$ jedoch nur 2 % bei $\geq 20/\mu\text{l}$.

SCHLUSSFOLGERUNG: Diese Analyse eines großen Patientenkollektives zeigt, dass eine intensive Vortherapie und ein niedriger präapheretischer CD34⁺-Wert mit schlechten Mobilisationserfolgen verbunden sind. Liegt hier ein präapheretischer CD34⁺-Wert $\leq 20/\mu\text{l}$ vor, sollte eine intensivierete Mobilisation z. B. mit Plerixafor in Betracht gezogen werden, da mit jeder Remobilisation das Risiko einer Nonresponse weiter steigt.

Schletter, Louise: Mobilisation von CD34-positiven Blutstammzellen für die autologe Blutstammzelltransplantation - eine retrospektive Analyse, Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Diss., 80 Seiten, 2014

Inhaltsverzeichnis

Tabellen - und Abbildungsverzeichnis	IV
Verzeichnis der Abkürzungen	VII
1 Einleitung	1
1.1 Etablierung, Stellenwert und Indikationen der autologen PBSCT	1
1.2 Struktur und Funktion des CD34-Oberflächenproteins	4
1.3 Mobilisierung von CD34 ⁺ -Zellen	5
1.4 Angestrebte Menge von CD34 ⁺ -Zellen bei autologer PBSCT	7
1.5 Einflussfaktoren für die Mobilisation und Apherese von CD34 ⁺ -Zellen	7
1.6 Management einer unzureichenden Mobilisation von CD34 ⁺ -Zellen	9
2 Zielsetzung der Studie	11
3 Patienten und Methoden	12
3.1 Studiendesign	12
3.2 Patientencharakteristika	12
3.3 Definitionen Response, Nonresponse, optimale Apherese	12
3.4 Bestimmung der CD34 ⁺ -Zellen und des präapheretischen CD34 ⁺ -Wertes	12
3.5 Untersuchte Einflussfaktoren	13
3.5.1 Patientenbezogene Faktoren	13
3.5.2 Erkrankungen	13
3.5.3 Vortherapie	13
3.5.4 Zur Mobilisation verwendete Wachstumsfaktoren	14
3.5.5 Remobilisation	14
3.5.6 Komplikationen der Mobilisation	14
3.6 Statistische Analysen	15
4 Ergebnisse	17
4.1 Übersicht der deskriptiven Ergebnisse	17
4.2 Aphereseergebnis und Aphereseerfolg im Gesamtkollektiv	19
4.3 Analyse patientenbezogener Faktoren	19
4.3.1 Zusammenhang zwischen Aphereseerfolg und Alter der Patienten	19
4.3.2 Zusammenhang zwischen Aphereseerfolg, Aphereseergebnis und Geschlecht	20
4.4 Analyse der Mobilisationsschemata und der verwendeten Wachstumsfaktoren	20

4.4.1	Vergleich zwischen Chemomobilisation und Steady-State-Mobilisation	20
4.4.2	Vergleich der Aphereseergebnisse und des Aphereseerfolges bei unterschiedlichen Mobilisationschemotherapieprotokollen	21
4.4.3	Zusammenhang zwischen Aphereseergebnis, Aphereseerfolg und der Applikationsdauer sowie der Gesamtdosis von G-CSF	23
4.4.4	Anwendung von Pegfilgrastim für die Mobilisation	26
4.5	Analyse des präapheretischen CD34 ⁺ -Wertes	28
4.6	Aphereseerfolg bei Erstmobilisation im Vergleich zur Erst-Remobilisation	30
4.7	Analyse diagnosebezogener Faktoren	33
4.7.1	Zusammenhang zwischen Aphereseergebnis, Aphereseerfolg und Tumorentität	33
4.7.2	Zusammenhang zwischen Aphereseergebnis, Aphereseerfolg und Rezidiv	34
4.8	Analyse der Vortherapie	35
4.8.1	Zusammenhang zwischen Aphereseergebnis, Aphereseerfolg und Vortherapie	35
4.8.2	Zusammenhang zwischen Aphereseergebnis, Aphereseerfolg und Bestrahlung	36
4.8.3	Zusammenhang zwischen Aphereseergebnis, Aphereseerfolg und Vorbehandlung mit Chemotherapie	36
4.9	Analyse der Komplikationen bei der Mobilisation	39
4.9.1	Zusammenhang zwischen Aphereseerfolg, Aphereseergebnis und Zytopenien	39
4.9.2	Zusammenhang zwischen Aphereseerfolg, Aphereseergebnis und Auftreten von neutropenem Fieber	41
4.10	Multifaktorielle logistische Regression und allgemeines lineares Modell	41
4.10.1	Multifaktorielle logistische Regression der Einflussfaktoren des Aphereseerfolges	41
4.10.2	Allgemeines lineares Modell zu den Einflussfaktoren des Aphereseergebnisses	42
5	Diskussion	44
5.1	Wesentliche Resultate der vorliegenden Studie	44
5.2	Stellenwert der vorliegenden Studie	45
5.3	Die Rolle des präapheretischen CD34 ⁺ -Wertes für die Vorhersage des Mobilisationserfolges	46
5.4	Einfluss der Vortherapie auf Mobilisationsergebnis und -erfolg	47

5.5 Einfluss der Formulierungen von G-CSF auf Mobilisationsergebnis und -erfolg	47
5.6 Einfluss von Alter, Geschlecht, Wahl der Mobilisationsstrategie sowie dem Auftreten von Komplikationen auf Mobilisationsergebnis und -erfolg	47
5.7 Stärken und Schwächen der vorliegenden Studie	47
5.8 Ausblick	47
6 Zusammenfassung	49
7 Literaturverzeichnis	63
8 Thesen	76
9 Anhang	78

Lebenslauf

Selbständigkeitserklärung

Erklärung zu früheren Promotionsversuchen

Danksagung

Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Abbildungen

Abb. 1: Entwicklung der Zahl der Transplantationen autologer HSC (HSCT) zwischen 1992 und 2011 in Europa	2
Abb. 2: Entwicklung der Zahl autologer HSCT zwischen 1990 und 2004 in Europa bei verschiedenen Indikationen gemäß den Daten der EBMT	3
Abb. 3: Korrelation der Anwendungsdauer von G-CSF und der Zahl apheresierter CD34 ⁺ -Zellen/kg KG bei Chemomobilisation	24
Abb. 4: Korrelation des präapheretischen CD34 ⁺ -Wertes mit der Zahl apheresierter CD34 ⁺ -Zellen/kg KG.	29

Tabellen

Tab. 1: Auszug der Indikationen für die autologe HSCT nach den Empfehlungen der EBMT 2009.	4
Tab. 2: Übersicht der deskriptiven Analyse der Erstmobilisationen.....	17
Tab. 3: Übersicht der erfassten Malignomentitäten der deskriptiven Analyse der Erstmobilisationen.	18
Tab. 4: Übersicht der Aphereseergebnisse bei Erstmobilisationen.....	19
Tab. 5: Zusammenhang zwischen Aphereseerfolg und Alter der Patienten.....	20
Tab. 6: Zusammenhang zwischen Aphereseergebnis, Aphereseerfolg und Geschlecht.....	20
Tab. 7: Vergleich der Aphereseergebnisse und des Aphereseerfolges in Abhängigkeit der Mobilisationsart.	21
Tab. 8: Zusammenhang zwischen Aphereseergebnis, Aphereseerfolg und der Art der Mobilisationsprotokolle.	22
Tab. 9: Zusammenhang zwischen Aphereseerfolg und der G-CSF-Applikationsdauer.....	24
Tab. 10: Zusammenhang zwischen Aphereseerfolg und der verwendeten G-CSF-Gesamtdosis.	25
Tab. 11: Vergleich der G-CSF-Anwendungsdauer und Gesamtdosis bei Chemomobilisationen und Steady-State-Mobilisationen.	25
Tab. 12: Vergleich der Aphereseergebnisse und des Aphereseerfolges in Abhängigkeit von der G-CSF-Darreichungsform.....	26

Tab. 13: Vergleich der Aphereseergebnisse und des Aphereseerfolges von Pegfilgrastim-Chemomobilisationen mit G-CSF-Chemomobilisationen.....	27
Tab. 14: Korrelation des präapheretischen CD34 ⁺ -Wertes mit der Zahl apheresierter CD34 ⁺ -Zellen/kg KG.	28
Tab. 15: Zusammenhang zwischen Aphereseerfolg und präapheretischem CD34 ⁺ -Wert.	29
Tab. 16: Vergleich der Aphereseergebnisse und des Aphereseerfolges unterteilt nach präapheretischen CD34 ⁺ -Werten.	30
Tab. 17: Vergleich der Patientencharakteristika zwischen Erstmobilisationen und Erst-Remobilisationen.....	31
Tab. 18: Übersicht der Indikationen für die Erst-Remobilisation.....	32
Tab. 19: Vergleich von Aphereseergebnis und Aphereseerfolg bei Erstmobilisationen und bei Erst-Remobilisationen.	32
Tab. 20: Zusammenhang zwischen Aphereseerfolg und Indikation für die Erst-Remobilisation.	33
Tab. 21: Zusammenhang zwischen Aphereseergebnis, Aphereseerfolg und der Tumorentität.	34
Tab. 22: Zusammenhang zwischen Aphereseergebnis, Aphereseerfolg und Vorliegen eines Rezidivs.	35
Tab. 23: Zusammenhang zwischen Aphereseergebnis, Aphereseerfolg und der Vortherapie.....	35
Tab. 24: Zusammenhang zwischen Aphereseergebnis, Aphereseerfolg und vorausgegangener Bestrahlung.....	36
Tab. 25: Zusammenhang zwischen Aphereseergebnis, Aphereseerfolg und der Vortherapie mit verschiedenen stammzelltoxischen Substanzen.	37
Tab. 26: Zusammenhang zwischen Aphereseergebnis, Aphereseerfolg und der Zahl angewandeter Chemotherapieprotokolle in der Vortherapie.	38
Tab. 27: Zusammenhang zwischen Aphereseerfolg und der Zahl zuvor applizierter Chemotherapiezyklen.....	39
Tab. 28: Zusammenhang zwischen Aphereseergebnis, Aphereseerfolg und Auftreten von CTC 1V Zytopenien.	40
Tab. 29: Zusammenhang zwischen Aphereseerfolg und der Dauer von CTC 1V Zytopenien.....	40
Tab. 30: Zusammenhang zwischen Aphereseergebnis, Aphereseerfolg und neutropenem Fieber.	41
Tab. 31: Multifaktorielle logistische Regression für die Faktoren mit Einfluss auf den Aphereseerfolg.	42

Tab. 32: Einfaktorielle Analyse mittels allgemeinem linearen Modell für die Faktoren mit Einfluss auf das Aphereseergebnis.....	43
Tab. 33: Multifaktorielle Analyse mittels allgemeinem linearen Modell für die Faktoren mit Einfluss auf das Aphereseergebnis.....	43
Tab. 34: Übersicht ausgewählter Studien zu Einflussfaktoren der PBSC-Mobilisation.	48

Verzeichnis der Abkürzungen

ALL	Akute lymphatische Leukämie
AML	Akute myeloische Leukämie
AraC	Cytarabin
BCNU	Bis-Chlorethyl-Nitroso-Urea
B-NHL	B-Zell Non Hodgkin Lymphom
CAD	Chemotherapieprotokoll (Cyclophosphamid, Adriamycin, Dexamethason)
CEV	Chemotherapieprotokoll (Carboplatin, Epirubicin, Vincristin)
CD34	cluster of differentiation 34 (CD34 Oberflächenprotein)
CHO(E)P	Chemotherapieprotokoll (Cyclophosphamid, Adriamycin, Vincristin, (Etoposid), Prednisolon)
CLL	Chronische lymphatische Leukämie
CML	Chronische myeloische Leukämie
CR	complete remission (Komplettremission)
CTC	Common Toxicity Criteria des National Cancer Institute
CUP	cancer of unknown primary (Karzinom unklaren Primums)
CWS-96	Chemotherapieprotokoll der CWS-96-Studie (Ifosfamid, Vincristin, Adriamycin o. Actinomycin D o. Etoposid, Adriamycin, Dexamethason)
Dexa-BEAM	Chemotherapieprotokoll (Dexamethason, BCNU, Etoposid, Arabinosyl-Cytosin, Melphalan)
DHAP	Chemotherapieprotokoll (Dexamethason, Cytarabin, Cisplatin)
EBMT	European Group for Blood and Marrow Transplantation
EGFR	epidermal growth factor-receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor)
G-CSF	granulocyte-colony stimulating factor (Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor)
GM-CSF	granulocyte macrophage-colony stimulating factor (Granulozyten-Makrophagen-Kolonie stimulierender Faktor)
HD	Hochdosis
HSC	hematopoietic stem cell (Hämatopoetische Stammzelle)
HSCT	hematopoietic stem cell transplantation (Hämatopoetische Stammzelltransplantation)
ICE	Chemotherapieprotokoll (Ifosfamid, Cyclophosphamid, Etoposid)
IEV	Chemotherapieprotokoll (Ifosfamid, Epirubicin, Etoposid)
i. v.	intravenös

KI	Konfidenzintervall
KG	Körpergewicht
KIM IV	Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin IV der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
KMT	Knochenmarktransplantation
Max.	maximal
Min.	minimal
MLU	Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
MTX	Methotrexat
MW	Mittelwert
n	Menge
n. s.	nicht signifikant
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
OR	Odds Ratio
pB CD34 ⁺	Wert CD34-positiver Zellen präapheretisch im periphervenösem Blut
PBSC	peripheral blood stem cell (periphere Blutstammzelle)
PBSCT	peripheral blood stem cell transplantation (periphere Blutstammzellentransplantation)
PEI	Chemotherapieprotokoll (Cisplatin, Etoposid, Ifosfamid)
PR	partial remission (partielle Remission)
R	Rituximab
s. c.	subkutan
SCF	stem cell factor (Stammzellfaktor)
SCLC	small cell lung cancer (Kleinzelliges Lungenkarzinom)
SD	standard deviation (Standardabweichung)
SDF-1	stromal derived factor-1
T-ICE	Chemotherapieprotokoll (Paclitaxel, Ifosfamid, Cyclophosphamid, Etoposid)
T-NHL	T-Zell Non-Hodgkin-Lymphom
TrafuMed	Einrichtung für Transfusionsmedizin des UKH
UKH	Universitätsklinikum Halle
VAD	Chemotherapieprotokoll (Vincristin, Adriamycin, Dexamethason)
VIDE	Chemotherapieprotokoll (Vincristin, Ifosfamid, Doxorubicin, Etoposid)
Z. n.	Zustand nach

1 Einleitung

1.1 Etablierung, Stellenwert und Indikationen der autologen PBSC

Neben Operation und Bestrahlung ist die Chemotherapie ein entscheidendes Therapeutikum bei malignen Erkrankungen. Die Myelotoxizität stellt den limitierenden Faktor für deren Anwendung dar. Einige Chemotherapeutika weisen eine steile Dosis-Wirkungsbeziehung auf und ein optimaler Therapieeffekt tritt erst mit Dosisescalierung als sogenannte Hochdosis (HD)-Chemotherapie ein. Daraus ergab sich der Ansatz, die posttherapeutische Myelosuppression durch Transplantation von autologen hämatopoetischen Stammzellen (HSC) zu mildern (To et al., 1997; Wörmann, 1998).

Den Grundstein für die Transplantation autologer, aus dem peripheren Blut gewonnener Stammzellen (PBSC) legten CONGDON ET AL. im Jahre 1956. Zuvor bestand die Annahme, dass sich HSC nur im Knochenmark befinden. Um zu beweisen, dass diese auch im peripheren Blut zirkulieren und nicht ausschließlich über Knochenmarkpunktion zu gewinnen sind, wurden in Experimenten Tiere einer letalen Strahlendosis ausgesetzt und bekamen anschließend ein zuvor asserviertes autologes Leukozytenkonzentrat infundiert. Es zeigte sich eine Rekonstitution der Hämatopoese (Congdon et al., 1956). Spätere Untersuchungen zeigten, dass durch die Gabe von Wachstumsfaktoren bzw. Wachstumsfaktoren kombiniert mit Chemotherapeutika, eine Stimulation der HSC des Knochenmarks erzielt wird und diese daraufhin als PBSC vermehrt in das periphere Blut ausgeschüttet („mobilisiert“) werden (Richman et al., 1976). Ein weiterer Meilenstein war der Nachweis des CD34-Proteins auf PBSC (Civin et al., 1984). Mit diesem Marker konnten nun CD34-positive (CD34⁺) PBSC selektiv mit Zellseparatoren gesammelt und zur Herstellung von PBSC-Konzentraten verwendet werden (Bender et al., 1991; Körbling und Freireich, 2011). Die Technik der peripheren Stammzellapherese ermöglichte eine wiederholte und breite Anwendung. Randomisierte Studien zeigten, dass es bei der Transplantation autologer PBSC (PBSC) im Vergleich zur autologen Knochenmarktransplantation (KMT) zu einem signifikant schnelleren Engraftment und somit zu einer Verkürzung der neutropenen und thrombopenen Phase kommt (Schmitz et al., 1996). Daraus resultiert ein niedrigerer Bedarf an Transfusionen und intravenösen Antibiotika sowie eine verkürzte Hospitalisierungsphase (Gianni et al., 1989; Schmitz et al., 1996). Das Auftreten von Mucositis wurde zudem seltener beobachtet (Gianni et al., 1989). Mit einer transplantierten Menge von $> 2 \times 10^6$ CD34⁺-Zellen/kg KG kann ein adäquates Engraftment erreicht werden und es erfolgt eine hämatologische Rekonstruktion nach der autologen PBSC. Werden daher weniger als diese Zellmenge von 2×10^6 CD34⁺-Zellen/kg KG mobilisiert, ist diese Menge für eine PBSC unzureichend und die Patienten werden als „Nonresponder“ der durchgeführten

Mobilisationstherapie bezeichnet (To et al., 1997). Die Komplikationen der autologen PBSCT bestehen in den Nebenwirkungen der Mobilisationsbehandlung, den Folgen der Panzytopenie bis ein Transplantatengraftment erreicht ist und dem Risiko einer Tumorzellkontamination des Aphereseproduktes (Koc et al., 2000; Bensinger et al., 2009; Dipersio et al., 2011). In Deutschland ist die autologe PBSC-Apherese und -transplantation flächendeckend verfügbar (Wörmann, 1998).

Im Verlauf zeigt sich eine deutliche Zunahme der Zahl durchgeführter autologer PBSCT. 1992 wurden in Europa 644 autologe PBSCT pro Jahr durchgeführt (Gratwohl und Hermans, 1994). Nur sechs Jahre später waren es schon über 12 000 autologe PBSCT bzw. PBSCT kombiniert mit KMT mit weiterhin steigender Tendenz (Abb. 1). Nach den Daten der European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) aus dem Jahr 2009, wurden als Stammzellquelle für diese autologen Stammzelltransplantationen (SCT) zu 99 % PBSC verwendet und nur zu 1 % durch Punktion gewonnene Knochenmarkstammzellen bzw. Nabelschnurblut (Baldomero et al., 2011).

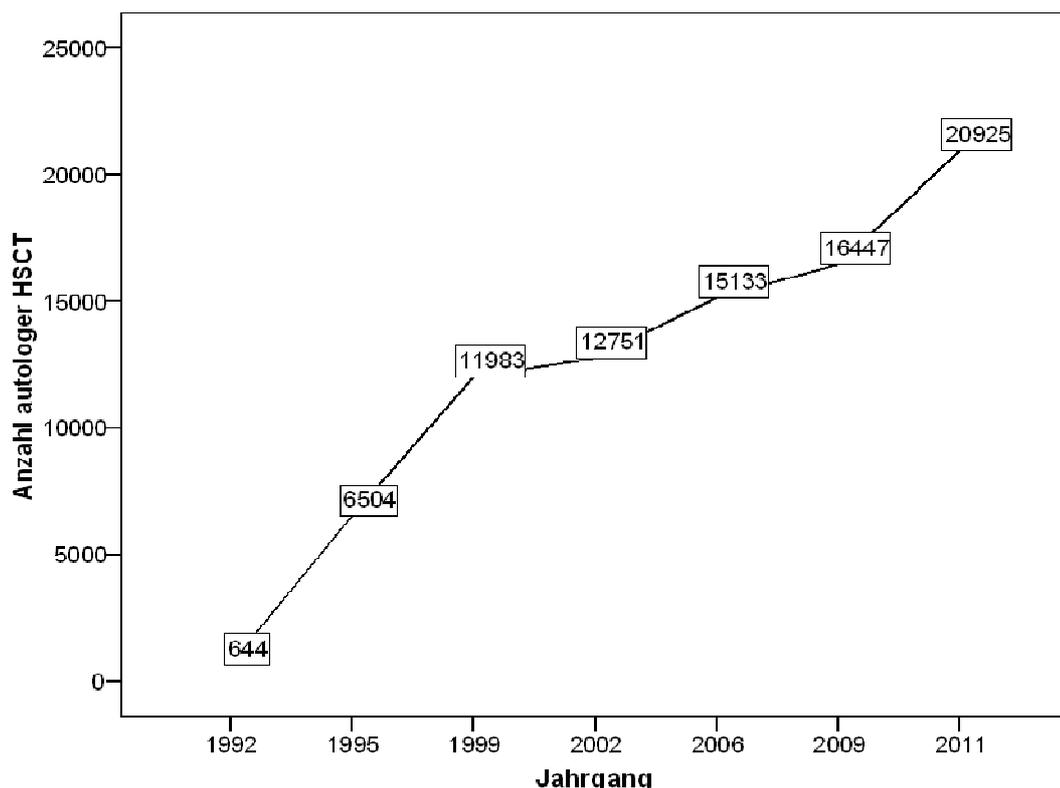


Abb. 1: Entwicklung der Zahl der Transplantationen autologer HSC (HSCT) zwischen 1992 und 2011 in Europa. Entwicklung der Anzahl autologer HSCT (PBSCT) in Europa 1992 - 2011 gemäß den Daten der EBMT (Gratwohl et al., 1994, 1997, 2001, 2004, 2008, 2013; Baldomero et al., 2011).

Autologe PBSCT erfolgen am häufigsten bei lymphoproliferativen Neoplasien (Abb. 2). Dabei stellen Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) und das Multiple Myelom den größten

Anteil der Indikationen dar. Eine HD-Chemotherapie mit autologer PBSCT wird bei chemotherapiesensiblen Rezidiven bestimmter B-NHL (diffus-großzelliges-, Mantelzell- und follikuläres B-NHL), bei T-NHL, bei Morbus Hodgkin sowie beim Multiplen Myelom als Standardbehandlung angesehen (Tab. 1). Aktuelle Indikationen bei soliden Tumoren sind Neuroblastom, Keimzelltumor, Ewing-Sarkom und Weichteilsarkom. Bei nichtmalignen Erkrankungen wird die autologe PBSCT in der Regel nur als klinische Option bei Versagen der Therapie bzw. in experimentellen Ansätzen angewandt.

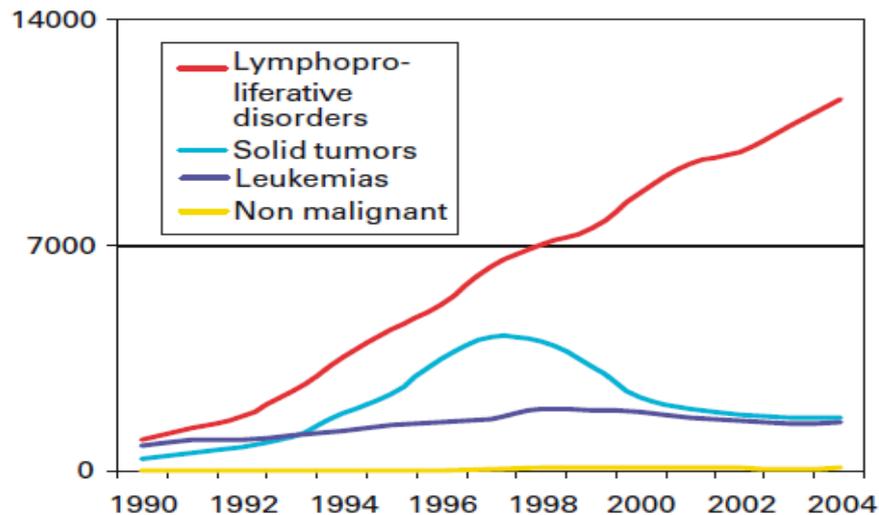


Abb. 2: Entwicklung der Zahl autologer HSCT zwischen 1990 und 2004 in Europa bei verschiedenen Indikationen gemäß den Daten der EBMT. Grafik aus: GRATWOHL ET AL. (2006). Evolution der Transplantationszahlen autologer HSCT (KMT und PBSCT) zwischen 1990 und 2004 in Europa.

Als Beispiel für den Stellenwert der autologen PBSCT sind an dieser Stelle das Multiple Myelom und das rezidierte B-NHL aufgeführt, da bei diesen beiden Erkrankungen besonders häufig die Indikation zur HD-Chemotherapie mit autologer PBSCT gegeben ist. Beim Multiplen Myelom wurde gezeigt, dass die Anwendung von HD-Chemotherapie mit autologer PBSCT das Überleben verlängert (Child et al., 2003). Dabei ist die therapieassoziierte Mortalität relativ gering (Attal et al., 1996; Child et al., 2003). Das diffus-großzellige B-NHL zeigt unter konventioneller Therapie eine Heilungsrate von 40 - 50 % (Hennessy et al., 2004; Villanueva und Vose, 2006). Liegt jedoch ein Rezidiv vor, verschlechtert sich die Prognose deutlich. Bei diesen Patienten zeigte sich nach erfolgter HD-Chemotherapie mit autologer PBSCT zu 46 % ein krankheitsfreies Überleben im 5-Jahres-Zeitraum im Vergleich zu 12 % nach konventioneller Chemotherapie ohne PBSCT (Philip et al., 1995).

Tab. 1: Auszug der Indikationen für die autologe HSCT nach den Empfehlungen der EBMT 2009. Die Tabelle zeigt ausschließlich Indikationen der in der vorliegenden Arbeit aufgeführten Krankheitsbilder. Tabelle modifiziert nach LJUNGMAN ET AL. (2010).

<i>Entität</i>	<i>Krankheitsstatus</i>	<i>Anwendung</i>
AML	CR1 (geringes Risiko, Hochrisiko) CR1 (intermediäres Risiko) CR2	Klinische Option Standard Klinische Option
ALL	CR1 (Standardrisiko/intermediär) CR1 (Hochrisiko)	in Studien in Studien
CML	1. chron. Phase, kein Ansprechen auf Imatinib Akzelerierte Phase oder >1. chronische Phase	in Studien in Studien
CLL	geringes Risiko	Klinische Option
NHL		
diffus-großzelliges B-NHL	CR1 (Intermediär/hoher IPI) Chemotherapiesensibles Rezidiv, ≥ CR2	Klinische Option Standard
Mantelzell-B-NHL	CR1 Chemotherapiesensibles Rezidiv, ≥ CR2	Standard Standard
Lymphoblast. NHL / Burkitt-Lymphom	CR1 Chemotherapiesensibles Rezidiv, ≥ CR2	Klinische Option Klinische Option
follikuläres B-NHL	CR1 (Intermediär/hoher IPI) Chemotherapiesensibles Rezidiv, ≥ CR2	Klinische Option Standard
T-NHL	CR1 Chemotherapiesensibles Rezidiv, ≥ CR2	Klinische Option Standard
M. Hodgkin	Chemotherapiesensibles Rezidiv, ≥ CR2 Refraktär	Standard Klinische Option
noduläres M. Hodgkin (lymphozytenreich)	Chemotherapiesensibles Rezidiv, ≥ CR2 Refraktär	Klinische Option Klinische Option
Multipl. Myelom		Standard
Keimzelltumor	Refraktär	Standard
Ovarialkarzinom	CR/PR	in Studien
SCLC	limited disease	in Studien
Weichteilsarkom	Metastatisch	in Studien

1.2 Struktur und Funktion des CD34-Oberflächenproteins

Mit der Identifizierung von CD34 als von HSC exprimiertes Oberflächenprotein und der Generierung entsprechender monoklonaler Antikörper besteht seit 1984 die Möglichkeit, PBSC als CD34-positive (CD34⁺)-Zellen im peripheren Blut zu identifizieren und zu quantifizieren (Civin et al., 1984).

Das Gen für CD34 wurde auf dem Chromosom 1q32 lokalisiert (Molgaard et al., 1989). CD34 ist ein stark glykosyliertes Typ 1 Transmembranprotein, das zur Sialomucin-Familie der Oberflächenproteine gehört. Es wird sowohl auf allen hämatopoetischen

Progenitorzellen als auch auf pluripotenten und lymphopoetischen Stammzellen exprimiert. Trotz der umfangreichen klinischen Nutzung von CD34 als Marker für HSC, ist die eigentliche Funktion des Membranproteins noch nicht endgültig geklärt und es existieren zahlreiche Hypothesen über seine Funktion (Krause et al., 1996). Inzwischen wurde CD34 ebenfalls auf Mastzellen, Eosinophilen, Muskelsatellitenzellen, Haarfollikelstammzellen, Gefäßendothelzellen und Fibrozyten nachgewiesen (Nielsen und McNagny, 2008). Mit zunehmender Zellreife wird CD34 von hämatopoetischen Progenitorzellen nur noch in geringer Menge exprimiert und deren Fähigkeit zur Bildung kolonieformender Einheiten geht verloren. Diese stadienspezifische Expression lässt eine potentielle Rolle für CD34 bei der Regulation von Frühphasen der Hämatopoese vermuten. Inzwischen ist bekannt, dass es noch zwei weitere Proteine gibt, die eng mit CD34 verwandt sind. Podocalyxin wurde auf Podozyten der Glomerularmembran der Niere und Endoglycan auf hämatopoetischen Zellen entdeckt. Da Podocalyxin und Endoglycan eine sehr ähnliche Struktur wie CD34 aufweisen, werden diese als CD34-Familie subsummiert (Nielsen und McNagny, 2008). Die einzelnen Proteine unterliegen umfangreichen posttranskriptionalen und posttranslationalen Modifikationen, welche vermutlich auch unterschiedliche Funktionen bedingen. Es wird vermutet, dass CD34 u. a. an der Steuerung von Adhäsions-, Proliferations- und Differenzierungsprozessen innerhalb des Knochenmarkstromas beteiligt ist. Insbesondere CD34 und Podocalyxin fördern die Migration von hämatopoetischen Zellen (Krause et al., 1996; Nielsen und McNagny, 2008; Marquez-Curtis et al., 2010). CD34 ist auch auf Endothelzellen nachweisbar und spielt dort vermutlich eine Rolle bei der Leukozytenwanderung und -adhäsion während entzündlicher Prozesse (Fina et al., 1990).

1.3 Mobilisierung von CD34⁺-Zellen

Im Blut sind unter physiologischen Bedingungen weniger als 0,05 % der Leukozyten CD34-positiv. 1976 zeigten RICHMANN ET AL., dass sich nach einer zytostatischen Therapie die Anzahl der im Blut zirkulierenden PBSC circa 5 - 15-fach erhöht. Ein weiterer Meilenstein war die Entdeckung des humanen Granulozyten-Koloniestimulierenden Faktors (G-CSF) durch WELTE ET AL. (1985). Die physiologische Wirkung von G-CSF im Knochenmark beinhaltet die Proliferation und Differenzierung von Granulozytenvorläuferzellen sowie die Ausschleusung reifer Granulozyten aus dem Knochenmark (Metcalf, 1986; Clark und Kamen, 1987). G-CSF ist in glykosylierter Form (Lenograstim) und nicht-glykosylierter Form verfügbar (Filgrastim). In einer Studie von CARTER ET AL. (2004) wurde gezeigt, dass G-CSF durch Serumenzyme abgebaut wird. Die Glykosylierung von G-CSF reduziert diese Inaktivierung. Folglich wurde vermutet,

dass Lenograstim eventuell bessere Mobilisationseigenschaften besitzt. In der Literatur finden sich Untersuchungen, die eine bessere PBSC-Mobilisation belegen (Ria et al., 2010) bzw. zeigen, dass niedrigere Dosen benötigt werden (Ataergin et al., 2008). In anderen Studien wurde jedoch kein Unterschied gefunden (Lefrère et al., 1999; Martino et al., 2005; Kopf et al., 2006).

Seit 2008 sind in Europa zur PBSC-Mobilisation auch Biosimilarien zugelassen (z. B. Ratiograstim®, ratiopharm GmbH), jedoch sind bislang nur wenige Studien zur Sicherheit und zu (Langzeit-) Nebenwirkungen verfügbar (Schmitt et al., 2013). Deshalb wird durch die EBMT aktuell keine PBSC-Mobilisation mit Biosimilarien bei gesunden PBSC-Spendern empfohlen (Shaw et al., 2011). Bei Malignompatienten liegt die Entscheidung beim betreuenden Zentrum.

Durch die Kombination von Chemotherapeutika und Wachstumsfaktoren (Chemomobilisation) kann die Zahl zirkulierender PBSC auf das bis zu 1000-fache gesteigert werden (Gianni et al., 1989). Wahrscheinlich besteht ein synergistischer Effekt auf die Proteasenausschüttung im Knochenmark. Diese bedingt eine Mobilisation der HSC aus der hämatopoetischen Nische (Greenbaum und Link, 2011; To et al., 2011). Der Mobilisationseffekt zeigt sich circa 8 bis 10 Tage nach Beginn der Chemomobilisation. Zuvor ist ein Neutrophilenabfall zu beobachten, der individuell auch einen langen Nadir aufweisen kann. Nach Durchschreiten des Nadirs wird mit dem Monitoring der CD34⁺-Zellen begonnen (Wörmann, 1998). Die Wahl der für die PBSC-Mobilisation genutzten Zytostatika richtet sich nach der zugrunde liegenden Neoplasie. Der antineoplastische Effekt der Chemotherapie lässt sich so mit einer effektiven Mobilisation verbinden. Es treten jedoch die bekannten Nebenwirkungen der antineoplastischen Therapie auf. Folglich werden Chemomobilisationen in der Regel im stationären Umfeld durchgeführt. Damit ist die Chemomobilisation im Vergleich zu der reinen Zytokinmobilisation (Steady-State-Mobilisation), u. a. durch den häufigeren Gebrauch von i. v. Antibiotikatherapie und Transfusionen, das aufwändigere Verfahren (Koc et al., 2000; Bensinger et al., 2009).

Zur Chemomobilisation wird eine Dosis von 5 µg G-CSF/kg KG/Tag über 5 bis 7 Tage beginnend mit dem ersten Tag nach Beendigung der Chemotherapie empfohlen. Die Anwendung wird bis zur letzten Apheresesitzung fortgeführt. Zur Steady-State-Mobilisation wird eine Dosis von 10 µg G-CSF/kg KG/Tag empfohlen. Hier werden die Applikationen bis zum Erreichen des gewünschten Aphereseergebnis durchgeführt (pharmazeutische Fachinformation Neupogen®).

Nach der Apherese wird das PBSC-Konzentrat im Volumen reduziert, mit dem organischen Lösungsmittel Dimethylsulfoxid versetzt und in flüssigem Stickstoff auf eine Temperatur von -80°C gekühlt (Wörmann, 1998; Akkök et al., 2011). So können die

Präparate über mehrere Jahre gelagert werden. Nach dem Auftauen ist eine Qualitätskontrolle bezüglich Vitalität und Anzahl der CD34⁺-Zellen nötig.

1.4 Angestrebte Menge von CD34⁺-Zellen bei autologer PBSCT

In vielen Studien wird eine Mindestdosis von 2 bis 2,5 x 10⁶ CD34⁺-Zellen/kg KG pro autologer PBSCT angestrebt. So zeigten z. B. SCHILLER ET AL. (1995) an Patienten mit Multiplen Myelom, dass es bei einer Transplantation von < 2 x 10⁶ CD34⁺-Zellen/kg KG im Vergleich zu > 2 x 10⁶ CD34⁺-Zellen/kg KG zu einer signifikant verzögerten Erholung aus der Thrombozytopenie und Neutropenie kam. Zudem kam es zu einem erhöhten Bedarf an Transfusionen von Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten. Diese Beobachtungen wurden in verschiedenen anderen Studien bestätigt (Bender et al., 1992; Kiss et al., 1997; Sezer et al., 2000; Klaus et al., 2007; Stiff et al., 2010).

Studien zeigten, dass die Transplantation von höheren Mengen an CD34⁺-Zellen mit kürzeren Aplasiezeiten assoziiert war. Die Festlegung einer „optimalen CD34⁺-Dosis“ wird jedoch kontrovers diskutiert. In der Literatur finden sich verschiedene Studien, die unterschiedliche Dosierungen zwischen 5 bis 15 x 10⁶ CD34⁺-Zellen/kg KG untersucht haben (Siena et al., 1994; Ketterer et al., 1998; Sezer et al., 2000; Siena et al., 2000; Stiff et al., 2010). SCHULMAN ET AL. (1999) zeigten, dass bei einer transplantierten Menge von < 5,0 x 10⁶ CD34⁺-Zellen/kg KG im Vergleich zu ≥ 5,0 x 10⁶ CD34⁺-Zellen/kg KG mehr Transfusionen von Thrombozyten- und Erythrozytenkonzentraten nötig waren, die Patienten länger hospitalisiert wurden sowie mehr Antibiotika und Antimykotika benötigten. Insgesamt zeigten sich deutlich höhere Kosten in der Posttransplantationsphase. Auch VAN DER WALL (1994) und TRICOT ET AL. (1995) sahen eine deutlich schnellere Erholung der Thrombozyten, wenn ≥ 5,0 x 10⁶ CD34⁺-Zellen/kg KG transplantiert wurden. Ähnliches beschrieben KETTERER ET AL. (1998). Dort wurden aufgrund der o. g. Vorteile von höheren Zellmengen sogar „high-dose“ PBSCT mit > 15 x 10⁶ CD34⁺-Zellen/kg KG empfohlen. TRICOT ET AL. (1995) beobachteten des Weiteren, dass insbesondere bei intensiv vortherapierten Patienten eine derart hohe PBSC-Dosis vorteilhaft ist. In Deutschland wird nach den Richtlinien des wissenschaftlichen Beirates der Bundesärztekammer (1997) eine Mindest-CD34⁺-Zelldosis von 2,0 x 10⁶ CD34⁺-Zellen/kg KG für die PBSCT empfohlen.

1.5 Einflussfaktoren für die Mobilisation und Apherese von CD34⁺-Zellen

Auch nach komplikationsloser Mobilisationsbehandlung kann bei circa 10 - 30 % der Patienten keine ausreichende Zahl an CD34⁺-Zellen apheresiert werden (Jantunen et

al., 2003; Kuittinen et al., 2004; Putkonen et al., 2007; Wuchter et al., 2010). Häufig beschriebene Faktoren, bei denen vermutet wird, dass sie den Aphereseerfolg negativ beeinflussen, sind insbesondere solche, die mit der Therapie der Tumorerkrankung zusammenhängen (To et al., 2011). Häufig werden die Anzahl der Chemotherapiezyklen und -protokolle und die Anwendung von Strahlentherapie in der Krankengeschichte, sowie die Art der Chemotherapie bzw. der Kontakt zu bestimmten myelotoxischen Substanzen als negative Einflussfaktoren beschrieben (Dreger et al., 1995; Kuittinen et al., 2004; De la Rubia et al., 2006; Putkonen et al., 2007; Akthar et al., 2008; Jantunen und Kvalheim, 2010). Diese werden jedoch kontrovers diskutiert. Auch patienten- und krankheitsassoziierte Merkmale wie Geschlecht, Alter, Diagnose, Krankheitsstatus und Knochenmarkbefall waren häufig Gegenstand von Untersuchungen über den Aphereseerfolg. Es zeigten sich zwar auch hier unterschiedliche Ergebnisse, speziell bei diesen Faktoren überwiegen aber Studien, die keinen signifikanten Einfluss auf die Mobilisation fanden (s. Tab. 34, Kap. 5).

Schlechte Aphereseergebnisse wurden allerdings nicht nur bei Tumorpatienten beobachtet, sondern auch bei ca. 5 - 15 % der gesunden Stammzellspender (Bensinger et al., 1995a; Schmitz et al., 1995; Lysák et al., 2011). Bei diesen Patienten erklären die beschriebenen Faktoren, wie vorangegangene Bestrahlung oder Chemotherapie, den fehlenden Aphereseerfolg nicht. Bei diesen Fällen ist davon auszugehen, dass es sich um gesunde Menschen mit intakter Knochenmarkfunktion handelt. Einen Erklärungsansatz zeigt eine Studie, bei der verschiedene Zytokinkonzentrationen im Blut wie z. B. TNF- α und IL-6 mit dem Aphereseerfolg in Verbindung gebracht wurden (Lysák et al., 2011). Eine weitere Hypothese stellen die sogenannten konstitutionellen Mobilisationsversager dar, bei denen vermutet wird, dass aufgrund genetischer Konstellationen weniger PBSC in das Blut mobilisiert werden können (To et al., 2011). Dies lässt vermuten, dass noch weitere unbekannte Faktoren existieren, die nicht allein mit den Umständen der Tumorerkrankung und der antineoplastischen Therapie in Verbindung zu bringen sind.

Eine unzureichende Mobilisation hat weitreichende Konsequenzen. Wiederholte Mobilisationsversuche führen zu erhöhter Morbidität und Belastung des Patienten sowie zu einer möglichen Erschöpfung des HSC-Pools. Letztlich kann ggf. eine HD-Chemotherapie mit autologer PBSC als wirkungsvolle oder sogar kurative Therapieoption nicht durchgeführt werden (To et al., 2011). Daher ist die Kenntnis der Risikofaktoren, welche im Zusammenhang mit einer unzureichenden PBSC-Mobilisation stehen von großem klinischem Interesse zur effektiven Planung und Optimierung der Mobilisation und Apherese von PBSC.

1.6 Management einer unzureichenden Mobilisation von CD34⁺-Zellen

Es existieren aktuell mehrere etablierte Optionen zur Betreuung von Patienten mit unzureichender PBSC-Mobilisation: Dosissteigerung des G-CSF, Gabe von GM-CSF, SCF, pegyliertem G-CSF und insbesondere Gabe von Plerixafor.

Bei der Dosissteigerung von G-CSF werden Dosierungen von 16 - 32 µg/kg KG angewendet. Es gibt jedoch keine Standardprotokolle oder Richtlinien zur Dosissteigerung (Smith et al., 2006; Bensinger et al., 2009). In der Literatur gibt es Kontroversen zur Dosissteigerung. So beobachteten LIE ET AL. (1998), dass eine Dosissteigerung von 5 auf 10 µg G-CSF/kg KG bzw. 10 auf 15 µg/kg KG bei Chemomobilisationen eine erfolgreiche Mobilisation bei 60 % der Patienten erreicht wurde, welche unter Standarddosierung eine unzureichende Mobilisation zeigten. MARTIN-MUREA ET AL. (1998) beschrieben jedoch, dass die Dosissteigerung nur bei Steady-State-Mobilisationen direkt mit dem Mobilisationsergebnis zusammenhängt.

Ein anderer Ansatz besteht in der Kombination von G-CSF mit GM-CSF. Als primäres Mobilisationsschema wird dies nicht verwendet, kann jedoch bei vorangegangener unzureichender Mobilisation in Erwägung gezogen werden (Boeve et al., 2004). Vergleiche von hochdosiertem G-CSF (16 µg/kg KG) und G-CSF (10 µg/kg KG) plus GM-CSF (5 µg/kg KG) zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Mobilisationsstrategien.

Die Kombination von SCF mit G-CSF zeigt aufgrund synergistischer Wirkmechanismen gute Mobilisationsergebnisse. Eine Dosis von 20 µg SCF/kg KG kombiniert mit 10 µg G-CSF/kg KG zeigte signifikant bessere Ergebnisse, insbesondere bei intensiv vortherapierten Patienten (Stiff et al., 2000). Da aber einige Fälle von schweren anaphylaktischen Reaktionen aufgetreten sind, ist ein intensives Monitoring nach Applikation von SCF notwendig.

Pegfilgrastim (Neulasta®, Amgen Inc.) ist ein Abkömmling des G-CSF mit einer Plasmahalbwertszeit von 33 Stunden. G-CSF wurde dabei mit Monomethoxypolyethylenglycol gekoppelt (pegyliert), damit ein stabileres Molekül entsteht (Moog, 2008). Es erfolgt eine einmalige s.c. Anwendung von 6 oder 12 mg. In Studien an Patienten mit Multiplen Myelom konnte eine gute Mobilisation nachgewiesen werden (Bruns et al., 2006; Kroschinsky et al., 2006). Das Nebenwirkungsprofil ähnelt dem des G-CSF. Eine seltene, aber gefährliche Nebenwirkung ist die spontane Milzruptur (Kuendgen et al., 2006). Jedoch wurde auch dies bereits bei G-CSF als seltene Nebenwirkung beschrieben, insbesondere bei gesunden PBSC-Spendern (Falzetti et al., 1999; Bensinger et al., 2009). Da nur eine einzelne Injektion notwendig ist, kann die Compliance der Patienten bzw. auch der gesunden PBSC-Spender erhöht werden (Kroschinsky et al., 2005).

Plerixafor (AMD3100, Mozobil®, Genzyme Corporation) ist ein selektiver und reversibler Antagonist des Zytokinrezeptors CXCR4 und unterbricht die Interaktion mit SDF-1, welcher die Chemotaxis von HSC beeinflusst. Diese wandern daraufhin in das periphere Blut. Initial wurde das Medikament für die Inhibition der Replikation von HIV entwickelt (De Clercq et al., 1994; Donzella et al., 1998; De Clercq, 2010). An gesunden Testpersonen zeigte sich ein bis zu 12-facher Anstieg der Zahl CD34⁺-Zellen im peripheren Blut. Anfängliche Studien zeigten, dass mit G-CSF plus Plerixafor eine bessere Mobilisation als bei alleiniger G-CSF Gabe erreicht werden konnte (Flomenberg et al., 2005; Lemery et al., 2011). In weiteren Studien wurde nachgewiesen, dass sich die Rate an unzureichenden Mobilisationen signifikant reduzieren ließ. Es wurden nur milde und kurzzeitige Nebenwirkungen beobachtet, die denen der G-CSF-Gruppe gleichen (Dipersio et al., 2009). In Fallberichten und kleineren Studien wurde insbesondere bei Patienten eine gute Mobilisation beschrieben, bei denen Mobilisationen mit G-CSF fehlschlugen (Basak et al., 2010; Saure et al., 2010; Perkins et al., 2012). Zumeist wurde Plerixafor in Kombination mit Chemotherapie und G-CSF angewendet. Es gibt aber auch Berichte, dass die Kombination aus Plerixafor und Chemotherapie ohne G-CSF bzw. auch Plerixafor allein eine effektive Mobilisation bewirkt (Hübel et al., 2010; Jantunen et al., 2011). Als mögliche Risiken der Plerixafor-Mobilisation wurde u. a. die Mobilisation von leukämischen Stammzellen diskutiert (Damon und Damon 2009). In Deutschland besteht eine Zulassung seit 2009 zur Anwendung bei Patienten mit vorangegangener, unzureichender G-CSF-basierter Mobilisation. Bislang besteht die Zulassung nur für Patienten mit Multiplen Myelom und Lymphomen sowie ausschließlich für eine Kombinationsbehandlung mit G-CSF. Dabei erfolgt eine 4-tägige Vorbehandlung mit 10 µg G-CSF s.c./kg KG/Tag mit anschließender Applikation von 240 µg Plerixafor/kg KG s.c. 6 - 11 Stunden vor Einleitung der Apherese (pharmazeutische Fachinformation Mozobil®). Die Behandlung mit Plerixafor ist jedoch mit hohen Kosten von ca. 7000 Euro pro Injektion verbunden.

Der Vollständigkeit halber sollen an dieser Stelle noch weitere Substanzen erwähnt werden, die PBSC mobilisieren können und aktuell Gegenstand experimenteller Studien sind (Bensinger et al., 2009; Bonig und Papayannopoulou, 2013). SB-251353 ist ein CXC-Chemokin, welches an der Chemotaxis von PBSC und Leukozyten beteiligt ist. An Rhesusaffen zeigten sich gute PBSC-Mobilisationen. Des Weiteren wurde in Tierexperimenten festgestellt, dass die Menge an epidermal growth factor-Rezeptoren (EGFR) auf PBSC invers mit der Möglichkeit, durch G-CSF mobilisiert zu werden, korreliert. Die Kombination des EGFR-Inhibitor Erlotinib mit G-CSF zeigte eine verbesserte Mobilisation (Ryan et al., 2010). Für diese Substanzen bestehen bislang noch keine Zulassungen und Indikationen zur Anwendung in der klinischen Routine.

2 Zielsetzung der Studie

Auch nach komplikationsloser Mobilisationsbehandlung werden bei Patienten mit Tumorerkrankungen und geplanter HD-Chemotherapie oft unzureichende Erfolge bei der Apherese von CD34⁺-Zellen beobachtet. Häufig beschriebene Faktoren, bei denen vermutet wird, dass sie die Mobilisation von CD34⁺-Zellen negativ beeinflussen, sind insbesondere solche, die mit der Therapie der Tumorerkrankung zusammenhängen. Auch patienten- und krankheitsassoziierte Merkmale wie Geschlecht, Alter, Diagnose und Krankheitsstatus waren Gegenstand von Untersuchungen, werden jedoch kontrovers diskutiert.

Inzwischen stehen neben G-CSF auch neuere Medikamente zur Mobilisation von CD34⁺-Zellen zur Verfügung. Insbesondere der Einsatz von Plerixafor zeigt sehr gute Mobilisationserfolge ist jedoch mit hohen Kosten verbunden. Daher ist die frühzeitige Identifikation von Patienten mit Risikofaktoren für eine unzureichende Apherese von großem klinischem Interesse.

Die grundlegende Hypothese dieser Arbeit ist, dass zahlreiche Risikofaktoren existieren, die prädiktiv für den Aphereseerfolg von CD34⁺-Zellen sind. Unter den zahlreichen bereits durchgeführten Studien finden sich jedoch viele Arbeiten, bei denen nur sehr kleine Fallzahlen betrachtet wurden. Anhand einer großen Zahl von unter ähnlichen Bedingungen an einem Zentrum behandelten Patienten sollte in der vorliegenden Studie retrospektiv untersucht werden, in welcher Häufigkeit trotz adäquater Mobilisationsbehandlung keine ausreichende Menge an CD34⁺-Zellen mobilisiert werden konnte. Dabei sollten mittels deskriptiver sowie unifaktorieller und multifaktorieller Analyse die Risikofaktoren bestimmt werden, die den Aphereseerfolg beeinflusst haben. Zusätzlich sollte untersucht werden, welche Ergebnisse bei Mobilisationsbehandlungen unter Verwendung von Pegfilgrastim erzielt wurden.

3 Patienten und Methoden

3.1 Studiendesign

Die vorliegende Studie ist eine retrospektive monozentrische Analyse von Mobilisationsbehandlungen zur Gewinnung autologer CD34⁺-Zellen bei Patienten mit geplanter HD-Chemotherapie. Die ausgewerteten Mobilisationsbehandlungen wurden im Zeitraum von November 1996 bis April 2008 an der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin IV (KIM IV) des Universitätsklinikums der Martin-Luther-Universität Halle (UKH) durchgeführt. Die analysierten Daten wurden den Patientenakten entnommen. Die Apherese erfolgte entweder in der KIM IV oder der Einrichtung für Transfusionsmedizin (TrafuMed) des UKH. Die Herstellung der Präparate und deren Kryokonservierung erfolgten in der TrafuMed des UKH.

3.2 Patientencharakteristika

Es wurden insgesamt 345 Patienten mit 465 Mobilisationsversuchen ausgewertet. Unter diesen Fällen befanden sich 337 Erstmobilisationen und 128 Remobilisationen (s. u.). Zugrunde lagen folgende Einschlusskriterien: Mobilisation mit Chemotherapie kombiniert mit G-CSF (Chemomobilisation) oder alleinige Mobilisation mit G-CSF (Steady-State-Mobilisation) zur geplanten Apherese von CD34⁺-Zellen für eine anschließend geplante HD-Chemotherapie. Ausgeschlossen wurden Patienten mit gutartigen Erkrankungen sowie Fälle mit unvollständiger Dokumentation.

3.3 Definitionen Response, Nonresponse, optimale Apherese

In dieser Arbeit wurde als *Aphereseergebnis* die Zahl der in einer Mobilisationsbehandlung unabhängig von der Zahl der Apheresesitzungen apheresierten CD34⁺-Zellen x 10⁶/kg KG analysiert und dargestellt.

Als *Aphereseerfolg* und damit als Response wurde eine apheresierte Menge von $\geq 2 \times 10^6$ CD34⁺-Zellen/kg KG gewertet. Dagegen wurde eine Apherese von $< 2 \times 10^6$ CD34⁺-Zellen/kg KG als fehlender Erfolg und damit als Nonresponse betrachtet. Als optimales Aphereseergebnis wurde die Apherese von $\geq 5 \times 10^6$ CD34⁺-Zellen/kg KG gewertet.

3.4 Bestimmung der CD34⁺-Zellen und des präapheretischen CD34⁺-Wertes

Die quantitative Bestimmung der Zahl von CD34⁺-Zellen im peripheren Blut und in den gewonnenen Präparaten wurde innerhalb des Studienzentrums in einem einheitlichen

Verfahren durch das zertifizierte Interdisziplinäre Hämatologisch-Onkologische Labor des UKH der MLU vorgenommen. Die Bestimmung erfolgte mittels Durchflusszytometrie (Gerät BD FACSCalibur™ der Firma BD Biosciences).

Zur Abschätzung des Apheresezeitpunktes erfolgte bei den Patienten während der Mobilisationsbehandlung nach Durchschreiten des Leukozytennadirs ein Monitoring der Zahl CD34⁺-Zellen pro ml im peripheren Blut. Als präapheretischer CD34⁺-Wert wurde der letzte Wert vor der Beginn der Apherese (ca. 4 bis 6 Stunden) bzw. der letzte Wert vor Entscheidung zum Abbruch der Mobilisation erfasst.

Die Bestimmung der Zahl apheresierter CD34⁺-Zellen erfolgte als freigaberelevanter Parameter aus dem Endprodukt vor Kryokonservierung. Als Aphereseergebnis wurden die auf den Freigabeprotokollen angegebene Zahl von CD34⁺-Zellen erfasst.

3.5 Untersuchte Einflussfaktoren

3.5.1 Patientenbezogene Faktoren

Es wurde das Alter zum Zeitpunkt der Mobilisation und das Geschlecht der Patienten erfasst.

3.5.2 Erkrankungen

Die untersuchten Erkrankungen wurden für die statistischen Analysen in 5 Gruppen unterteilt: maligne Lymphome, Leukämien, Keimzelltumore des Mannes, Sarkome und solide Tumoren gemischter Entitäten. Die Gruppen Keimzelltumore und Sarkome wurden aufgrund der großen Fallzahlen gesondert von den restlichen soliden Tumoren betrachtet. Unter den Fällen mit Leukämien lag nur ein Fall von CML, in allen weiteren Fällen lagen AML und ALL vor. Zur Zusammenfassung der Entitäten AML und ALL wurde der Begriff Leukämie verwendet.

3.5.3 Vortherapie

Als Vortherapie wurde zum einem eine erfolgte Bestrahlung erfasst. In dem Kollektiv wurde nur der Status „Z. n. Bestrahlung“ versus „keine Bestrahlung“ in die Analyse einbezogen. Es erfolgte aufgrund uneinheitlicher Dokumentation in dieser Studie keine Erfassung der Bestrahlungsform und Strahlendosis.

Zum anderen wurde jegliche Art von zytostatischer Therapie erfasst. Dies beinhaltete die Zahl der erfolgten Chemotherapiezyklen und -protokolle. Im Speziellen wurden ausgewählte stammzelltoxische Substanzen erfasst. Untersucht wurde die Anwendung von Alkylantien, Platinkomponenten und Cytarabin. Bei den Alkylantien wurde zum einem die Anwendung von allen Arten von Alkylantien in der Krankengeschichte

untersucht. Zum anderen wurde die Anwendung bestimmter Alkylantien - Melphalan und Cyclophosphamid - ausgewertet. Es wurde jeweils nur erfasst, ob eine Anwendung in der Krankengeschichte erfolgte oder nicht. Die einzelnen Zyklen, die Anwendungsdauer und Dosis wurden nicht berücksichtigt.

3.5.4 Zur Mobilisation verwendete Wachstumsfaktoren

Bei den Mobilisationsbehandlungen wurde nicht-pegyliertes G-CSF (Lenograstim oder Filgrastim) oder pegyliertes G-CSF (Pegfilgrastim) zur Stimulation verwendet. Es wurde jeweils die Art der verwendeten Substanz sowie deren Anwendungsdauer und -dosis erfasst.

3.5.5 Remobilisation

Bei 337 Patienten wurden Erstmobilisationen erfasst, d. h. diese Patienten hatten bislang noch keinen Mobilisationsversuch durchlaufen und die vorliegende Untersuchung stellte den ersten Mobilisationsversuch dar. Bei 125 der 337 Patienten wurde des Weiteren auch eine erste Remobilisation (Erst-Remobilisation) analysiert, d. h. eine Mobilisationsbehandlung die aus unterschiedlichen Gründen nach einer schon erfolgten Mobilisationsbehandlung durchgeführt wurde. Bei weiteren 3 Patienten wurde nur die Erst-Remobilisation erfasst. Daten zur Erstmobilisation waren für diese Patienten nicht verfügbar. Insgesamt flossen damit 128 Mobilisationsversuche zur Erst-Remobilisation in die Analyse ein. Mehrfache Remobilisationen, d. h. Mobilisationsbehandlungen die nach mehr als einer vorrausgegangenen Mobilisationsbehandlung erfolgten, wurden nicht erfasst. Damit ergab sich eine Gesamtzahl von 465 ausgewerteten Mobilisationsbehandlungen.

3.5.6 Komplikationen der Mobilisation

Als Komplikationen der Mobilisationsbehandlungen wurde das Auftreten von Neutropenien und Thrombozytopenien sowie das Auftreten von Fieber bewertet. Im Falle der Zytopenien wurden nur Fälle mit einem Schweregrad von IV gemäß der National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (CTC; Version 3, 2004) erfasst. Bei Leukozytenwerten entspricht dies einem Wert von $\leq 1,0$ Gpt/l und bei Thrombozyten von ≤ 25 Gpt/l. Diese Komplikationen wurden ausschließlich bei erfolgter Mobilisationschemotherapie erfasst, Steady-State-Mobilisationen wurden in diesen Analysen ausgeschlossen.

3.6 Statistische Analysen

Alle Daten dieser Studie wurden statistisch anhand des kommerziellen Statistik-Softwarepaketes SPSS 15.0 for Windows® (SPSS Inc., Chicago IL, 1989 - 2006) in der Version 15.0.1 (22. November 2006) ausgewertet. Eine statistische Beratung erfolgte durch das Institut für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik der MLU.

Die statistischen Auswertungen erfolgten anhand der Erstmobilisationen (entspricht Gesamtkollektiv) um Abhängigkeiten bei Wiederholungsfällen zu vermeiden. Die Fälle mit Remobilisationen kamen ausschließlich im Kapitel 4.6 zur Auswertung, wobei eine Gegenüberstellung von Erstmobilisationen und Erst-Remobilisationen erfolgte.

Zunächst wurde eine deskriptive Analyse vorgenommen. Bei den untersuchten Faktoren mit Intervallskalenniveau wurde als gruppenbildende Variable der Status Nonresponse und Response gegenübergestellt und die Verteilung in den beiden Kollektiven dargestellt. Bei Faktoren mit dichotomer Merkmalsausprägung wurde diese als gruppenbildende Variable verwendet und die Zahl apheresierter CD34⁺-Zellen/kg KG analysiert. Es wurden dazu das arithmetische Mittel und die Standardabweichung sowie Median tabellarisch dargestellt.

Als weiteres statistisches Maß wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson für die Beschreibung der Korrelation zwischen dem präapheretischen CD34⁺-Wert und der Zahl apheresierter CD34⁺-Zellen/kg KG, d. h. dem Aphereseergebnis eingesetzt. Dieser Koeffizient ist ein dimensionsloses Maß und beschreibt den Grad des linearen Zusammenhangs zwischen zwei stetigen Merkmalen. Bei einer positiven Korrelation kann der Korrelationskoeffizient Werte zwischen null und eins annehmen. Bei einem Wert von eins besteht ein vollständiger linearer Zusammenhang zwischen den Größen, bei null besteht kein linearer Zusammenhang.

Zur Feststellung der statistischen Signifikanz der Einflussfaktoren wurde zunächst eine einfaktorielle, univariate binär logistische Regression vorgenommen. Die abhängige Variable stellte der Aphereseerfolg mit dem binären outcome Response / Nonresponse dar, als unabhängige Einflussvariable wurden die Faktoren eingesetzt, für die anhand klinischer Überlegungen und der Vorarbeiten anderer Autoren ein Zusammenhang vermutet wurde.

Anschließend wurden die Faktoren, für die in der einfaktoriellen, univariaten binär logistischen Regression ein signifikanter ($p < 0,05$) Zusammenhang beobachtet wurde in eine multifaktorielle, binär logistische Regression eingeschlossen, um die unabhängige prädiktive Wirkung der Faktoren auszuwerten. Dabei erfolgte der vorwärts schrittweise Einschluss der erklärungsstärksten Variablen. Jene Faktoren deren Einfluss durch andere Faktoren hinreichend erklärt wurden, fielen aus der Analyse heraus.

In dieser Studie wurde für die Bewertung des Aphereseerfolges ein Grenzwert von $2,0 \times 10^6$ CD34⁺-Zellen/kg KG für die Definition von Response und Nonresponse verwendet. Die Wahl eines Grenzwertes ist immer abhängig vom Studienmodell und kann die Validität von Ergebnissen beeinflussen. Da das erfasste Aphereseergebnis - die Zahl apheresierter CD34⁺-Zellen - eine metrische Variable darstellt, wurde ein allgemeines lineares Modell verwendet, um den Einfluss der Faktoren auf das Aphereseergebnis unabhängig vom gewählten Grenzwert zu untersuchen. Die Analyse im allgemeinen linearen Modell fungierte damit in dieser Studie auch als Sensitivitätsanalyse für die auf dem Grenzwert basierende Regressionsanalyse. Das Aphereseergebnis, die apheresierte CD34⁺-Zahl, war damit die abhängige Variable und es wurden auch hier nur Erstmobilisationen in die Analyse einbezogen. Es erfolgte zunächst eine einfaktorielle Analyse wobei als unabhängige Variable jeweils die in der univariaten binär logistischen Regression als signifikant identifizierten Faktoren einzeln eingesetzt wurden. Abschließend wurde eine multifaktorielle Analyse im linearen Modell für das Aphereseergebnis vorgenommen. Dabei wurden die in der univariaten binär logistischen Regression signifikanten Faktoren gemeinsam in das allgemeine lineare Modell eingesetzt und auf ihre Wechselwirkung überprüft.

Zusammenhänge wurden als statistisch signifikant betrachtet, wenn ein p-Wert kleiner 0,05 vorlag.

4 Ergebnisse

4.1 Übersicht der deskriptiven Ergebnisse

Im folgenden Abschnitt wird eine Übersicht über die erfassten Patientencharakteristika, über die Verteilung der Entitäten sowie über Modalität der Mobilisation bei den Erstmobilisationen gegeben (Tab. 2 und 3). Zur Mobilisation der CD34⁺-Zellen wurde in 96 % eine Chemomobilisation und dabei bei 4 % eine Chemomobilisation mit Pegfilgrastim sowie bei 6 % eine Steady-State-Mobilisation angewendet.

Tab. 2: Übersicht der deskriptiven Analyse der Erstmobilisationen.

Gesamtkollektiv (n)	337
Alter	
Median (Min.-Max.)	49 (16 - 77)
Geschlecht	
Männlich (n)	239 (71 %)
Weiblich (n)	98 (29 %)
Zahl zuvor angewendeter Chemotherapiezyklen	
Median (Min.-Max.)	4 (0 - 27)
Zahl zuvor angewendeter Chemotherapieprotokolle	
Median (Min.-Max.)	1 (0 - 7)
Z. n. Bestrahlung	
Nein (n)	225 (67 %)
Ja (n)	110 (33 %)
Mobilisationsart	
Steady-State-Mobilisation (n)	20 (6 %)
Chemomobilisation (n)	303 (90 %)
Chemomobilisation mit Pegfilgrastim (n)	14 (4 %)

Bei den zugrundeliegenden hämatologisch-onkologischen Erkrankungen fanden sich überwiegend Multiple Myelome und Lymphome. Darunter fand sich ein großer Anteil von B-NHL während T-NHL und Morbus Hodgkin seltener vertreten waren. Unter den soliden Neoplasien waren insbesondere die Keimzelltumoren des Mannes und Sarkome häufiger vertreten. Unter den restlichen soliden Tumoren fand sich eine Vielzahl von Entitäten, welche jeweils nur in kleinen Zahlen oder Einzelfällen vertreten waren (Tab. 3).

Tab. 3: Übersicht der erfassten Malignomentitäten der deskriptiven Analyse der Erstmobilisationen. Dargestellt sind die Anzahl und prozentuale Verteilung der fünf Entitätengruppen sowie der jeweiligen Subgruppen.

Entität	n	%
<i>Lymphom</i>	<i>167</i>	<i>49,6</i>
M. Hodgkin	12	3,6
B-NHL	145	43,0
Multiples Myelom	73	21,7
diffus-großzelliges B-NHL	32	9,5
Mantelzelllymphom	15	4,4
follikuläres B-NHL	15	4,4
Andere	10	3,0
T-NHL	10	3,0
<i>Leukämie</i>	<i>27</i>	<i>8,0</i>
AML	20	5,9
ALL	7	2,1
<i>Keimzelltumoren</i>	<i>60</i>	<i>17,8</i>
Nicht-Seminom	46	13,6
extragonadales Nicht-Seminom	10	3,0
Seminom	4	1,2
<i>Sarkom</i>	<i>53</i>	<i>15,7</i>
Osteosarkom	10	3,0
Weichteilsarkom	30	8,9
Ewingsarkom	13	3,8
<i>solide Tumoren</i>	<i>30</i>	<i>8,9</i>
Schilddrüsenkarzinom	5	1,5
Mammakarzinom	4	1,2
Ovarialkarzinom	4	1,2
Thymuskarzinom	3	0,9
Bronchialkarzinom	2	0,6
Kolorektales Karzinom	2	0,6
CUP	2	0,6
Nierenzellkarzinom	2	0,6
andere	4	1,2
<i>Gesamt</i>	<i>337</i>	<i>100</i>

4.2 Aphereseergebnis und Aphereseerfolg im Gesamtkollektiv

Bei 327 (97 %) aller Erstmobilisationen konnten CD34⁺-Zellen apheresiert werden. Median waren dies $9,6 \times 10^6$ CD34⁺-Zellen/kg KG. Dabei erreichten 67 % der Fälle ein optimales Aphereseergebnis. Es zeigte sich bei 15 % der Fälle eine Nonresponse. Bei 10 Mobilisationsversuchen musste die Mobilisationsbehandlung abgebrochen werden, da der an der KIM IV definierte kritische präapheretischer Wert von 10 CD34⁺-Zellen/ μ l im peripheren Blut nicht erreicht wurde (Tab. 4).

Tab. 4: Übersicht der Aphereseergebnisse bei Erstmobilisationen.

Response n = 288 (85 %)		Nonresponse n = 49 (15 %)	
Aphereseergebnis in 10^6 CD34 ⁺ -Zellen/kg KG			
gute Apherese 2 - 4,99	optimale Apherese ≥ 5	Mobilisationsabbruch 0	schlechte Apherese 0,1 - 1,99
n = 62 (18 %)	n = 226 (67 %)	n = 10 (3 %)	n = 39 (12 %)

4.3 Analyse patientenbezogener Faktoren

4.3.1 Zusammenhang zwischen Aphereseerfolg und Alter der Patienten

Patienten mit Nonresponse und Response waren fast gleich alt (Tab. 5). Bei der univariaten binär logistischen Regression zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Alter und dem Aphereseerfolg.

Die Patienten wurden des Weiteren in die Altersgruppen ≤ 50 / > 50 Jahre, ≤ 60 / > 60 Jahre und ≤ 70 / > 70 Jahre eingeteilt (Tab. 1-A im Anhang). Die Nonresponse-Quote in den verschiedenen Altersgruppen betrug bis 70 Jahre zwischen 14 % und 18 % und die Zahl optimaler Aphereseergebnisse betrug zwischen 64 % und 68 %. Erst ab einem Alter von über 70 Jahren wurde eine deutlich höhere Nonresponse-Quote von 25 % beobachtet. Die Zahl optimaler Aphereseergebnisse blieb jedoch konstant. Dieser Unterschied zeigte in der univariaten binär logistischen Regression keine statistische Signifikanz.

Tab. 5: Zusammenhang zwischen Aphereseerfolg und Alter der Patienten. Dargestellt sind die deskriptiven Werte des Alters zum Zeitpunkt der Apherese sowie die zugehörige Standardabweichung (SD) im Gesamtkollektiv und jeweils für Patienten mit Nonresponse und Response. Die Berechnung der Signifikanz p für den Aphereseerfolg erfolgte mittels einfaktorieller univariater binär logistischer Regression.

	Alter in Jahren				p
	Median	MW	SD	Streuung	
Gesamtkollektiv	49,2	47,3	15	16,3 - 77,2	n.s.
Nonresponse	50,3	47,8	16,3	20,3 - 75,6	
Response	49,2	47,2	16,3	16,3 - 77,2	

4.3.2 Zusammenhang zwischen Aphereseerfolg, Aphereseergebnis und Geschlecht

Männer apheresierten $1,5 \times 10^6$ CD34⁺-Zellen/kg KG mehr als Frauen (Tab. 6). Frauen hatten eine minimal höhere Nonresponse-Quote als Männer. In der univariaten binär logistischen Regression zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Ein Trend zeigte sich jedoch bei den optimalen Aphereseergebnissen mit $p = 0,07$. Frauen erzielten in 40 % der Fälle optimale Aphereseergebnisse, Männer hingegen mit 70 % deutlich häufiger.

Tab. 6: Zusammenhang zwischen Aphereseergebnis, Aphereseerfolg und Geschlecht. Dargestellt sind die deskriptiven Werte der Zahl apheresierter CD34⁺-Zellen/kg KG, die zugehörige Standardabweichung sowie Nonresponse- und Response-Quote. Die Berechnung der Signifikanz p für den Aphereseerfolg erfolgte mittels einfaktorieller univariater binär logistischer Regression.

	n	Aphereseergebnis			Aphereseerfolg		p
		Median	MW	SD	Response	Nonresponse	
		in 10^6 CD34 ⁺ -Zellen/kg KG			% (n)	% (n)	
Männlich	239	9,8	12,7	13,6	86 (206)	14 (33)	n.s.
Weiblich	98	8,3	12,1	15,1	83 (81)	17 (17)	

4.4 Analyse der Mobilisationsschemata und der verwendeten Wachstumsfaktoren

4.4.1 Vergleich zwischen Chemomobilisation und Steady-State-Mobilisation

Im folgenden Abschnitt wurden Mobilisationen mit Pegfilgrastim ausgeschlossen. Diese werden separat im Abschnitt 4.4.4 analysiert.

Bei $n = 317$ Mobilisationsbehandlungen erfolgte eine Chemomobilisation (94 %), bei $n = 20$ Fällen (6 %) erfolgte eine Steady-State-Mobilisation. Nach Chemomobilisation

konnten deutlich mehr CD34⁺-Zellen/kg KG apheresiert werden (Tab. 7). Die Nonresponse-Quote war mit 50 % bei Steady-State-Mobilisationen signifikant erhöht ($p < 0,001$; OR 0,14; KI 0,055 - 0,4). Zudem wurde die Mobilisation bei Steady-State-Mobilisationen aufgrund des fehlenden Anstiegs des präapheretischen CD34⁺-Wertes signifikant häufiger abgebrochen ($p < 0,001$; OR 12,9; KI 3,3 - 50,5). Ein optimales Aphereseergebnis wurde bei Steady-State-Mobilisationen ebenfalls signifikant seltener erreicht ($p < 0,001$; OR 0,045; KI 0,01 - 0,2).

Tab. 7: Vergleich der Aphereseergebnisse und des Aphereseerfolges in Abhängigkeit der Mobilisationsart. Dargestellt sind die deskriptiven Werte der Zahl apheresierter CD34⁺-Zellen/kg KG, die Nonresponse- und Response-Quoten, die Zahl optimaler Aphereseergebnisse sowie Häufigkeit eines Mobilisationsabbruchs. Die Berechnung der Signifikanz p erfolgte mittels univariater binär logistischer Regression.

		Steady-State-Mobilisation	Chemo-mobilisation	p
		n = 20	n = 317	
Zahl apheresierter CD34 ⁺ -Zellen x 10 ⁶ /kg KG	Median	2,4	10,1	
	MW	3,8	13,5	
	SD	5,9	14,4	
Nonresponse	n (%)	10 (50)	39 (12)	<0,001
Response	n (%)	10 (50)	278 (88)	
optimale Apherese	n (%)	2 (10)	225 (71)	<0,001
Mobilisationsabbruch	n (%)	4 (20)	6 (2)	<0,001

4.4.2 Vergleich der Aphereseergebnisse und des Aphereseerfolges bei unterschiedlichen Mobilisationschemotherapieprotokollen

Bei den Mobilisationschemotherapien wurden am häufigsten die Protokolle (T)-ICE, IEV und (R)-Dexa-BEAM angewendet. Alle weiteren Mobilisationsprotokolle mit Fallzahlen ≥ 10 sind in Tabelle 8 aufgelistet. Die Aphereseergebnisse der Protokolle mit Fallzahlen $n = 5 - 9$ sind im Anhang aufgelistet (Tab. 2-A im Anhang). Da in dieser Studie verschiedene Entitäten erfasst wurden, wurde entsprechend eine Vielzahl krankheitsspezifischer Mobilisationschemotherapien dokumentiert. Folglich verbleibt eine Gruppe von $n = 67$ mit gemischten Protokollen. Der Übersichtlichkeit halber wurde auf Darstellung der Ergebnisse von Fallzahlen < 5 verzichtet und diese in der Gruppe "andere Protokolle" zusammengefasst.

Die höchste mediane Zahl an CD34⁺-Zellen/kg KG wurde unter Anwendung des PEI-Protokolls apheresiert (Tab. 8). Es wurde ein 100 %iger Aphereseerfolg beobachtet.

Ebenfalls zeigten Mobilisationen mit dem B-ALL-Protokoll einen 100 %igen Aphereseerfolg. Mobilisationen mit dem IEV-Protokoll zeigten signifikant bessere Aphereseerfolge im Vergleich zu anderen Protokollen ($p = 0,03$; OR 9,8; KI 1,3 - 73). Signifikant schlechtere Aphereseerfolge im Vergleich zu den anderen untersuchten Protokollen zeigten Mobilisationen in der Gruppen der anderen Protokolle ($p = 0,006$; OR 0,4; KI 0,2 - 0,75). Hier ist die Interpretation der Ergebnisse jedoch erschwert, da sich zahlreiche verschiedene Protokolle mit kleinen Fallstärken in der Gruppe befinden. Bei den Werten ist zu beachten, dass sehr kleine Fallzahlen ggf. nicht repräsentativ für die Errechnung der apherisierten CD34⁺-Zahlen und damit für eine statistische Analyse sind. Hohe Nonresponse-Quoten fanden sich bei Mobilisationen mit dem Paclitaxel/Ifosfamid-Protokoll. Hier ließ sich eine statistische Tendenz zur Unterlegenheit der Mobilisation beobachten ($p = 0,06$).

Tab. 8: Zusammenhang zwischen Aphereseergebnis, Aphereseerfolg und der Art der Mobilisationsprotokolle. Dargestellt sind die deskriptiven Werte der Zahl apherisierter CD34⁺-Zellen/kg KG. Die Signifikanzanalyse des Aphereseerfolges erfolgte mittels einfaktorieller univariater binär logistischer Regression.

Protokoll	n	%	Aphereseergebnis			Aphereseerfolg		p
			Median	MW	SD	Non-response	Response	
			in 10 ⁶ CD34 ⁺ -Zellen/kg KG			% (n)	% (n)	
Paclitaxel/ Ifosfamid	12	3,6	1,4	4,2	8,6	67 (8)	33 (4)	n.s.
(T)-ICE	53	15,7	8,6	11,6	11,2	13 (7)	87 (46)	n.s.
(R)-DHAP	16	4,7	9,4	10,5	5,2	6 (1)	94 (15)	n.s.
CWS-96	25	7,4	9,4	9,8	5,8	4 (1)	96 (24)	n.s.
(R)-Dexa-BEAM	34	10,1	14	16,6	16,7	9 (3)	91 (31)	n.s.
B-ALL	13	3,8	10,2	14,1	13,7	0 (0)	100 (13)	n.s.
(R)-CHO(E)P	10	3	14	15,3	14,3	20 (2)	80 (8)	n.s.
IEV	58	17,2	12	14,6	10,1	2 (1)	98 (57)	0,03
PEI	19	5,6	19,7	23,7	19,8	0 (0)	100 (19)	n.s.
andere	67	19,9	7,4	13,4	19,5	22 (15)	78 (52)	0,006

4.4.3 Zusammenhang zwischen Aphereseergebnis, Aphereseerfolg und der Applikationsdauer sowie der Gesamtdosis von G-CSF

Bei den Analysen der folgenden Abschnitte wurden Pegfilgrastim-Mobilisationen von den Analysen ausgeschlossen, auch wenn eine zusätzliche G-CSF-Applikation erfolgte. Die Analysen zur G-CSF-Applikation erfolgten separat für Chemomobilisationen und Steady-State-Mobilisationen.

Beginn und Dauer der G-CSF- Applikationen

Bei Chemomobilisation wurde median am Tag 6 nach Einleitung der Mobilisationschemotherapie mit der G-CSF-Stimulation begonnen (MW Tag 7, Streuung Tag 1 - 19). Es wurden median über insgesamt 10 Tage G-CSF appliziert (Tab. 9). Die höchsten Zahlen an apheresierten CD34⁺-Zellen/kg KG wurden ca. zwischen dem 7. und 12. Tag der G-CSF-Stimulation erreicht (Abb. 3). Median erfolgte die Apherese 8 Tage nach Beginn der G-CSF-Applikationen (MW 9,3 Tage, Streuung 1- 38 Tage). Die G-CSF-Applikationen wurden bis zum Abschluss der Apherese fortgeführt. Bei Patienten mit Nonresponse wurde signifikant länger mit G-CSF stimuliert als bei Patienten mit Response ($p = 0,005$; OR 1,1; KI 1,03 - 1,12).

Bei Steady-State-Mobilisationen erfolgte die Apherese median am Tag 6 nach Beginn der G-CSF-Gaben (MW 7,7 Tage, Streuung 1 - 22 Tage). Die G-CSF-Gaben dauerte in diesen Fällen median 7 Tage (Tab. 11). In der univariaten Analyse zeigte sich bei Steady-State-Mobilisation kein signifikanter Einfluss der Applikationsdauer auf den Aphereseerfolg ($p = 0,27$).

G-CSF-Dosis

Es wurde im Gesamtkollektiv pro Patient eine durchschnittliche Dosis von 6720 μg G-CSF appliziert. Dies entsprach einer Dosis von 8,9 μg G-CSF/kg KG/Tag bei jedem Patienten. Bei Patienten mit Response und Nonresponse wurden nahezu gleiche Dosen an G-CSF verwendet (Tab. 10).

Bei Steady-State-Mobilisationen wurden pro Patient durchschnittlich 8,6 μg G-CSF/kg KG/Tag appliziert (Tab. 11).

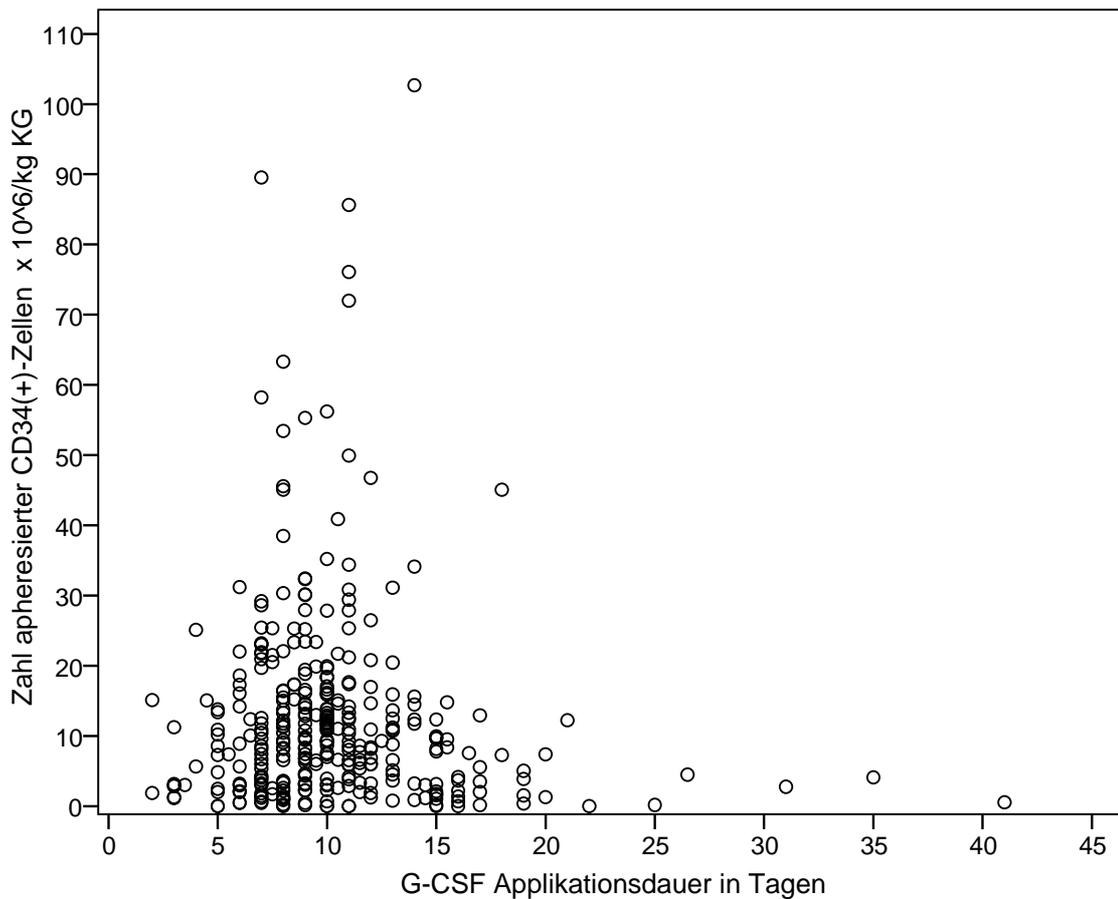


Abb. 3: Korrelation der Anwendungsdauer von G-CSF und der Zahl apheresierter CD34⁺-Zellen/kg KG bei Chemomobilisation. Das Streudiagramm stellt die Korrelation zwischen der Zahl apheresierter CD34⁺-Zellen und der Dauer der G-CSF-Applikation dar. Die Apherese erfolgte median am Tag 8 der G-CSF-Applikation.

Tab. 9: Zusammenhang zwischen Aphereseerfolg und der G-CSF-Applikationsdauer. Dargestellt ist die G-CSF-Applikationsdauer bei Chemomobilisation im Gesamtkollektiv, bei Patienten mit Nonresponse und Response. Pegfilgrastim-Mobilisationen wurden aus der Analyse ausgeschlossen. Die Berechnung der Signifikanz p für den Aphereseerfolg erfolgte mittels einfaktorieller univariater binär logistischer Regression.

	Applikationsdauer G-CSF in Tagen				p
	Median	MW	SD	Streuung	
Gesamtkollektiv	10	10,4	4,5	2 - 41	
Nonresponse	11,5	12,6	7	3 - 41	0,005
Response	10	10,2	4	2 - 35	

Tab. 10: Zusammenhang zwischen Aphereseerfolg und der verwendeten G-CSF-Gesamtdosis. Dargestellt sind die deskriptiven Werte der applizierten G-CSF-Dosis in μg im Gesamtkollektiv sowie bei Patienten mit Nonresponse und Response. Pegfilgrastim-Mobilisationen wurden aus der Analyse ausgeschlossen. Die Berechnung der Signifikanz p für den Aphereseerfolg erfolgte mittels einfaktorieller univariater binär logistischer Regression.

	Gesamtdosis G-CSF in μg				p
	Median	MW	SD	Streuung	
Gesamtkollektiv	6720	7200	3550	1440-25440	
Nonresponse	6720	8000	4300	1140-16320	n.s.
Response	6240	7100	3400	1680-25440	

Tab. 11: Vergleich der G-CSF-Anwendungsdauer und Gesamtdosis bei Chemomobilisationen und Steady-State-Mobilisationen. Dargestellt sind die deskriptiven Werte der G-CSF-Anwendungsdauer in Tagen und der Gesamtdosis in μg bei Chemomobilisationen verglichen mit Steady-State-Mobilisationen. Pegfilgrastim-Mobilisationen wurden aus der Analyse ausgeschlossen ($n = 14$).

	n	Applikationsdauer G-CSF in Tagen				G-CSF Gesamtdosis in μg			
		Median	MW	SD	Streuung	Median	MW	SD	Streuung
Chemo-mobilisation	303	10	10,4	4,5	2-41	6720	7200	3550	1400-25400
Steady-State-Mobilisation	20	7	8,5	5,9	2-25	4800	5700	3100	1400-12000

Darreichungsform des G-CSF und Anzahl der Applikationen pro Tag

In diesem Abschnitt wurden Chemomobilisationen und Steady-State-Mobilisationen zusammen ausgewertet. Es wurde bei 90 % der Erstmobilisationen ($n = 299$) als Darreichungsform des G-CSF Fertigspritzen mit 480 μg bzw. 300 μg Filgrastim (Neupogen 48® bzw. Neupogen 30®, Amgen, Thousand Oaks, California/USA). Bei 9 % der Mobilisationen ($n = 27$) wurde Fertigspritzen mit 340 μg Lenograstim verwendet (verschiedene Hersteller). Die Angabe fehlte bei drei Patienten (1 %).

Patienten, die mit Lenograstim mobilisiert wurden, konnten insgesamt etwas weniger CD34⁺-Zellen/kg KG apheresieren als Patienten mit Filgrastim-Mobilisationen, jedoch zeigte sich sowohl eine niedrigere Nonresponse-Quote als auch eine höhere Zahl an optimalen Aphereseergebnissen bei Lenograstim-Mobilisationen. Dieser Unterschied war in der univariaten binär logistischen Regression jedoch nicht signifikant (Tab. 12).

In 52 % der Fälle wurden zwei Injektionen pro Tag verabreicht. Eine Injektion erfolgte bei 47 %, drei Injektionen nur bei einem Patienten (0,3 %). Die Zahl der Applikationen zeigte unabhängig von der verwendeten Substanz keinen signifikanten Zusammenhang mit dem Aphereseerfolg ($p = 0,28$).

Tab. 12: Vergleich der Aphereseergebnisse und des Aphereseerfolges in Abhängigkeit von der G-CSF-Darreichungsform. Dargestellt sind die deskriptiven Werte der Zahl apheresierter CD34⁺-Zellen/kg KG, Nonresponse- und Response-Quoten sowie die Zahl optimaler Aphereseergebnisse. Die Signifikanzanalyse erfolgte mittels einfaktorieller univariater binär logistischer Regression. Pegfilgrastim-Mobilisationen wurden von der Analyse ausgeschlossen. Keine Angabe bei $n = 3$.

		Lenograstim	Filgrastim	p
		n = 27	n = 299	
Zahl apheresierter CD34 ⁺ -Zellen x 10 ⁶ /kg KG	Median	8,6	9,7	
	MW	14,4	13,1	
	SD	15,9	14,1	
Nonresponse	n (%)	2 (7)	44 (15)	n.s.
Response	n (%)	25 (93)	255 (85)	
optimale Apherese	n (%)	20 (74)	201 (67)	n.s.

4.4.4 Anwendung von Pegfilgrastim für die Mobilisation

Bei 14 Chemomobilisationen erfolgte zur Mobilisation eine einzelne Applikation von 6 mg Pegfilgrastim (Neulasta®, Amgen, Thousand Oaks, California/USA). Die Gruppe der Pegfilgrastim-Mobilisationen bestand aus 8 Patienten mit Erstmobilisation und 6 Patienten (43 %) mit Erst-Remobilisation. Bei den 6 remobilisierten Patienten wurde die Indikation zur Erst-Remobilisation aufgrund unbrauchbarer Stammzellkonzentrate bzw. aufgrund der Notwendigkeit zur Apherese zusätzlicher Präparate von CD34⁺-Zellen (Backup-Dosis, Verbrauch vorher gewonnener Apheresepräparate) gestellt. In keinem Fall erfolgte die Erst-Remobilisation aufgrund eines vorangegangenen Nonresponse. Bei 7 der 14 Fälle erfolgte zusätzlich noch eine kurzzeitige Applikation von G-CSF. Die Charakteristika der Pegfilgrastim-Mobilisationen sind im Anhang dargestellt (Tab. 3-A im Anhang).

Um Pegfilgrastim-Mobilisationen mit G-CSF-Mobilisationen zu vergleichen, wurde zunächst eine deskriptive Analyse vorgenommen. Da im Pegfilgrastim-Kollektiv auch Erst-Remobilisationen enthalten waren, wurde zur besseren Vergleichbarkeit eine Vergleichsgruppe aus G-CSF-mobilisierten Patienten gebildet, welche ebenfalls Erstmobilisationen und Erst-Remobilisationen enthielt. Für die Parameter Geschlecht, Alter, Rezidivstatus, Bestrahlungsstatus, Zahl der zuvor applizierten

Chemotherapieprotokolle und -zyklen sowie für die Dauer von CTC 1V Neutropenien und CTC 1V Thrombozytopenien wurden prozentuale Verteilung, Median, Mittelwert und SD erfasst. Die Ergebnisse sind im Anhang dargestellt (Tab. 4-A im Anhang). Als besonders deutlicher Unterschied zeigte sich die Verteilung der bestrahlten Patienten. Während in der Pegfilgrastim-Gruppe bei einem Großteil der Patienten in der Krankengeschichte eine Bestrahlung erfolgte (71 %), lag der Anteil bestrahlter Patienten in der G-CSF-Gruppe deutlich niedriger (33 %). Weiterhin war der Anteil an Patienten mit Erst-Remobilisation in der Pegfilgrastim-Gruppe mit 43 % im Vergleich zu 27 % in der G-CSF-Gruppe erhöht.

Bei 6 von 14 Patienten der Pegfilgrastim-Gruppe wurde das gewünschte Ziel von $\geq 2 \times 10^6$ CD34⁺-Zellen/kg KG nicht erreicht. Damit wurde eine gegenüber der G-CSF-Gruppe deutlich höhere Nonresponse-Quote von 43 % beobachtet ($p = 0,04$, OR 0,3; KI 0,2 - 0,95). Dabei wurde in 3 Fällen die Mobilisation aufgrund niedriger präapheretischer CD34⁺-Werte abgebrochen (21 %). Dies war signifikant häufiger als in der G-CSF-Gruppe ($p = 0,02$; OR 4,8; KI 1,3 - 18,5). In der Pegfilgrastim-Gruppe konnten $7,2 \times 10^6$ CD34⁺-Zellen/kg KG apheresiert werden (Tab. 13). Bei der Quote optimaler Aphereseergebnisse zeigte sich kein signifikanter Unterschied.

Tab. 13: Vergleich der Aphereseergebnisse und des Aphereseerfolges von Pegfilgrastim-Chemomobilisationen mit G-CSF-Chemomobilisationen. Dargestellt sind die deskriptiven Werte der Zahl apheresierter CD34⁺-Zellen/kg KG sowie der präapheretischen CD34⁺-Werte, Nonresponse- und Response-Quoten, die Zahl optimaler Aphereseergebnisse sowie Häufigkeit eines Mobilisationsabbruchs. Die Signifikanzanalyse erfolgte mittels einfaktorieller univariater binär logistischer Regression. Es wurden Erstmobilisationen und Erst-Remobilisationen in die Auswertung einbezogen.

		Pegfilgrastim	G-CSF	p
		n = 14	n = 451	
Zahl apheresierter CD34 ⁺ -Zellen (x 10 ⁶ /kg KG)	Median	7,2	8	
	MW	6,6	11,9	
	SD	4,8	13,6	
präapheretischer CD34 ⁺ -Wert (CD34 ⁺ -Zellen/μl)	Median	24	70	
	MW	57	137	
	SD	62	185	
Nonresponse	n (%)	6 (43)	88 (19,5)	0,04
Response	n (%)	8 (57)	363 (80,5)	
optimale Apherese	n (%)	6 (43)	277 (61)	n.s.
Mobilisationsabbruch	n (%)	3 (21)	24 (5)	0,02

4.5 Analyse des präapheretischen CD34⁺-Wertes

Für die nachfolgend dargestellten Analysen wurden 316 der 337 Mobilisationsversuche ausgewertet. 10 Fälle mit Mobilisationsabbruch wurden ausgeschlossen. Des Weiteren lagen 11 Fälle vor, bei denen eine Dokumentation der Laborwerte fehlte.

Als Orientierungswert zur Einleitung der Apherese an der KIM IV des UKH galt ein präapheretischer CD34⁺-Wert von mindestens 10 CD34⁺-Zellen/ μ l Blut.

Zwischen dem präapheretischen CD34⁺-Wert und dem Aphereseergebnis, d. h. der Zahl apheresierter CD34⁺-Zellen/kg KG fand sich eine signifikante positive Korrelation (Tab. 14, Abb. 4). Ein Korrelationskoeffizient nach Pearson von 0,62 sprach dabei für einen starken linearen Zusammenhang zwischen den beiden Größen. Das heißt, je höhere präapheretische CD34⁺-Werte vorlagen, desto mehr CD34⁺-Zellen wurden apheresiert.

Auch in der einfaktoriellen univariaten binär logistischen Regression zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem präapheretischen CD34⁺-Wert und dem Aphereseerfolg ($p < 0,001$; OR 4; KI 2,3 - 6,7). Patienten mit Nonresponse zeigten mit median 12 CD34⁺-Zellen/ μ l im Vergleich zu 95 CD34⁺-Zellen/ μ l bei Patienten mit Response deutlich niedrigere präapheretische CD34⁺-Werte (Tab. 15).

Ab einem präapheretischen CD34⁺-Wert von 10 CD34⁺-Zellen/ μ l wurde eine Apherese durchgeführt. Bei 21 Patienten wurde dennoch eine Apherese durchgeführt, obwohl dieser Grenzwert nicht erreicht wurde. Bei diesen Patienten war die Nonresponse-Quote mit 62 % sehr hoch. Bei einem präapheretischen CD34⁺-Wert von mindestens 10 CD34⁺-Zellen/ μ l, bestand eine Nonresponse-Quote von 10 %. Patienten mit einem präapheretischen CD34⁺-Wert von ≥ 15 CD34⁺-Zellen/ μ l, zeigten mit 5 % bereits eine deutlich niedrigere Nonresponse-Quote und zu 78 % optimale Aphereseergebnisse. Ab einem präapheretischen CD34⁺-Wert von ≥ 20 CD34⁺-Zellen/ μ l reduzierte sich die Nonresponse-Quote auf 2 % und es wurden zu 84 % optimale Aphereseergebnisse erzielt (Tab. 16).

Tab. 14: Korrelation des präapheretischen CD34⁺-Wertes mit der Zahl apheresierter CD34⁺-Zellen/kg KG. Die Korrelationsrechnung wurde nach dem Modell von Pearson durchgeführt. Patienten mit Mobilisationsabbruch ($n = 10$) wurden aus der Analyse ausgeschlossen, keine Angabe der Werte bei $n = 11$ Patienten.

Korrelation präapheretischer CD34 ⁺ -Wert/ Zahl apheresierter CD34 ⁺ -Zellen/kg KG	
Korrelation nach Pearson	0,62
Signifikanz p (zweiseitig)	<0,001

Tab. 15: Zusammenhang zwischen Aphereseerfolg und präapheretischem CD34⁺-Wert. Dargestellt sind die deskriptiven Parameter des präapheretischen CD34⁺-Wertes im Gesamtkollektives sowie bei Patienten mit Nonresponse und mit Response. Die Berechnung der Signifikanz p für den Aphereseerfolg erfolgte mittels einfaktorieller univariater binär logistischer Regression. Patienten mit Mobilisationsabbruch (n = 10) wurden aus der Analyse ausgeschlossen, keine Angabe der Werte bei n = 11 Patienten.

	n	präapheretischer CD34 ⁺ -Wert				p
		Median	MW	SD	Streuung	
Gesamtkollektiv	316	70	138	19	3-186	
Nonresponse	47	12	13	1,1	3-72	<0,001
Response	269	95	159	19,8	3-186	

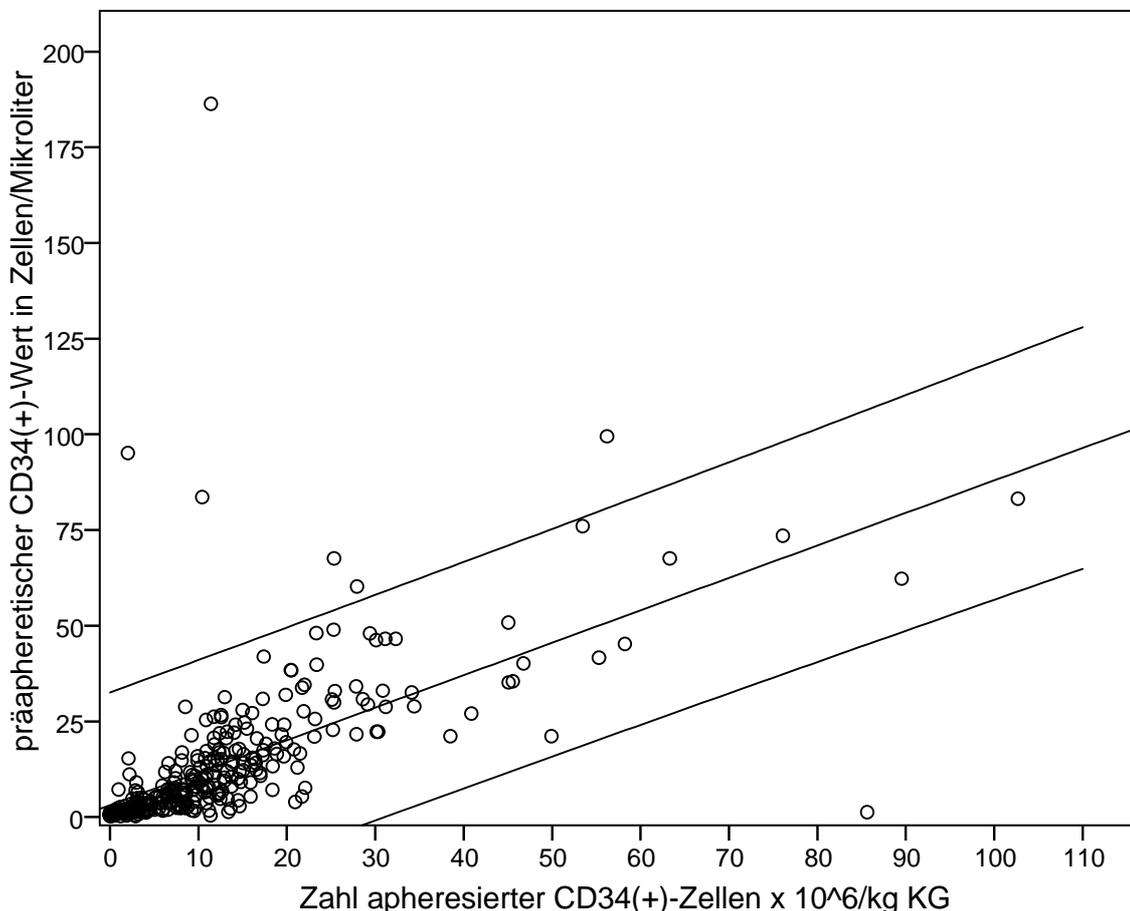


Abb. 4: Korrelation des präapheretischen CD34⁺-Wertes mit der Zahl apheresierter CD34⁺-Zellen/kg KG. Die Punktwolke des Streudiagramms stellt die Korrelation zwischen der Zahl apheresierter CD34⁺-Zellen/kg KG und dem präapheretischen CD34⁺-Wert dar. Durch die Punktwolke wurde eine Regressionsgrade - mittlere Linie - gelegt, die anderen Linien markieren den 95 %-Konfidenzintervall. Die Korrelation der Regressionsgrade beträgt 0,62. Diese Regression war auf einem Niveau von p<0,001 signifikant.

Tab. 16: Vergleich der Aphereseergebnisse und des Aphereseerfolges unterteilt nach präapheretischen CD34⁺-Werten. Dargestellt sind die deskriptiven Werte der Zahl apheresierter CD34⁺-Zellen/kg KG, die Nonresponse- und Response-Quoten sowie die Zahl optimaler Aphereseergebnisse in den dargestellten, anhand des präapheretischen CD34⁺-Wertes unterschiedenen 5 verschiedenen Gruppen. Patienten mit Mobilisationsabbruch (n = 10) wurden aus der Analyse ausgeschlossen, keine Angabe bei n = 11.

präapheretischer CD34 ⁺ -Wert in CD34 ⁺ -Zellen/µl	Fälle (n)	Zahl apheresierter Zellen			Non- response % (n)	Response % (n)	Optimale Apherese % (n)
		Median	MW	SD			
< 10	13	1,2	2,1	3	62 (8)	38 (5)	8 (1)
≥ 10	293	10	13,3	14,1	10 (30)	90 (263)	72 (213)
≥ 15	269	10,9	14,1	13,6	5 (12)	95 (257)	78 (211)
≥ 20	244	11,8	15,1	13,9	2 (5)	98 (239)	84 (204)
≥ 25	229	12,2	15,8	14,1	1 (3)	99 (226)	86 (197)

Im Gesamtkollektiv konnten insgesamt 3 Patienten identifiziert werden, deren präapheretische CD34⁺-Werte ≥ 25 CD34⁺-Zellen/µl Blut betragen und bei denen dennoch das Aphereseziel nicht erreicht wurde. Insbesondere lag bei einer 48-jährigen Patientin mit Multiplen Myelom ein besonders hoher präapheretischer CD34⁺-Wert von 72 CD34⁺-Zellen/µl vor. Zur Mobilisation wurde das Mobilisationschemotherapieprotokoll Bortezomib/Dexamethason/Cyclophosphamid in Kombination mit 480 µg Filgrastim/Tag über 8 Tage angewendet. Es wurden 0,97 x 10⁶ CD34⁺-Zellen/kg KG am Tag 11 apheresiert. Die Patientenakte zeigte keine Auffälligkeiten im Mobilisationsprozeß, die Patientin wurde zuvor bestrahlt und erhielt im Vorfeld einen Zyklus Chemotherapie nach dem VAD-Schema und 4 Zyklen nach dem Idarubicin/Dexamethason-Schema. Bei den beiden weiteren Patienten lagen die präapheretischen Werte nur knapp über 25 CD34⁺-Zellen/µl.

4.6 Aphereseerfolg bei Erstmobilisation im Vergleich zur Erst-Remobilisation

Im folgenden Abschnitt wurden ausschließlich Erst-Remobilisationen analysiert, dabei handelte es sich um die erste Remobilisation nach zuvor erfolgter Erstmobilisation. Es handelte sich um 28 % (n = 128) der ausgewerteten Mobilisationsversuche. Der Vergleich der Patientencharakteristika zwischen Erstmobilisationen und Erst-Remobilisationen ist in Tabelle 17 dargestellt.

Alter und Geschlecht waren annähernd gleich verteilt. Die remobilisierten Patienten waren stärker mit Chemotherapie vortherapiert, während der Prozentsatz an zuvor

bestrahlten Patienten gleich hoch war. Die Zahl der Patienten mit rezidivierender Erkrankung war in der Gruppe der remobilisierten Patienten erhöht.

Am häufigsten wurde eine Erst-Remobilisation aufgrund eines Nonresponse auf die vorhergehende Mobilisation durchgeführt. Weitere Gründe waren der Verbrauch der Präparate aufgrund erfolgter PBSC-Transplantation, die Apherese weiterer CD34⁺-Zellen als Reserve bzw. war eine erneute Apherese analog des Studienprotokolls vorgegeben oder das Präparat war z. B. aufgrund bakterieller Kontamination nicht verwendbar. Eine Erst-Remobilisation mit dem Ziel der Reduktion der Tumorzellkontamination (in vivo purging) wurde nur in wenigen Fällen durchgeführt. Bei 17 % fehlte die Dokumentation des Grundes für die Durchführung der Erst-Remobilisation (Tab. 18).

Tab. 17: Vergleich der Patientencharakteristika zwischen Erstmobilisationen und Erst-Remobilisationen. Dargestellt sind Alter, Geschlecht, Vortherapie (mit Zahl zuvor angewandeter Chemotherapieprotokolle, Bestrahlung) und Vorliegen eines Rezidivs. Fehlende Werte: bei Angaben zur Bestrahlung n = 2 (Erstmobilisation) bzw. n = 1 (Erst-Remobilisation) sowie bei Angaben zu Rezidiven n = 23 (Erstmobilisation) bzw. n = 8 (Erst-Remobilisation).

	Erstmobilisation n = 337	Erst-Remobilisation n = 128
Alter		
Median (Streuung)	49 (16 - 77)	50 (16 - 77)
Geschlecht		
Männlich	239 (71 %)	91 (71 %)
Weiblich	98 (29 %)	37 (29 %)
Zahl zuvor angewandeter Chemotherapieprotokolle		
Median (Streuung)	1 (0 - 7)	2 (1 - 7)
Z. n. Bestrahlung		
Nein	225 (67 %)	85 (67 %)
Ja	110 (33 %)	42 (33 %)
Rezidiv		
Nein	177 (56 %)	53 (43 %)
Ja	137 (44 %)	67 (57 %)

Bei den Erst-Remobilisationen wurden deutlich niedrigere präapheretische CD34⁺-Werte als bei Erstmobilisationen beobachtet. Remobilisierte Patienten apheresierten insgesamt $4,9 \times 10^6$ CD34⁺-Zellen/kg KG weniger als Patienten mit Erstmobilisation (Tab. 19). Bei einer Erst-Remobilisation bestand ein signifikant höheres Risiko einer Nonresponse ($p < 0,001$; OR 0,3; KI 0,2 - 0,5). Optimale Aphereseergebnisse wurden

bei remobilisierten Patienten signifikant seltener erreicht ($p < 0,001$; OR 0,4; KI 0,2 - 0,6). Des Weiteren wurde die Mobilisation signifikant häufiger aufgrund niedriger präapheretischer CD34⁺-Werte abgebrochen ($p < 0,001$; OR 5; KI 2,2 - 11,3).

In 30 Fällen erfolgte die Remobilisation aufgrund einer Nonresponse bei der Erstmobilisation. War dies der Fall, so wurden nur $1,2 \times 10^6$ CD34⁺-Zellen/kg KG apheresiert im Vergleich zu $5,1 \times 10^6$ CD34⁺-Zellen/kg KG bei Vorliegen einer anderen Indikation. Die Nonresponse-Quote war mit 60 % signifikant erhöht bei Erst-Remobilisationen aufgrund eines Nonresponse bei Erstmobilisation ($p = 0,006$; OR 0,3; KI 0,1 - 0,7; Tab. 20).

Tab. 18: Übersicht der Indikationen für die Erst-Remobilisation.

Indikation	n	%
Mobilisationsziel bei Erstmobilisation nicht erreicht	30	23
Verbrauch der Präparate	32	25
Zusätzliche Reserve / Vorgabe nach Studienprotokoll	31	24
Präparat der Erstmobilisation nicht verwendbar	11	9
In vivo purging	2	2
Keine Angabe	22	17
Gesamt	128	100

Tab. 19: Vergleich von Aphereseergebnis und Aphereseerfolg bei Erstmobilisationen und bei Erst-Remobilisationen. Dargestellt sind die deskriptiven Parameter der präapheretischen CD34⁺-Werte und der Zahl apheresierter CD34⁺-Zellen/kg KG sowie Response, Zahl optimaler Apheresen und Mobilisationsabbruch. Die Signifikanzanalyse erfolgte mittels einfaktorierlicher univariater binär logistischer Regression.

		Erstmobilisation n = 337	Erst-Remobilisation n = 128	p
Zahl apheresierter CD34 ⁺ -Zellen (x 10 ⁶ /kg KG)	Median	9,6	4,7	
	MW	13,1	7,9	
	SD	14,1	9,8	
präapheretischer CD34 ⁺ -Wert (CD34 ⁺ -Zellen/μl)	Median	70	27	
	MW	137	62	
	SD	19,1	15	
Nonresponse	n (%)	49 (15)	45 (35)	<0,001
Response	n (%)	288 (85)	83 (65)	
optimale Apherese	n (%)	227 (67)	56 (44)	<0,001
Mobilisationsabbruch	n (%)	10 (3)	17 (13)	<0,001

Tab. 20: Zusammenhang zwischen Aphereseerfolg und Indikation für die Erst-Remobilisation. Dargestellt ist die Nonresponse- und Response-Quote bei Erst-Remobilisation aufgrund der Nonresponse bei Erstmobilisation im Vergleich zum Vorliegen einer anderen Indikation. Bei n = 22 fehlte die Angabe des Remobilisationsgrundes. Die Berechnung der Signifikanz p für den Aphereseerfolg erfolgte mittels einfaktorieller univariater binär logistischer Regression. Keine Angabe bei n = 22 Patienten.

Indikation der Remobilisation	n	Nonresponse n (%)	Response n (%)	p
Nonresponse bei Erstmobilisation	30	18 (60)	12 (40)	0,006
Andere Indikation	76	23 (30)	53 (70)	

4.7 Analyse diagnosebezogener Faktoren

4.7.1 Zusammenhang zwischen Aphereseergebnis, Aphereseerfolg und Tumorentität

Die Entitäten wurden in 5 Gruppen unterteilt (vgl. Kap. 3, Abs. 3.4.2 und Tab. 3). Bei klinisch besonders relevanten Entitäten erfolgte eine Darstellung der Untergruppen. Es wurden nur Erstmobilisationen analysiert.

Die höchste mediane Zahl an CD34⁺-Zellen wurde mit $10,7 \times 10^6$ CD34⁺-Zellen/kg KG bei Patienten mit Lymphom apheresiert. In dieser Gruppe zeigten Patienten mit Multiplem Myelom und diffus-großzelligem Lymphom besonders gute Aphereseergebnisse. Die niedrigste Zahl an CD34⁺-Zellen/kg KG wurde bei Patienten mit Leukämie apheresiert. Insbesondere bei Vorliegen einer AML wurden mit median $2,1 \times 10^6$ CD34⁺-Zellen/kg KG niedrige Zahlen an CD34⁺-Zellen apheresiert (Tab. 21).

Die Ergebnisse der Analyse des Aphereseerfolges sind in Tabelle 21 abgebildet. Bei Patienten mit Lymphom wurde eine signifikant niedrigere Nonresponse-Quote beobachtet (p = 0,03; OR 0,5; KI 0,3 - 0,9). Hier zeigten speziell Patienten mit B-NHL (p = 0,001; OR 0,3; KI 0,1 - 0,6) und Patienten mit Multiplen Myelom (p = 0,04; OR 0,4; KI 0,14 - 0,96) signifikant niedrigere Nonresponse-Quoten im Vergleich zu anderen Entitäten. Signifikant höhere Nonresponse-Quoten wurden bei Patienten mit Leukämien beobachtet (p = 0,025; OR 2,8; KI 1,1 - 6,7), insbesondere bei Patienten mit AML (p = 0,008; OR 3,8; KI 1,4 - 10,3). Weiterhin wurden bei Patienten mit verschiedenen soliden Neoplasien signifikant höhere Nonresponse-Quoten beobachtet (p < 0,015; OR 2,8; KI 1,2 - 6,7).

Tab. 21: Zusammenhang zwischen Aphereseergebnis, Aphereseerfolg und der Tumorentität. Dargestellt sind die deskriptiven Parameter der Zahl apheresierter CD34⁺-Zellen/kg KG sowie Response- und Nonresponse-Quote. Aus den 5 Gruppen wurden klinisch besonders relevante Diagnosen gesondert aufgeführt. Die Berechnung der Signifikanz p für den Aphereseerfolg in der Gruppe von an einer Entität erkrankten Patienten gegenüber allen restlichen Patienten erfolgte mittels einfaktorieller univariater binär logistischer Regression.

Entität	Aphereseergebnis				Aphereseerfolg		
	n	Median	MW	SD	Response	Non-response	p
	10 ⁶ CD34 ⁺ -Zellen/kg KG				% (n)	% (n)	
Lymphom	167	10,7	13,3	12,6	90 (151)	10 (17)	0,03
M. Hodgkin	12	8,8	7,3	6,1	67 (8)	33 (4)	n.s.
B-NHL	146	10,9	13,7	12,5	93 (136)	7 (10)	0,001
Multiples Myelom	73	11,7	13,2	9,8	93 (68)	7 (5)	0,04
diffus-großz. B-NHL	32	10	15,7	16	94 (30)	6 (2)	n.s.
Mantelzelllymphom	15	8,8	11,7	8	93 (14)	7 (1)	n.s.
follikuläres B-NHL	15	11,8	15,3	20,4	87 (13)	13 (2)	n.s.
Leukämie	27	3,1	8,2	19,6	67 (18)	33 (9)	0,025
AML	20	2,1	8	22,5	60 (12)	40 (8)	0,008
ALL	7	7,4	9	7,7	86 (6)	14 (1)	n.s.
Keimzelltumoren	60	10,6	13,7	14,9	87 (52)	13 (8)	n.s.
Sarkom	53	8,5	12	13,9	87 (46)	13 (7)	n.s.
solide Neoplasie	30	4,1	10,3	14,6	70 (21)	30 (9)	0,015

4.7.2 Zusammenhang zwischen Aphereseergebnis, Aphereseerfolg und Rezidiv

Im Kollektiv waren Patienten mit Primärerkrankungen mit 56 % (n = 176) etwas häufiger vertreten. Bei 44 % (n = 138) der Patienten lag ein Rezidiv vor. In 23 Fällen fehlte die Angabe. Patienten mit Primärerkrankung apheresierten etwas mehr CD34⁺-Zellen/kg KG (Tab. 22). Bei Primärerkrankungen betrug die Nonresponse-Quote 10 %, bei Vorliegen eines Rezidives war diese mit 20 % signifikant höher (p = 0,01; OR 2,2; KI 1,2 - 4,2; Tab. 22). Die Quote optimaler Aphereseergebnisse betrug bei Primärerkrankungen 70,5 % und sank auf 63 % bei Vorliegen eines Rezidivs. Dieser Unterschied zeigte in der einfaktoriellen univariaten binär logistischen Regression jedoch keine Signifikanz (p = 0,1).

Tab. 22: Zusammenhang zwischen Aphereseergebnis, Aphereseerfolg und Vorliegen eines Rezidivs. Dargestellt sind die Zahl apheresierter CD34⁺-Zellen/kg KG sowie Nonresponse- und Response-Quote bei Patienten mit Primärerkrankung und Patienten mit Rezidiv. Die Berechnung der Signifikanz p für den Aphereseerfolg erfolgte mittels einfaktorieller univariater binär logistischer Regression. Keine Angabe bei n = 23 Patienten.

	n	Aphereseergebnis			Aphereseerfolg		p
		Median in 10 ⁶ CD34 ⁺ -Zellen/kg KG	MW	SD	Response % (n)	Nonresponse % (n)	
Primär- erkrankung	176	10	13,8	15,7	90 (158)	10 (18)	0,01
Rezidiv	138	8,3	11,7	12,9	80 (110)	20 (28)	

4.8 Analyse der Vortherapie

4.8.1 Zusammenhang zwischen Aphereseergebnis, Aphereseerfolg und Vortherapie

Unter den 337 Patienten mit Erstmobilisationen befanden sich 19 Patienten (4 %), die vor Beginn der Mobilisation keine Antitumor-Therapie erhalten hatten (weder Chemotherapie noch Bestrahlung). Nicht vortherapierte Patienten apheresierten 2,6 x 10⁶ CD34⁺-Zellen/kg KG mehr im Vergleich zu vortherapierten Patienten (Tab. 23). Die Nonresponse-Quote war mit 9,5 % geringer im Vergleich zu 15 % bei vortherapierten Patienten, ohne dass dieser Unterschied signifikant war (p = 0,5). Der Prozentsatz optimaler Aphereseergebnisse war in beiden Gruppen identisch (67 %; p = 0,9). Es wurde bei nicht vortherapierten Patienten einen Tag kürzer G-CSF appliziert (median 9 vs. 10 Tage) und eine geringere Dosis an G-CSF verbraucht (median 4800 vs. 6600 µg).

Tab. 23: Zusammenhang zwischen Aphereseergebnis, Aphereseerfolg und der Vortherapie. Dargestellt sind die deskriptiven Werte der Zahl apheresierter CD34⁺-Zellen/kg KG sowie die Nonresponse- und Response-Quote bei nicht vortherapierten und vortherapierten Patienten. Die Berechnung der Signifikanz p für den Aphereseerfolg erfolgte mittels einfaktorieller univariater binär logistischer Regression.

	n	Aphereseergebnis			Aphereseerfolg		p
		Median in 10 ⁶ CD34 ⁺ -Zellen/kg KG	MW	SD	Response % (n)	Nonresponse % (n)	
keine Vortherapie	19	11,8	21,2	24,4	90,5 (19)	9,5 (2)	n.s.
Vortherapie	318	9,2	12,1	13,1	85 (269)	15 (47)	

4.8.2 Zusammenhang zwischen Aphereseergebnis, Aphereseerfolg und Bestrahlung

Bei 225 Patienten (67 %) war bis zum Zeitpunkt der Apherese keine Bestrahlung vorgenommen worden. In 110 Fällen (33 %) war eine Bestrahlung erfolgt (Tab. 33). Die Angabe, ob eine Bestrahlung erfolgte, fehlte bei n = 2 Patienten. Bei Z. n. Bestrahlung wurden durchschnittlich $1,8 \times 10^6$ CD34⁺-Zellen/kg KG weniger apheresiert.

Deutliche Unterschiede zeigten sich bei Betrachtung des Aphereseerfolges. Bei Z. n. Bestrahlung bestand mit 23 % eine signifikant höhere Nonresponse-Quote (p = 0,004; OR 2,5; KI 1,3 - 4,5) im Vergleich zu 11 % bei Patienten bei denen keine Bestrahlung erfolgte (Tab. 24). Hingegen gab es bei der Zahl optimaler Aphereseergebnisse nur geringere Unterschiede. Sie betrug 68 % bei Patienten, die keine Bestrahlung erhielten und 65,5 % bei Patienten mit Z. n. Bestrahlung.

Tab. 24: Zusammenhang zwischen Aphereseergebnis, Aphereseerfolg und vorausgegangener Bestrahlung. Dargestellt sind Zahl apheresierter CD34⁺-Zellen/kg KG sowie Nonresponse- und Response-Quote bei Patienten ohne Bestrahlung in der Vortherapie und bei Patienten mit Z. n. Bestrahlung. Die Berechnung der Signifikanz p für den Aphereseerfolg erfolgte mittels einfaktorieller univariater binär logistischer Regression. Keine Angabe bei n = 2 Patienten.

	n	Aphereseergebnis			Aphereseerfolg		p
		Median in 10^6 CD34 ⁺ -Zellen/kg KG	MW	SD	Response % (n)	Nonresponse % (n)	
keine Bestrahlung	225	10,1	14,1	15,7	89 (201)	11 (24)	0,004
Z. n. Bestrahlung	110	8,3	9,7	9,9	77 (85)	23 (25)	

4.8.3 Zusammenhang zwischen Aphereseergebnis, Aphereseerfolg und Vorbehandlung mit Chemotherapie

Anwendung stammzelltoxischer Substanzen in der Vortherapie

Bei der Mehrzahl der in dieser Arbeit analysierten Patienten wurde eine Vielzahl verschiedener stammzelltoxischer Substanzen in der Vortherapie angewendet. In diesem Abschnitt wurde sich auf die Auswertung von 5 verschiedenen Substanzen bzw. Substanzklassen beschränkt. Patienten ohne Vortherapie wurden von der Analyse ausgeschlossen (n = 19). Fehlende Werte lagen vor bei n = 24 Patienten (Alkylantien), n = 23 (Platinkomponenten), n = 28 (Melphalan), n = 21 (Cyclophosphamid) und n = 24 (Cytarabin). Am häufigsten wurden in der Vortherapie Alkylantien eingesetzt (n = 184). Von der Klasse der Alkylantien wurden zwei Substanzen gesondert betrachtet. Cyclophosphamid wurde bei 96 Fällen angewendet. Melphalan gilt als besonders

stammzelltoxisch und wurde nur bei 22 Fällen angewendet. Platinkomponenten wurden bei 73 Fällen angewendet. Mit einer Differenz von $5,9 \times 10^6$ CD34⁺-Zellen/kg KG war bei Patienten mit Vortherapie mit Cytarabin das Aphereseergebnis deutlich schlechter als bei Patienten ohne Vortherapie mit Cytarabin. Auch die Nonresponse-Quote nach Vortherapie mit Cytarabin war signifikant höher ($p < 0,001$; OR 4,4; KI 1,9 - 10,3). Ebenso zeigten sich signifikant höhere Nonresponse-Quoten nach Vortherapie mit Platinkomponenten ($p = 0,04$; OR 2,1; KI 1,05 - 4,3) sowie nach Vortherapie mit Melphalan ($p = 0,01$; OR 3,5; KI 1,3 - 9,3) jeweils im Vergleich zu Patienten, die nicht mit diesen Substanzen vortherapiert wurden (Tab. 25).

Tab. 25: Zusammenhang zwischen Aphereseergebnis, Aphereseerfolg und der Vortherapie mit verschiedenen stammzelltoxischen Substanzen. Dargestellt sind die deskriptiven Parameter der Zahl apheresierter CD34⁺-Zellen/kg KG sowie die jeweiligen Nonresponse- und Response-Quoten. Die Berechnung der Signifikanz p für den Aphereseerfolg erfolgte mittels einfaktorieller univariater binär logistischer Regression. Patienten ohne Vortherapie wurden von der Analyse ausgeschlossen $n = 19$. Fehlende Werte: $n = 24$ (Alkylantien), $n = 23$ (Platinkomponenten), $n = 28$ (Melphalan), $n = 21$ (Cyclophosphamid), $n = 24$ (Cytarabin).

		n	Aphereseergebnis			Aphereseerfolg		p
			Median in 10^6 CD34 ⁺ -Zellen/Kg KG	MW	SD	Response % (n)	Nonresponse % (n)	
Alkylantien	Nein	110	10,8	14,7	15,3	89 (98)	11 (12)	n. s.
	Ja	184	9,6	12,3	12,7	85 (157)	15 (27)	
Platinkomponenten	Nein	222	10,4	13,9	14,4	89 (198)	11 (24)	0,04
	Ja	73	8,1	10,7	11,3	79 (58)	21 (15)	
Melphalan	Nein	266	10	13,4	13,9	88 (235)	12 (31)	0,01
	Ja	22	4,9	7,9	8,3	68 (15)	32 (7)	
Cyclophosphamid	Nein	201	10,8	13,6	14,1	89 (178)	11 (23)	n. s.
	Ja	96	9	12,1	12,9	82 (79)	18 (17)	
Cytarabin	Nein	265	10,1	13,2	13,7	88 (233)	12 (32)	<0,001
	Ja	29	4,2	12,1	21,2	62 (18)	38 (11)	

Anzahl verschiedener Chemotherapieprotokolle in der Vortherapie

Bei 55 % der vortherapierten Patienten ($n = 189$) wurde nur ein Chemotherapieprotokoll in der Vortherapie angewandt, bei 26 % ($n = 87$) wurden zwei verschiedene und bei den restlichen Fällen ($n = 42$) 3 oder mehr verschiedene Protokolle angewandt. Es folgte eine Einteilung in die Gruppen " ≤ 1 Protokoll" ($n = 189$, zuzüglich der 19 nicht vortherapierten Patienten) und " > 1 Protokoll" ($n = 129$). Patienten, die mehr als ein

Chemotherapieprotokoll erhalten hatten, apherisierten später $4,1 \times 10^6$ CD34⁺-Zellen/kg KG weniger im Vergleich zu ≤ 1 Protokoll (Tab. 26).

Bei Patienten mit Nonresponse waren median 2 verschiedene Protokolle (MW 1,9) in der Krankengeschichte erfolgt, bei Patienten mit Response 1 Protokoll (MW 1,4). In der Signifikanzanalyse war die Nonresponse-Quote signifikant höher bei Patienten, die mehr als ein Protokoll erhalten haben ($p = 0,001$; OR 3; KI 1,6 - 5,5; Tab. 26). Auch der Prozentsatz optimaler Aphereseergebnisse wies signifikante Unterschiede auf. Bei 58 % der Patienten mit > 1 Protokoll im Vergleich zu 73 % bei Patienten mit ≤ 1 Protokoll wurden optimale Aphereseergebnisse erreicht ($p = 0,006$; OR 1,9; KI 1,2 - 3).

Tab. 26: Zusammenhang zwischen Aphereseergebnis, Aphereseerfolg und der Zahl angewandeter Chemotherapieprotokolle in der Vortherapie. Die Tabelle zeigt die Zahl apherisierter CD34⁺-Zellen/kg KG sowie Nonresponse- und Response-Quote unterteilt nach Zahl angewandeter Chemotherapieprotokolle in der Vortherapie. Die Berechnung der Signifikanz p für den Aphereseerfolg erfolgte mittels einfaktorieller univariater binär logistischer Regression.

	n	Aphereseergebnis			Aphereseerfolg		p
		Median in 10^6 CD34 ⁺ -Zellen/kg KG	MW	SD	Response % (n)	Nonresponse % (n)	
≤ 1 Protokoll	208	10,4	14	14,4	91 (188)	9 (19)	0,001
> 1 Protokoll	129	6,3	10,5	13,6	77 (100)	23 (30)	

Anzahl der Chemotherapiezyklen in der Vortherapie

Median wurden in der Vortherapie 4 Zyklen Chemotherapie appliziert. Es lag eine starke Streuung der applizierten Zykluszahl vor (0 – 27 Zyklen). Patienten mit Nonresponse erhielten durchschnittlich vor dem Mobilisationsversuch 6 Zyklen Chemotherapie – unabhängig von der Art des Protokolls / der Protokolle. Patienten mit Response wurden in der Vortherapie durchschnittlich 2 Zyklen Chemotherapie weniger appliziert (Tab. 27). Patienten mit einer hohen Zahl an Chemotherapiezyklen in der Vortherapie zeigten signifikant schlechtere Aphereseerfolge ($p = 0,02$; OR 1,1; KI 1,05 - 1,15; Tab. 27).

Tab. 27: Zusammenhang zwischen Aphereseerfolg und der Zahl zuvor applizierter Chemotherapiezyklen. Dargestellt sind die deskriptiven Werte für die Zahl der applizierten Chemotherapiezyklen. Die Berechnung der Signifikanz p für den Aphereseerfolg erfolgte mittels univariater binär logistischer Regression.

	n	Zahl der Chemotherapiezyklen				p
		Median	MW	SD	Streuung	
Gesamtkollektiv	337	4	5	4	0 - 27	
Nonresponse	49	6	6,2	4,6	0 - 20	0,02
Response	288	4	4,7	3,9	0 - 27	

4.9 Analyse der Komplikationen bei der Mobilisation

Im folgenden Abschnitt wurden nur Fälle einbezogen, bei denen eine Chemomobilisation angewendet wurde (n = 317). Steady-State-Mobilisationen (n = 20) wurden nicht analysiert. Bei 61 Mobilisationsversuchen fehlte die Angabe der Laborwerte zum Vorliegen einer Neutropenie und bei 55 Mobilisationsversuchen fehlte die Angabe zum Vorliegen einer Thrombozytopenie. Die Angabe, ob ein neutropenes Fieber vorlag, fehlte bei 19 Fällen. Es wurden keine Todesfälle beobachtet, die im unmittelbaren Zusammenhang mit Mobilisation oder Apherese standen.

4.9.1 Zusammenhang zwischen Aphereseerfolg, Aphereseergebnis und Zytopenien

Neutropenie: Bei 59 % der Mobilisationsversuche (n = 186) war eine CTC 1V Neutropenie zu beobachten. Durchschnittlich begann diese am Tag +9 nach Start der Mobilisationschemotherapie und endete am Tag +11. Bei Mobilisationsversuchen, bei denen eine CTC 1V Neutropenie beobachtet wurde, konnten median $2,8 \times 10^6$ CD34⁺-Zellen/kg KG weniger apheresiert werden, als bei Mobilisationsversuchen ohne CTC 1V Neutropenie (Tab. 28). Die Nonresponse-Quote unterschied sich nur geringfügig (n.s.). Auch die Zahl optimaler Aphereseergebnisse war annähernd gleich verteilt. Sie betrug 75 % ohne Vorliegen einer CTC 1V Neutropenie und 69 % mit CTC 1V Neutropenie (n.s.). Bei Patienten mit Nonresponse dauerte diese median einen Tag länger bei Patienten mit Response (Tab. 29). Es zeigte sich in der univariaten binär logistischen Regression ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Nonresponse und der Dauer der CTC 1V Neutropenie (p = 0,013; OR 0,9; KI 0,83 - 0,98).

Thrombozytopenie: Bei 53 % der Mobilisationsversuche (n = 217) war eine CTC 1V Thrombozytopenie zu beobachten. Diese begann im Mittel am Tag +12 nach Start der Mobilisationschemotherapie und endete am Tag +16. Bei Mobilisationsversuchen mit

CTC 1V Thrombozytopenie konnten median $1,2 \times 10^6$ CD34⁺-Zellen/kg KG weniger apheresiert werden als bei Mobilisationsversuchen ohne schwere Thrombozytopenie (Tab. 28). Die Nonresponse-Quote unterschied sich im Vergleich zur Vorliegen einer CTC 1V Thrombozytopenie nur geringfügig ($p = 0,8$). Patienten mit Nonresponse befanden sich median 3 Tage länger in der CTC 1V Thrombozytopenie als Patienten mit Response (Tab. 29). In der Signifikanzanalyse der univariaten binär logistischen Regression zeigte sich ein Zusammenhang zwischen Nonresponse und der Dauer der CTC 1V Thrombozytopenie ($p = 0,03$; OR 0,9; KI 0,8 - 0,99; Tab. 29).

Tab. 28: Zusammenhang zwischen Aphereseergebnis, Aphereseerfolg und Auftreten von CTC 1V Zytopenien. Dargestellt sind die deskriptiven Parameter der Zahl apheresierter CD34⁺-Zellen/kg KG sowie Nonresponse- und Response-Quote. Die Berechnung der Signifikanz p für den Aphereseerfolg erfolgte mittels einfaktorieller univariater binär logistischer Regression. Die Analyse erfolgte anhand der Patienten mit erfolgter Chemomobilisation ($n = 317$), fehlende Werte lagen bei $n = 61$ Patienten vor (Neutropenie) bzw. bei $n = 55$ Patienten (Thrombozytopenie).

		Aphereseergebnis				Aphereseerfolg		
		Median	MW	SD	Response	Nonresponse		
		in 10^6 CD34 ⁺ -Zellen/kg KG				% (n)	% (n)	p
	n							
Neutropenie	Nein	70	8,3	11	10,3	89 (62)	11 (8)	n. s.
	Ja	186	11,1	14,5	15,9	88 (164)	12 (22)	
Thrombozytopenie	Nein	148	10,9	13,2	13,2	88 (130)	12 (18)	n. s.
	Ja	114	9,7	13,9	16,4	87 (99)	13 (15)	

Tab. 29: Zusammenhang zwischen Aphereseerfolg und der Dauer von CTC 1V Zytopenien. Dargestellt sind die deskriptiven Parameter der Dauer von Neutropenie und Thrombozytopenie in Tagen. Die Berechnung der Signifikanz p für den Aphereseerfolg erfolgte mittels einfaktorieller univariater binär logistischer Regression. Die Analyse erfolgte an Patienten mit Chemomobilisationen, bei denen eine CTC 1V Neutropenie bzw. Thrombozytopenie vorlag.

		Dauer CTC 1V Neutropenie (in Tagen)					
		Median	MW	SD	Streuung	p	
	n						
Gesamtkollektiv	186	4	4,6	3,7	1 - 23		
Nonresponse	22	5	6,9	6,1	1 - 23	0,013	
Response	164	4	4,3	3,1	1 - 18		
		Dauer CTC 1V Thrombozytopenie (in Tagen)					
		Median	MW	SD	Streuung	p	
	n						
Nonresponse	15	6	7	4,3	2 - 16	0,03	
Response	99	3	4,1	3,4	1 - 22		

4.9.2 Zusammenhang zwischen Aphereseerfolg, Aphereseergebnis und Auftreten von neutropenem Fieber

Neutropenes Fieber trat als Komplikation bei 12 % (n = 38) der Mobilisationsversuche auf. Wurde ein neutropenes Fieber beobachtet, so konnten im Median $3,8 \times 10^6$ CD34⁺-Zellen/kg KG weniger apheresiert werden (Tab. 30). Patienten mit neutropenem Fieber zeigten eine Nonresponse-Quote von 21 % im Vergleich zu 11 % bei Patienten ohne Fieber. Dieser Unterschied war in der Signifikanzanalyse nicht signifikant (p = 0,09). Optimale Aphereseergebnisse wurden bei Vorliegen von neutropenem Fieber seltener erreicht. Die Quote optimaler Aphereseergebnisse betrug 73 % bei Patienten ohne neutropenes Fieber und 61 % bei Patienten mit Vorliegen von neutropenem Fieber, ohne dass dieser Unterschied eine statistische Signifikanz erreichte (p = 0,1).

Tab. 30: Zusammenhang zwischen Aphereseergebnis, Aphereseerfolg und neutropenem Fieber. Dargestellt sind die deskriptiven Parameter der Zahl apheresierter CD34⁺-Zellen/kg KG, sowie Response- und Nonresponse-Quote ohne und mit Auftreten von neutropenen Fieber. Die Berechnung der Signifikanz p für den Aphereseerfolg erfolgte mittels einfaktorieller univariater binär logistischer Regression. Die Analyse erfolgte anhand der Patienten mit Chemomobilisation (n = 317), fehlende Werte lagen bei n = 19 Patienten vor.

	n	Aphereseergebnis			Aphereseerfolg		p
		Median	MW	SD	Response	Nonresponse	
		in 10^6 CD34 ⁺ -Zellen/kg KG			% (n)	% (n)	
kein neutropenes Fieber	260	10,8	14	15,1	89 (231)	11 (29)	n. s.
neutropenes Fieber	38	7,0	8,5	8,5	79 (30)	21 (8)	

4.10 Multifaktorielle logistische Regression und allgemeines lineares Modell

4.10.1 Multifaktorielle logistische Regression der Einflussfaktoren des Aphereseerfolges

Folgende Faktoren, welche in der einfaktoriellen univariaten binär logistischen Regression einen signifikanten Zusammenhang mit dem Aphereseerfolg zeigten, wurden in der multifaktoriellen logistischen Regression als Einflussfaktoren eingesetzt: Steady-State-Mobilisation, das Mobilisationsprotokoll IEV und die Gruppe andere Mobilisationsprotokolle, der präapheretische CD34⁺-Wert, die Entitäten B-NHL, Multiples Myelom, AML und die Gruppe anderer solider Neoplasien, Rezidiv, Z. n. Bestrahlung und Anwendung von > 1 Chemotherapieprotokoll. Die Dauer der 1V Zytopenien sowie

die Anwendung von Platin, Melphalan und Cytarabin in der Krankengeschichte wurden aufgrund zahlreicher fehlender Werte nicht in die Analyse eingeschlossen. Diese Faktoren wurden nur bei einer selektiven Auswahl von Patienten gemessen und erniedrigen somit die Repräsentativität der Ergebnisse. Es konnten aufgrund fehlender Werte nur 88 % der Fälle (n = 296) in die Analyse einfließen. Als binäre abhängige Variable wurde der Aphereseerfolg eingesetzt.

In der multifaktoriellen logistischen Regression zeigte sich, dass die Zahl der zuvor applizierten Chemotherapieprotokolle, das Vorliegen von soliden Neoplasien und der präapheretische CD34⁺-Wert unabhängige Prädiktoren für den Erfolg der Apherese darstellen (Tab. 31). Wenn Patienten in der Krankengeschichte mehr als ein Chemotherapieprotokoll erhalten hatten, sank die Wahrscheinlichkeit eines Aphereseerfolges um ein Drittel im Vergleich zu Patienten, die kein oder nur ein Chemotherapieprotokoll erhalten hatten (p = 0,02; OR 0,3; KI 0,12 - 0,8).

Bei Patienten, bei denen eine solide Neoplasie vorlag, reduzierte sich die Wahrscheinlichkeit eines Aphereseerfolges um ein Fünftel im Vergleich zu Patienten mit den Diagnosen Lymphom, Leukämie, Keimzelltumor und Sarkom (p = 0,025; OR 0,2; KI 0,04 - 0,8).

Der präapheretische CD34⁺-Wert stand in einem signifikanten Zusammenhang mit dem Aphereseerfolg. Pro Zelle/µl des präapheretischen CD34⁺-wertes erhöhte sich die Wahrscheinlichkeit eines Aphereseerfolges 4,4-fach (p < 0,001; OR 4,4; KI 0,25 - 7,9).

Tab. 31: Multifaktorielle logistische Regression für die Faktoren mit Einfluss auf den Aphereseerfolg. In die multifaktorielle Regression wurden jene Faktoren einbezogen, die in der einfaktoriellen univariaten binär logistischen Regression eine statistische Signifikanz zeigten.

Variable	B	SF	p	OR	95 % KI	
Zahl der zuvor applizierten Chemotherapieprotokolle > 1	-1,12	0,5	0,02	0,3	0,12	0,8
andere solide Neoplasien	-1,7	0,8	0,025	0,2	0,04	0,8
präapheretischer CD34 ⁺ -Wert	1,5	0,3	<0,001	4,4	2,5	7,9

Abkürzungen Tab. 31: B = Regressionskoeffizient, SF = Standardfehler.

4.10.2 Allgemeines lineares Modell zu den Einflussfaktoren des Aphereseergebnisses

In der jeweils einfaktoriellen Analyse zeigten im allgemeinem linearen Modell der präapheretische CD34⁺-Wert, die Anwendung von mehr als einem Chemotherapieprotokoll in der Vortherapie, der Z. n. Bestrahlung und eine Steady-

State-Mobilisation einen signifikanten Einfluss auf die Zahl apheresierter CD34⁺-Zellen/kg KG (Tab. 32).

Im multifaktoriellen Analyse des allgemeinen linearen Modells zeigten jedoch nur der präapheretische CD34⁺-Wert und der Z. n. Bestrahlung einen signifikanten Einfluss auf die Zahl apheresierter CD34⁺-Zellen/kg KG (Tab. 33). Steady-State-Mobilisationen zeigten mit $p = 0,08$ einen Einfluss, der jedoch keine statistische Signifikanz erreichte.

Tab. 32: Einfaktorielle Analyse mittels allgemeinem linearem Modell für die Faktoren mit Einfluss auf das Aphereseergebnis. Einbezogen wurden die Faktoren, für die sich in der einfaktoriellen univariaten binär logistischen Regression ein signifikanter Zusammenhang ergeben hatte. Diese wurden einzeln hinsichtlich ihres Einflusses auf die Zahl apheresierter CD34⁺-Zellen/kg KG getestet.

	p	OR	95 % KI	
Zahl zuvor applizierter Chemotherapieprotokolle > 1	0,001	5,3	2,3	7,7
Z.n. Bestrahlung	0,004	3,9	1,3	6,5
Steady-State-Mobilisation	0,002	9,1	3,8	14,3
präapheretischer CD34 ⁺ -Wert	<0,001	0,48	0,43	0,53

Tab. 33: Multifaktorielle Analyse mittels allgemeinem linearem Modell für die Faktoren mit Einfluss auf das Aphereseergebnis. Einbezogen wurden die Faktoren für die in der einfaktoriellen univariaten binär logistischen Regression ein signifikanter Zusammenhang beobachtet worden war. Diese wurden in einem zusammenfassenden Modell auf ihren gemeinsamen Einfluss auf die Zahl apheresierter CD34⁺-Zellen/kg KG getestet.

	p	OR	95 % KI	
präapheretischer CD34 ⁺ -Wert	<0,001	0,44	0,4	0,5
Z. n. Bestrahlung	0,04	2,8	0,2	5,3

5 Diskussion

5.1 Wesentliche Resultate der vorliegenden Studie

Anhand einer großen Patientenzahl und der Erfassung über einen längeren Zeitraum wurde in der vorliegenden retrospektiven Studie der Stellenwert ausgewählter Risikofaktoren und Parameter für das Resultat der Apherese autologer PBSC bei Patienten mit geplanter HD-Chemotherapie untersucht. Es wurden 465 Mobilisationsversuche erfasst, davon 337 Erstmobilisationen und 128 Erst-Remobilisationen aufgrund unterschiedlicher Indikation. In der vorliegenden Arbeit wurde ein Aphereseergebnis von $< 2,0 \times 10^6$ CD34⁺-Zellen/kg KG als Nonresponse betrachtet. Dieser Grenzwert wurde auch in vielen anderen internationalen Studien gewählt, da bei einer transplantierten Menge von $\geq 2 \times 10^6$ CD34⁺-Zellen/kg KG ein adäquates Engraftment zu erwarten ist (Sezer et al., 2000; Klaus et al., 2007; Dipersio et al., 2010).

Als erstes wesentliches Ergebnis konnte die vorliegende Studie bestätigen, dass der präapheretische CD34⁺-Wert eine verlässliche Vorhersage des Mobilisationserfolges erlaubt. In der multifaktoriellen Analyse zeigte sich ein unabhängiger Zusammenhang zwischen der Höhe des präapheretischen CD34⁺-wertes sowohl mit dem Aphereseerfolg als auch mit der absoluten Zahl apheresierter CD34⁺-Zellen/kg KG. Die Nonresponse-Quote betrug 62 % für präapheretische CD34⁺-Werte von $< 10/\mu\text{l}$ jedoch nur 2 % bei $\geq 20/\mu\text{l}$.

Weiterhin bestätigt die vorliegende Studie den Einfluss der Vortherapie auf das Resultat der Apherese. So fanden sich die Zahl der Chemotherapieprotokolle in der Vortherapie und der Z. n. Bestrahlung als wichtige Risikofaktoren in der multifaktoriellen Analyse. Hier zeigte sich, dass für Patienten, die in der Krankengeschichte mehr als ein Chemotherapieprotokoll erhalten hatten, die Wahrscheinlichkeit eines Aphereseerfolges um ein Drittel sank im Vergleich zu Patienten, die kein oder nur ein Chemotherapieprotokoll erhalten hatten. Für den Z. n. Bestrahlung zeigte sich ein unabhängiger Einfluss auf die absolute Zahl apheresierter CD34⁺-Zellen/kg KG.

Die vorliegende Studie zeigt, dass bei Remobilisation unabhängig von der zugrundeliegenden Indikation zur erneuten Apherese schlechtere Resultate zu erwarten sind.

Bei Erstmobilisationen konnten median $9,6 \times 10^6$ CD34⁺-Zellen/kg KG apheresiert werden. Bei Erst-Remobilisationen konnten mit $4,7 \times 10^6$ CD34⁺-Zellen/kg KG im Vergleich zu Erstmobilisationen deutlich niedrigere Aphereseergebnisse erzielt werden.

Bei Erstmobilisationen wurde eine Nonresponse-Quote von 15 %, bei Erst-Remobilisationen dagegen von 35 % beobachtet.

Die weiteren untersuchten Faktoren wie das Vorliegen eines Rezidives und die Wahl der Mobilisationsstrategie zeigten einen tendenziellen Einfluss auf den Aphereseerfolg, wenngleich ein unabhängiger Einfluss in der multifaktoriellen Analyse nicht beobachtet werden konnte. Diese Faktoren können eventuell zur individuellen Risikoabschätzung der zu mobilisierenden Patienten hinzugezogen werden. Bei den Mobilisationsstrategien zeigten vor allem Steady-State-Mobilisationen mit einer Nonresponse-Quote von 50 % im Vergleich zu allen anderen Mobilisationsstrategien mit einer Nonresponse-Quote von 12 % deutlich geringere Aphereseerfolge.

Des Weiteren wurde in dieser Studie eine kleine, inhomogen behandelte Zahl von Patienten analysiert, bei denen eine Chemomobilisation mit pegyliertem Filgrastim erfolgte. Bei diesen Patienten zeigte sich eine erhöhte Nonresponse-Quote von 43 % im Vergleich zu 15,5 % bei G-CSF-Chemomobilisationen. Die Ergebnisse lassen vermuten, dass eine Mobilisation mit Pegfilgrastim möglich ist, dass aber auch hier das Ausmaß der Vorbehandlungen entscheidend für den Erfolg ist.

Die vorliegende Studie bestätigt damit, dass anhand des präapheretischen CD34⁺-Wertes eine Abschätzung des Mobilisationsresultates möglich ist. Bei einem präapheretischen CD34⁺-Wert $\leq 20/\mu\text{l}$ sollte in Abwägung individueller Risikofaktoren des Patienten der Einsatz z. B. von Plerixafor in Betracht gezogen werden.

5.2 Stellenwert der vorliegenden Studie

Es existieren zahlreiche Studien, die eine Vielzahl von möglichen Risikofaktoren untersuchen, von denen vermutet wird, dass sie die PBSC-Mobilisation negativ beeinflussen. Häufig beschriebene Faktoren sind insbesondere solche, die mit der Therapie der Tumorerkrankung zusammenhängen. Einige Risikofaktoren werden jedoch kontrovers diskutiert. Unter den bereits durchgeführten Studien finden sich viele Arbeiten, bei denen nur sehr kleine Fallzahlen betrachtet wurden. Eine unzureichende Mobilisation hat weitreichende Konsequenzen für Patienten. Wiederholte Mobilisationsversuche führen zu erhöhter Morbidität und Patientenunzufriedenheit sowie zu einer möglichen Erschöpfung des HSC-Pools. Letztendlich kann bei wiederholten missglückten Aphereseversuchen die Möglichkeit einer HD-Chemotherapie mit PBSC als Therapieoption verwehrt bleiben (To et al., 2011).

Inzwischen steht neben G-CSF mit Plerixafor ein neues Medikament zur Mobilisation von PBSC zur Verfügung und zeigt sehr gute Mobilisationserfolge auch bei Remobilisationen von Patienten bei denen eine Erstmobilisation mit G-CSF fehlschlug. Aktuell ist die Anwendung von Plerixafor in Deutschland noch mit hohen Kosten

verbunden. Auch aus diesem Grund sind die frühzeitige Identifikation von Patienten mit potentiell Nonresponse und die effektive Planung der PBSC-Apherese von großem klinischem Interesse. Die vorliegende Studie trägt dazu bei, die frühzeitige Identifikation von Risikofaktoren für einen Nonresponse zu erleichtern und damit die effektive Planung der Mobilisationsstrategie zu verbessern.

5.3 Die Rolle des präapheretischen CD34⁺-Wertes für die Vorhersage des Mobilisationserfolges

Der präapheretische CD34⁺-Wert gilt als der stärkste Prädiktor des Aphereseerfolges (Elliot et al., 1996; Mohty et al., 2014). Eine signifikante lineare Korrelation zwischen dem präapheretischen CD34⁺-Wert und der Zahl apheresierter CD34⁺-Zellen/kg KG wurde in zahlreichen Studien belegt (Elliot et al., 1996; Schwella et al., 1996; Goldschmidt et al., 1997; Yu et al., 1999; Nowrousian et al., 2003; Kuittinen et al., 2004; Pastore et al., 2004; Özkurt et al., 2010). Es lagen dort Korrelationswerte zwischen 0,7 bis 0,8 vor, welche für eine starke Korrelation sprechen. Auch in der vorliegenden Studie zeigt der präapheretische CD34⁺-Wert einen signifikanten positiven Einfluss auf den Aphereseerfolg. In der multifaktoriellen logistischen Regression zeigte sich der präapheretische CD34⁺-Wert als unabhängiger Prädiktor des Aphereseerfolges. Ein sowohl unifaktorieller als auch multifaktorieller signifikanter linearer Zusammenhang konnte zwischen dem präapheretischen CD34⁺-Wert und der Zahl apheresierter CD34⁺-Zellen/kg KG sowohl im allgemeinen linearen Modell als auch bei der Korrelation nach Pearson bestätigt werden. Es wurde analog zur Studienlage mit einem Korrelationskoeffizient von 0,62 eine starke Korrelation beobachtet. Das heißt, dass die absolute Höhe der präapheretisch im peripheren Blut gemessenen CD34⁺-Werte in einem direktem Zusammenhang mit der Zahl apheresierter CD34⁺-Zellen/kg KG steht.

In der KIM IV des UKH wird die Apherese begonnen, wenn ein Wert von mindestens 10 CD34⁺-Zellen/ μ l Blut festgestellt wurde. In einer Arbeit, welche ebenfalls am UKH durchgeführt wurde (Harth, 2007), wurde gezeigt, dass bei Patienten mit präapheretischen CD34⁺-Werten unter 20 CD34⁺-Zellen/ μ l, später nur zu 4,7 % die geforderten 2×10^6 CD34⁺-Zellen/kg KG apheresiert werden konnten. Die optimale Schwelle, welche anzeigt, ob eine Apherese begonnen werden kann, wurde mit dem Wert 25 CD34⁺-Zellen/ μ l beschrieben. Auch in dem Kollektiv der vorliegenden Studie wurde beobachtet, dass bei einem höheren präapheretischen Wert als 10 CD34⁺-Zellen/ μ l bessere Aphereseergebnisse erreicht wurden. Im Gegensatz zur Studie von HARTH (2007) war in der vorliegenden Studie ein präapheretischer Wert von ≥ 20 CD34⁺-Zellen/ μ l ausreichend, um einen 98 %igen Aphereseerfolg, d. h. $> 2 \times 10^6$ CD34⁺

Zellen/kg KG, zu erreichen. Die Nonresponse-Quote sank von 10 % bei einem präapheretischen Grenzwert von ≥ 10 CD34⁺-Zellen/ μ l auf 2 % bei einem präapheretischen Grenzwert von ≥ 20 CD34⁺-Zellen/ μ l. Ebenso stieg der Anteil optimaler Aphereseergebnisse, d. h. der Anteil an Patienten von erreichten $> 5 \times 10^6$ CD34⁺ Zellen/kg KG, von 72 % auf 84 %. Die von HARTH (2007) geforderte Schwelle von ≥ 25 CD34⁺-Zellen/ μ l zeigte in dem vorliegenden Kollektiv keine deutliche Änderung gegenüber dem Grenzwert von ≥ 20 CD34⁺-Zellen/ μ l. PUSIC ET AL. (2008) halten ebenfalls 20 CD34⁺-Zellen/ μ l für einen sinnvollen Orientierungswert, SANCHO ET AL. (2012) sehen diesen hingegen schon bei ca. 14 CD34⁺-Zellen/ μ l. Dies unterstreicht, dass der Grenzwert von 10 CD34⁺-Zellen/ μ l als unterste Schwelle zu betrachten ist. SINHA ET AL. (2011) beschrieben an einer großen Patientenzahl mit Steady-State-Mobilisationen präapheretische Grenzwerte je nach gewünschtem Aphereseziel. Um mindestens 2,0 bzw. 4,0 bzw. 8,0 oder 12,0 $\times 10^6$ CD34⁺-Zellen/kg KG zu erreichen, mussten in jener Studie präapheretische Werte von 11 bzw. 17 bzw. 21 oder 28 CD34⁺-Zellen/ μ l am Tag 4 oder 5 nach Beginn der Mobilisation vorliegen. Die möglichst genaue Bestimmung der Schwellenwerte zur Identifizierung von Patienten, welche potentiell nur schlechte Aphereseresultate erreichen können, ist essentiell zur Wahl einer erweiterten Mobilisierungsstrategie. Anhand der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass mit präapheretischen CD34⁺-Werten von < 15 CD34⁺-Zellen/ μ l häufiger eine Nonresponse zu erwarten ist, hingegen bei präapheretischen Werten von > 20 CD34⁺-Zellen/ μ l regelmäßig gute Aphereseergebnisse zu erwarten sind. In dem gefundenen Bereich von präapheretischen Werten zwischen 15 - 20 CD34⁺-Zellen/ μ l sollte eine individuelle Risikoabschätzung des Patienten anhand weiterer vorliegender Risikofaktoren erfolgen (s. unten) und ggf. primär ein Einsatz von Plerixafor erfolgen. Diese Beobachtungen decken sich mit dem aktuellen Konsensus der EBMT (Mohty et al., 2014), welcher einen primären Einsatz von Plerixafor vorschlägt, um einen Nonresponse bei Patienten mit präapheretischen Werten < 10 CD34⁺-Zellen/ μ l zu vermeiden. Bei präapheretischen Werten von 10 - 20 CD34⁺-Zellen/ μ l sollte gemäß Konsensus eine individuelle Entscheidung erfolgen.

Im Kollektiv der vorliegenden Studie konnten insgesamt 3 Patienten identifiziert werden, deren präapheretische CD34⁺-Werte ≥ 25 CD34⁺-Zellen/ μ l Blut betrug und bei denen dennoch das Aphereseziel nicht erreicht wurde. Eine Fehlbestimmung des präapheretischen CD34⁺-wertes konnte anhand der Aktenlage bei diesen Fällen nicht ausgeschlossen werden. Als Fehlerquellen kommen z. B. technische Probleme bei der durchflusszytometrischen Bestimmung der CD34⁺-Zellen und ein Vertausch von Probenmaterial in Betracht.

Tab. 34: Übersicht ausgewählter Studien zu Einflussfaktoren der PBSC-Mobilisation

	n	Entität	Nonres-ponse-Quote ⁽¹⁾	Median apheres. CD34 ⁺ ⁽²⁾	präaph. CD34 ⁺	Alter	Geschl.	Diagnose	Stadium	KM-Befall	Bestrahlung	CTx-Zyklen	CTx-Protokolle	Mobilisat. Protokoll	Thrombozytenzahl	Leukozytenzahl	Zeit bis Apherese	Krankheitsstatus
AMEEN ET AL. 2008	89	NHL, HD			●	ns	ns	○	ns	○	ns	ns	ns	○	●	ns		
AKHTAR ET AL. 2008	174	NHL, HD	15 %	6,7		○	ns		ns	ns	○	ns			○			
BENSINGER ET AL. 1995b	243	Verschiedene		6,7		ns	ns	●		●	●	●		●				ns
CHABANNON ET AL. 1995	79	Verschiedene		1,5		●	ns	ns				●	ns	ns			ns	
CORSO ET AL. 2000	51	MM	22 %	5,1		○	ns								○	○	○	ns
DE LA RUBIA ET AL. 2006	789	MM	49 %	4,1		●	ns		ns					ns			●	
DREGER ET AL. 1995	96	NHL, HD				ns	ns	●			●		ns					ns
FORD ET AL. 2004	201	Verschiedene				ns	ns	ns		ns	ns	●		ns				ns
GANDHI ET AL. 1999	57	NHL, HD, MM		4,7		ns	ns	ns			ns		●					
GOLDSCHMIDT ET AL. 1997	103	MM	10 %	6,5	○	ns	ns		ns	ns	ns							ns
HAAS ET AL. 1994	61	NHL, HD	25 %	5,7		ns	ns	●		ns	●	●						ns
HOSING ET AL., 2009	206	NHL, HD	14 %	13,7		○	ns	○		ns	ns	ns		○	○		ns	
KETTERER ET AL. 1998	200	NHL, HD, MM	10 %	10,5		ns				ns			●		○		ns	
KOZUKA ET AL. 2002	155	Verschiedene				ns	ns			ns		●		ns				
KUITTINEN ET AL. 2004	97	NHL	19 %		○	ns	ns		ns	●	ns	ns			●	○		
LEE ET AL. 2003	160	Verschiedene	48 %	5,43		ns	ns	○			○	○		ns				
MICALLEF ET AL. 2000	52	NHL	37 %	4,3		ns	●		ns	●			ns				ns	ns
MORRIS ET AL. 2003	984	MM	15 %			●						●		●	●			
MOSKOWITZ ET AL. 1998	58	NHL, HD		4,6				ns		ns	ns	●		●				
NOWROUSIAN ET AL. 2003	262	Verschiedene	45 %	6,7	○	ns	ns	ns						●		ns		●
ÖZKURT ET AL. 2010	118	NHL, HD, MM	12 %		○	ns	ns	○		○	ns	ns		○	○	○		ns
PASTORE ET AL. 2004	104	AML, ALL	26 %		●	ns	ns	ns						ns		ns		
PEREA ET AL. 2001	57	MM		4,0	○	ns	ns		ns	●	ns		ns				●	ns
PUTKONEN ET AL. 2007	124	MM	16 %			ns	ns		ns			●	○		●	○	○	ns
VANTELON ET AL. 2000	56	NHL	60 %	4,0		ns	ns	ns		ns		○					ns	ns
WATTS ET AL. 1997	101	NHL, HD	25 %			ns	ns	ns			●	ns		ns				
VORLIEGENDE STUDIE	337	Verschiedene	15 %	9,6	●	ns	ns	●			●	○	●	○				○

Abkürzungen Tab. 34: ns: nicht signifikant, ● signifikant in multivariater Analyse, ○ signifikant in univariater Analyse. (1) Nonresponse-Quote errechnet sich aus Zahl der Patienten, die die minimal gewünschte Zahl CD34⁺-Zellen/kg KG nicht erreicht haben (variiert je nach Studie). (2) in CD34⁺-Zellen x 10⁶/kg KG. Geschl.: Geschlecht, KM-Befall.: Knochenmarkbefall, CTx: Chemotherapie, Mobilisat.-Protokoll.: Mobilisationsprotokoll.

5.4 Einfluss der Vortherapie auf Mobilisationsergebnis und -erfolg

Der Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Vortherapie und dem Mobilisationsergebnis war Gegenstand zahlreicher Studien (Tab. 34). Als stärkster Risikofaktor konnte in der vorliegenden Studie die Anwendung von mehr als einem Chemotherapieprotokoll in der Krankengeschichte identifiziert werden. Hier zeigte sich auch in der multifaktoriellen Regressionsanalyse ein signifikanter negativer Einfluss auf den Aphereseerfolg. Im unifaktoriellen allgemeinen linearen Modell wurde zudem ein negativer Einfluss auf die Zahl der apheresierten CD34⁺-Zellen/kg KG beobachtet. In der multifaktoriellen linearen Analyse blieb dieser Einfluss jedoch nicht signifikant, sodass nur ein tendenzieller Einfluss auf die absolute Zahl apheresierter CD34⁺-Zellen/kg KG vermutet werden kann. Auch die Zahl optimaler Aphereseergebnisse fiel nach Anwendung von mehr als einem Chemotherapieprotokoll in der Krankengeschichte in der unifaktoriellen Analyse niedriger aus.

In der Literatur zeigten sich hierzu kontroverse Ergebnisse. In der Mehrzahl der Studien wurde ein Zusammenhang zwischen der Zahl erfolgter Chemotherapien und dem Mobilisationserfolg beobachtet, dieser wurde jedoch uneinheitlich gezeigt. Verschiedene Studien wählten im Gegensatz zur vorliegenden Studie z. B. Trennwerte bei der Zahl der Chemotherapiezyklen.

In einigen Studien wurde kein Einfluss erfolgter Chemotherapien auf das Mobilisationsergebnis gefunden, jedoch zeigten diese Studien z. T. einen von der vorliegenden Studie abweichenden Studienaufbau. ÖZKURT ET AL. (2010) wählten die Einteilung < 2 Chemotherapiezyklen in Vergleich zu ≥ 2 Chemotherapiezyklen und sahen keinen Zusammenhang mit dem Aphereseergebnis. Dieser Grenzwert ist jedoch weniger geläufig und wurde in keiner weiteren in der Literatur gefundenen Studie verwendet. HOSING ET AL. (2009) beobachteten keinen signifikanten Einfluss der Zahl der Chemotherapieprotokolle auf das Mobilisationsergebnis, hier wurde jedoch ebenfalls eine andere Einteilung als in der vorliegenden Studie angewendet. Beim Vergleich von 0 - 2 mit ≥ 3 Protokollen wurde kein Einfluss auf den Aphereseerfolg beobachtet. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit lassen jedoch vermuten, dass die erfolgten Vortherapien in der Krankengeschichte den stärksten Einfluss auf den Aphereseerfolg haben. Dies wurde auch in zahlreichen vergleichbaren Studien beobachtet. GANDHI ET AL. (1999), KETTERER ET AL. (1998), LEE ET AL. (2003) und PUTKONEN ET AL. (2007) fanden einen signifikanten Einfluss der Protokollzahl. Einen signifikanten Einfluss der absoluten Zahl der Chemotherapiezyklen beobachteten MOSKOWITZ ET AL. (1998), FORD ET AL. (2004) und WUCHTER ET AL. (2010).

Insgesamt belegt damit die vorliegende Studie, dass das Ausmaß der chemotherapeutischen Vorbehandlung einen Risikofaktor für eine erfolgreiche Mobilisation darstellt, der jedoch im Kontext anderer Faktoren interpretiert werden muss.

Als weiterer Risikofaktor für ein schlechtes Aphereseergebnis konnte in der vorliegenden Studie eine Vortherapie mit Bestrahlung beobachtet werden. Es konnte gezeigt werden, dass sich Bestrahlung in der unifaktoriellen Analyse als negativer Einflussfaktor auf den Aphereseerfolg auswirkt. Auch im allgemeinen linearen Modell wurde sowohl unifaktoriell als auch multifaktoriell ein signifikant negativer Einfluss einer vorangegangenen Bestrahlung auf die Zahl apheresierter CD34⁺-Zellen/kg KG beobachtet. Jedoch konnte kein unabhängiger Einfluss auf den Aphereseerfolg in der multifaktoriellen Analyse festgestellt werden. Als Grund hierfür scheint eine Interaktion mit den weiteren Vortherapien plausibel. In der vorliegenden Untersuchung wurde aufgrund uneinheitlicher Dokumentation weder die Dosis, noch die Lokalisation der Bestrahlungen erfasst.

Auch beim Risikofaktor Bestrahlung wird in anderen Studien ein kontroverses Bild aufgezeigt. Eine mögliche Ursache für diese diskrepanten Ergebnisse ist die starke Varianz der Anzahl bestrahlter Patienten in diesen Studien. Auffällig ist, dass sich vor allem bei Studien, die keinen signifikanten Einfluss der Bestrahlung beobachteten, ein Ungleichgewicht zugunsten nicht bestrahlter Patienten zeigt. So lag z. B. bei GANDHI ET AL. (1999) ein Anteil an bestrahlten Patienten von 10 % vor, bei KUITTINEN ET AL. (2004) von 12 % und PEREA ET AL. (2001) von 19 %. Dagegen war in der Analyse von GOLDSCHMIDT ET AL. (1997) bei 46 % der Patienten im Vorfeld eine Bestrahlung erfolgt. In der vorliegenden Arbeit wurde bei 33 % der Patienten in der Vortherapie eine Bestrahlung durchgeführt. Analog zur vorliegenden Studie beschrieben jedoch auch zahlreiche Arbeiten signifikant bessere Aphereseergebnisse, wenn keine Bestrahlung stattfand (Haas et al., 1994; Watts et al., 1994; Bensinger et al., 1995b; Dreger et al., 1995; Lee et al., 2003; Akthar et al., 2008).

Bei den unterschiedlichen Studien lagen verschiedene Entitäten vor, welche ein unterschiedliches Maß an Dauer und Intensität der Strahlentherapie erfordern. Möglicherweise müssen Faktoren wie Dauer, Lokalisation und Dosis der Bestrahlung in die Analyse einbezogen werden, um ein klareres Bild zum Einfluss von Strahlentherapie auf den Aphereseerfolg zu zeichnen. Des Weiteren wurde in den meisten publizierten Studien ein Einfluss der vorangegangenen Bestrahlung auf das Auftreten eines Nonresponse, d. h. auf den Aphereseerfolg beschrieben. Die ergebnisse der vorliegenden Studie lassen hingegen einen Einfluss auf das

Aphereseergebnis, d. h. die absolute Zahl an apheresierten CD34⁺-Zellen/kg KG vermuten.

Analog zur chemotherapeutischen Vorbehandlung belegt damit die vorliegende Studie, dass eine vorangegangene Bestrahlung im Kontext mit anderen Faktoren einen Risikofaktor für eine erfolgreiche Mobilisation darstellt.

Des Weiteren erfolgte in der vorliegenden Studie eine Auswertung der Vortherapie mit ausgewählten Zytostatika. Insgesamt wurden 26 Einzelsubstanzen in über 150 unterschiedlichen Kombinationen in den Krankenunterlagen dokumentiert. Aufgrund dieser großen Zahl musste sich darauf beschränkt werden, den Zusammenhang zwischen der Exposition von 5 verschiedenen Substanzklassen bzw. Einzelsubstanzen und dem Aphereseerfolg zu analysieren. Untersucht wurde die Anwendung von Alkylantien generell bzw. die Anwendung bestimmter Alkylantien (Melphalan und Cyclophosphamid), Platinkomponenten und Cytarabin. In der unifaktoriellen Analyse zeigte sich bei vorangegangener Exposition mit Cytarabin, Platinkomponenten und Melphalan höhere Nonresponse-Quoten. Auf eine Testung in der multifaktoriellen binär logistischen Regression musste aufgrund zahlreicher fehlender Werte verzichtet werden. In der Literatur zeigten sich Parallelen zu den Ergebnissen dieser Studie. Der Kontakt zu Platinkomponenten wurde als negativer Einflussfaktor bei LEE ET AL. (2003) beschrieben. Hervorgehoben wurde in anderen Studien der negative Einfluss einer Exposition mit Melphalan (Goldschmidt et al., 1997; Corso et al., 2000; Wuchter et al., 2010). Ein signifikanter Einfluss von sogenannten „Toxic factor four agents“ auf die Stammzellmobilisation wurde in zwei weiteren Studien berichtet (Moskowitz et al., 1998; Gandhi et al., 1999). Unter „Toxic factor four agents“ wurden nach einer Einteilung von DRAKE ET AL. (1997) die Substanzen Melphalan, Carmustin (BCNU), Mechlorethamin und Lomustin subsummiert und als besonders stammzelltoxisch bewertet. Im Gegensatz zur vorliegenden Studie beschrieben Autoren häufig die signifikante Beeinträchtigung des PBSC-Pools nach Exposition mit Alkylantien (Corso et al., 2000; Perea et al., 2001; Lee et al., 2003) und Cyclophosphamid (Lee et al., 2003).

In der vorliegenden Studie wurde ebenso der Zusammenhang zwischen Remobilisation und Aphereseerfolg bewertet. Es wurden hierfür nur Erst-Remobilisationen ausgewertet. Dabei wurde beobachtet, dass im Vergleich zu Erstmobilisationen bei einer Remobilisation deutlich weniger CD34⁺-Zellen apheresiert wurden, eine höhere Nonresponse-Quote vorlag und seltener optimale Aphereseergebnisse erreicht wurden. Insbesondere bei Remobilisation aufgrund einer

Nonresponse bei der vorherigen Mobilisation zeigte sich wie zu erwarten in der univariablen Analyse eine höhere Nonresponse-Quote im Vergleich zum Vorliegen anderer Indikationen zur Remobilisation. Da aufgrund der begrenzten Zahl und der heterogenen Indikationen für die Erst-Remobilisation eine multifaktorielle logistische Regression nicht sinnvoll war, kann in der vorliegenden Studie keine Aussage über den unabhängigen Einfluss einer Remobilisation auf das Aphereseergebnis gemacht werden. Es ist jedoch davon auszugehen, dass andere Faktoren mit dem Risikofaktor Remobilisation interagieren. Remobilisierte Patienten haben beispielsweise mehr Chemotherapiezyklen erhalten und hatten potenziell mehr Exposition zu stammzelltoxischen Substanzen.

Bei der Literaturrecherche konnten nur wenige Studien gefunden werden, die sich mit dem Aphereseerfolg von Remobilisationen beschäftigen, welche nicht mit Plerixafor durchgeführt wurden. Die Nonresponse-Quoten der zu Remobilisationen veröffentlichten Studien variieren stark und es wurden in diesen Studien unterschiedliche Remobilisationsstrategien angewendet. Bei einer Studie von BOEVE ET AL. (2004) wurde nach Remobilisation eine Nonresponse-Quote von 27 % beobachtet. Bei PUSIC ET AL. (2008) wurde bei remobilisierten Patienten sogar eine Nonresponse-Quote von 77 % beobachtet. In dieser Studie wurde jedoch im Gegensatz zur vorliegenden Studie ein sehr hoher Anteil an Steady-State-Mobilisationen eingeschlossen. CHOW ET AL. (2013) beobachteten eine Nonresponse-Quote von 41 % bei Remobilisationen im Vergleich zu 7 % bei Erstmobilisationen. Bei HOSING ET AL. (2011) waren hingegen 87,5 % der Remobilisationen erfolgreich. In dieser Studie wurden nur Patienten mit Multiplem Myelom einbezogen, die zuvor eine Nonresponse auf Steady-State-Mobilisation zeigten und bei der Remobilisation mit Chemotherapie und G-CSF mobilisiert wurden. Auch PARK ET AL. (2013) beschrieben mit 75 % bzw. WATTS ET AL. (2000) mit 70 % einen recht hohen Anteil an erfolgreichen Mobilisationen. Es handelte sich jedoch um sehr kleine Studien, bei denen im Vergleich zur vorliegenden Studie höhere G-CSF-Dosen eingesetzt wurden. In einer Studie von GERTZ ET AL. (2010) wurde die Nonresponse-Quote nach der zugrunde liegenden Tumorerkrankung unterteilt und betrug 31 % bei Patienten mit M. Hodgkin, 43 % bei Patienten mit NHL und 36 % bei an Multiplem Myelom erkrankten Patienten. Kein Patient konnte bei der Remobilisation ein optimales Aphereseergebnis erreichen. In Zusammenschau der Ergebnisse der vorliegenden Studien und der Arbeiten anderer Autoren bleibt festzuhalten, dass Remobilisationen mit einem höheren Risiko an Nonresponse und reduziertem Aphereseergebnis verbunden sind. Dies unterstreicht die Notwendigkeit, auch in dieser Gruppe von Patienten mit potentiell Nonresponse

frühzeitig zu identifizieren und bei fehlendem CD34⁺-Anstieg die Mobilisation ggf. abubrechen oder neue Substanzen wie z. B. Plerixafor einzusetzen.

Des Weiteren wurde unter dem Aspekt Vortherapie die zugrundeliegende Tumorentität und der Rezidivstatus bewertet, da dies zum einen entscheidend für die Wahl der verwendeten Therapie ist bzw. zum anderen bei Vorliegen eines Rezidives eine Fortführung oder Intensivierung der Therapie bedingt.

Hinsichtlich der zugrunde liegenden Tumorentität wurden in der unifaktoriellen Analyse niedrigere Nonresponse-Quoten bei Patienten mit B-NHL, speziell beim Multiplen Myelom, beobachtet. Höhere Nonresponse-Quoten zeigten Patienten mit AML und Patienten, bei denen eine solide Neoplasie (außer Keimzelltumor und Sarkom) vorlag. In der multifaktoriellen Analyse zeigte jedoch nur die Gruppe der gemischten soliden Neoplasien einen unabhängigen negativen Einfluss auf den Aphereseerfolg. Die Interpretation dieses Ergebnisses ist jedoch erschwert, da sich um eine sehr inhomogene und damit schwer auszuwertende Gruppe handelte. Es befanden sich in dieser Gruppe Patienten mit sehr diversen Malignomentitäten. Problematisch bei der Auswertung dieser Fälle war zudem, dass es sich zumeist um ein eher historisches Kollektiv handelte. Die Indikation zur PBSC-Apherese zur Durchführung einer HD-Chemotherapie mit autologer PBSCT wurde meistens als individueller Heilungsversuch nach Versagen der Standardtherapie gestellt. Es ist zu vermuten, dass trotz multifaktorieller Analyse der Zusammenhang zwischen Vorliegen einer soliden Neoplasie und schlechtem Aphereseergebnis den Einfluss einer intensiven Vortherapie widerspiegelt. Zudem hat der beobachtete signifikante negative Einfluss des Vorliegens derartiger „solider Neoplasien“ geringe aktuelle klinische Relevanz, da für diese mittlerweile kaum noch die Indikation zur PBSC-Apherese gestellt wird.

In der Literatur fand die Mehrzahl der Studien keinen signifikanten Einfluss der zugrunde liegenden Tumorerkrankung auf das Aphereseergebnis (Tab. 34). Einige Studien konnten signifikante Unterschiede finden: HAAS ET AL. (1994) und DREGER ET AL. (1995) zeigten bei M. Hodgkin-Patienten im Vergleich zu NHL-Patienten schlechtere Aphereseergebnisse, jedoch wurde in anderen Studien das Gegenteil beschrieben (Ameen et al., 2008; Hosing et al., 2009). Bei ÖZKURT ET AL. (2010) zeigten Patienten mit NHL oder M. Hodgkin schlechtere Aphereseergebnisse als Patienten mit Multiplen Myelom. Zwei weitere Studien zeigten ebenfalls gegenteilige Ergebnisse: Bei BENSINGER ET AL. (1995a) konnten an Mammakarzinom erkrankte Patientinnen, im Vergleich zu Patienten mit NHL und Patienten mit verschiedenen soliden Tumoren, signifikant bessere Aphereseergebnisse erzielen. Bei LEE ET AL. (2003) zeigten aber Patienten mit Multiplen Myelom bessere Aphereseergebnisse als

an Mammakarzinom, NHL und anderen Tumoren erkrankte Patienten. Aus klinischer Erfahrung besteht ein Zusammenhang zum Ausmaß der Vortherapie.

Im Kontext der dargestellten Literatur ist daher davon auszugehen, dass der in der vorliegenden Studie beobachtete Zusammenhang zwischen Aphereseerfolg und Vorliegen einer „soliden Neoplasie“ das Ausmaß der Vortherapie reflektiert.

Hinsichtlich des Remissionsstatus konnte in der vorliegenden Studie beobachtet werden, dass bei Patienten mit Primärerkrankung eine niedrigere Nonresponse-Quote vorlag. Multivariat konnte dies jedoch nicht bestätigt werden. Es ist davon auszugehen, dass auch hier der Einflussfaktor Rezidiv stark mit dem Risikofaktor Vortherapie interagiert, da Patienten mit Rezidiv häufiger eine erneute Chemotherapie erhalten haben und/oder bestrahlt wurden.

Der Einfluss eines Tumorrezidives auf den Aphereseerfolg wurde bislang nur in wenigen Studien überprüft. In einer Arbeit von NOWROUSIAN ET AL. (2003) war die Anzahl erlittener Rezidive als signifikanter Faktor beschrieben worden. Es handelte sich um ein größeres Kollektiv (262 Patienten) mit gemischten Tumorentitäten. Es wurden im Gegensatz zur vorliegenden Studie jedoch keine Details sondern lediglich das Vorliegen oder Fehlen einer Vortherapie erfasst. In einer Studie von BESINGER ET AL. (1995a) wurde der Krankheitsstatus als nicht signifikanter Faktor eingestuft. FORD ET AL. (2004) fanden bei Patienten in einem gemischten Kollektiv (Mammakarzinom, Lymphom, Multiples Myelom, Ovariakarzinom und andere) ebenfalls keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Vorliegen eines Rezidives und dem Aphereseerfolg.

Letztlich bestätigt die vorliegende Studie, dass - wie aus der Biologie der Knochenmarkschädigung zu erwarten - alle mit dem Ausmaß der Vortherapie verbundenen Faktoren zu einer Kumulation der knochenmarktoxischen Wirkung führen und damit den Erfolge der Mobilisation beeinträchtigen. Bei Indikationen für eine HD-Chemotherapie mit autologer PBSCT sollte deshalb nach Möglichkeit die PBSC-Apherese früh im Krankheitsverlauf vorgenommen werden. Die vorliegende Studie unterstützt das Vorgehen, bei einem präapheretischen CD34⁺-Wert von 10 – 20 CD34⁺-Zellen/ μ l und damit erhöhter Wahrscheinlichkeit eines Nonresponse bereits primär Plerixafor in Abhängigkeit des Ausmaßes der Vortherapie einzusetzen.

5.5 Einfluss der Formulierungen von G-CSF auf das Aphereseergebnis

Die Anwendung von G-CSF gilt als Standard für die Mobilisation von PBSC. Auch in der vorliegenden Studie konnte eine effektive Mobilisation von PBSC mittels G-CSF beobachtet werden. In der vorliegenden Studie konnte kein signifikanter Einfluss von Dauer und Dosis der G-CSF-Gaben auf den Aphereseerfolg und das Aphereseergebnis beobachtet werden. In der Literatur überwiegen Studien die zeigen, dass eine Dosissteigerung keine bessere PBSC-Mobilisation bewirkt (Chabannon et al., 1995; Ford et al., 2004; De la Rubia et al., 2006). Nur wenige Studien konnten bessere Aphereseerfolge durch Steigerung der G-CSF-Dosis beschreiben (Lie et al., 1998).

Des Weiteren wurde in der vorliegenden Studie untersucht, ob die Verwendung verschiedener G-CSF-Formulierungen einen Einfluss auf die PBSC-Mobilisation hat. G-CSF ist in glykosylierter Form (Lenograstim) und nicht-glykosylierter Form (Filgrastim) erhältlich. In der vorliegenden Studie zeigte sich kein Unterschied zwischen den beiden verwendeten Substanzen. In der Literatur fanden sich Untersuchungen, die eine bessere PBSC-Mobilisation unter Verwendung von Lenograstim belegen (Ria et al., 2010) bzw. zeigen, dass im Vergleich zu Filgrastim niedrigere Dosen an Lenograstim zur PBSC-Mobilisation benötigt werden (Ataergin et al., 2008). Andere Autoren sahen hingegen analog zur vorliegenden Studie keinen Unterschied (Lefrère et al., 1999; Martino et al., 2005; Kopf et al., 2006).

Zahlreiche Studien belegen, dass auch Pegfilgrastim als pegylierte Form des Filgrastim bei der Mobilisation von PBSC zum Einsatz kommen kann (Kroschinsky et al., 2006; Kobbe et al., 2009; Simona et al., 2010). Der Vorteil besteht in Notwendigkeit von nur einer einzelnen Injektion im Gegensatz zur täglichen Anwendung von nicht-pegyliertem G-CSF. Insgesamt ist die Anwendung von Pegfilgrastim zur PBSC-Mobilisation sicher und nur mit milden, gegenüber Anwendung von Filgrastim ähnlichen Nebenwirkungen verbunden (Russell et al., 2008; Kobbe et al., 2009; Simona et al., 2010). Dies wird durch die vorliegende Studie bestätigt.

In der vorliegenden Studie zeigte sich hinsichtlich des Aphereseerfolges eine Unterlegenheit von Pegfilgrastim. Bei der Zahl an optimalen Aphereseergebnissen zeigte sich kein Unterschied. Ungleich der vorliegenden Studie zeigten SIMONA ET AL. (2010), dass mit Pegfilgrastim ein höherer Prozentsatz optimaler Mobilisationen erzielt wurde als bei G-CSF-Mobilisation. Die Interpretierbarkeit der Ergebnisse der vorliegenden Studie wurde jedoch durch die kleine Fallzahl sowie durch den erhöhten Anteil von Remobilisationen und die zusätzliche Anwendung von Filgrastim bei

Pegfilgrastim-Mobilisationen beeinträchtigt. Dieses Problem trat auch bei KROSCINSKY ET AL. (2006) auf. Dort wurden aufgrund niedriger präapheretischer CD34⁺-Zahlen bei 10 von 40 Patienten zusätzliches Filgrastim eingesetzt. Nur 4 dieser Patienten konnten später die gewünschte Mindestzahl von $2,5 \times 10^6$ CD34⁺-Zellen/kg KG erreichen. Dies legt den Schluss nahe, dass Patienten bei denen eine Mobilisation mit Filgrastim nicht gelingt, auch mit Pegfilgrastim nicht adäquat zu mobilisieren sind. Für eine Beurteilung dieser Fragen wären jedoch weitere randomisierte Studien mit größeren Patientenzahlen nötig.

5.6 Einfluss von Alter, Geschlecht, Wahl der Mobilisationsstrategie sowie dem Auftreten von Komplikationen auf Mobilisationsergebnis und -erfolg

Gemäß den Ergebnissen der vorliegenden Studie scheinen Alter, Geschlecht, Wahl der Mobilisationsstrategie und das Auftreten von Komplikationen im Mobilisationsprozeß in keinem oder nur einem sehr geringen Zusammenhang mit dem Mobilisationserfolg zu stehen.

Geschlecht und Alter wurden bei fast allen größeren Studien, die Untersuchungen über die Einflussfaktoren der PBSC-Mobilisation durchführten, auf ihre Signifikanz überprüft (Tab. 34). Wie auch in der vorliegenden Studie, zeigte das Geschlecht in der Literaturrecherche nahezu übereinstimmend keinen signifikanten Einfluss auf den Aphereseerfolg (z. B. Haas et al., 1997; Nowrousian et al., 2003; Ford et al., 2004; Kuittinen et al., 2004; Wuchter et al., 2010). Es fanden sich nur wenige Arbeiten, bei denen Frauen signifikant schlechtere Aphereseergebnisse zeigten (Micallef et al., 2000; Akthar et al., 2008). Bei MICALLEF ET AL. handelte es sich im Gegensatz zur vorliegenden Studie ausschließlich um Steady-State-Mobilisationen; zudem wurde mit einer apherisierten Zahl von $\leq 1,0 \times 10^6$ CD34⁺/kg KG der Grenzwert für ein Nonresponse deutlich niedriger gewählt. Bei AKTHAR ET AL. fand sich im Unterschied zur vorliegenden Studie ein deutlich jüngeres Alter der Patienten (median 26,5 Jahre). In der vorliegenden Arbeit zeigten Frauen seltener optimale Aphereseergebnisse, während sich die Nonresponse-Quote kaum unterschied.

Patienten mit Nonresponse und Response waren in der vorliegenden Untersuchung nahezu gleich alt. Dies steht im Einklang mit Studien anderer Autoren die ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen Alter und Aphereseerfolg aufzeigen konnten (z. B. Bensinger et al., 1995b; Goldschmidt et al., 1997; Kozuka et al., 2002; Ford et al., 2004; Kuittinen et al., 2004; Wuchter et al., 2010). Im Gegensatz hierzu wurde in den Studien von CHABANNON ET AL. (1995), CORSO ET AL. (2000), MORRIS ET AL. (2003), DE LA RUBIA ET AL. (2006) und HOSING ET AL. (2009) ein signifikanter Einfluss des Alters der

Patienten auf das Aphereseergebnis beobachtet. Insbesondere bei Myelom-Patienten wurde ein Alter > 60 Jahre (De La Rubia et al., 2006) bzw. ≥ 70 Jahre (Morris et al., 2003) als negativer Einflussfaktor beschrieben. In der vorliegenden Studie zeigte sich zwar kein signifikanter Einfluss des Alters, die deskriptive Analyse ergab aber, dass ab einem Alter von über 70 Jahren die Nonresponse-Quote erhöht ist. Die Zahl optimaler Aphereseergebnisse blieb jedoch konstant. Es wurden in der vorliegenden Studie vorwiegend Patienten mittleren Alters und nur eine kleine Gruppe von Patienten über 70 Jahre eingeschlossen. Dies entspricht den Indikationsstellungen für die Durchführung von HD-Chemotherapien; resultiert aber auch in einer begrenzten Aussagekraft der statistischen Analyse.

In der vorliegenden Studie erfolgte eine Analyse der verschiedenen Mobilisationsstrategien. Die besten Aphereseerfolge im Vergleich zu den anderen verwendeten Mobilisationsprotokollen erzielten in der vorliegenden Untersuchung Mobilisationen nach dem IEV-Protokoll. In der multifaktoriellen Analyse fand sich jedoch für keines der Mobilisationsprotokolle ein Zusammenhang mit dem Aphereseerfolg. Für Steady-State-Mobilisationen zeigte sich in der univariablen und multifaktoriellen Analyse ein tendenziell negativer Zusammenhang mit dem Aphereseergebnis und dem Aphereseerfolg.

Die Studienlage zeigt zum Einfluss der Art der Mobilisation kontroverse Ergebnisse. Einige Studien belegen die signifikante Überlegenheit von Chemomobilisationen im Vergleich zu Steady-State-Mobilisationen (Bensinger et al., 1995b; Moskowitz et al., 1998; Morris et al., 2003; Ameen et al., 2008; Hosing et al., 2009; Özkurt et al., 2010). Bei HOSING ET AL. (2009) wurde analog zur vorliegenden Studie eine Nonresponse-Quote von 62 % bei Steady-State-Mobilisationen beobachtet. Andere Autoren konnten dies nicht bestätigen (Lee et al., 2003; De la Rubia et al., 2006). Im Unterschied zur vorliegenden Studie wurde bei DE LA RUBIA ET AL. (2006) eine deutlich höhere Zahl an Steady-State-Mobilisationen rekrutiert (65 %).

Bezüglich des Aphereseerfolges bei verschiedenen Mobilisationsprotokollen fanden MC QUAKER ET AL. (1997) signifikant bessere Aphereseergebnisse bei Mobilisationen mit dem IEV-Protokoll verglichen mit Cyclophosphamid-Monotherapie. NOWROUSIAN ET AL. (2003) beobachteten bessere Aphereseergebnisse bei Mobilisation mit Ifosfamid/Etoposid/Cytarabin oder Vincristin im Vergleich zur Mobilisation mit Cyclophosphamid/Anthracyclin oder Cyclophosphamid-Monotherapie. Keinen signifikanten Unterschied zwischen verschiedenen Mobilisationsprotokollen fanden FORD ET AL. (2004), PASTORE ET AL. (2004), KOZUKA ET AL. (2002) und LEE ET AL. (2003).

In der vorliegenden Studie wurden im Rahmen der analysierten Mobilisationschemotherapien regelmäßig Blutbildveränderungen beobachtet. Deren Dokumentation war jedoch nur unvollständig und es erfolgte daher nur eine unifaktorielle Analyse. Beim Vergleich von Patienten mit Nonresponse und Response zeigte die Dauer von schweren Neutro- und Thrombozytopenien in der unifaktoriellen Analyse einen negativen Zusammenhang mit dem Aphereseerfolg. In der Literatur fanden sich einige Studien, die den Einfluss der Thrombozyten- und Neutrophilenzahl auf die Mobilisation bewerteten, jedoch wurde keine Studie gefunden, welche die Dauer der Zytopenien bewertet hat. KETTERER ET AL. (1998), AMEEN ET AL. (2008) und HOSING ET AL. (2009) beobachteten, dass eine niedrige Thrombozytenzahl während der Mobilisationsbehandlung einen negativen Zusammenhang mit dem Mobilisationsergebnis hatte, nicht aber die Leukozytenzahl. MORRIS ET AL. (2003) und ÖZKURT ET AL. (2010) beschrieben ebenfalls niedrige Thrombozytenzahlen als Risikofaktor für den Mobilisationserfolg. Weitere Studien fanden einen negativen Zusammenhang zwischen dem Mobilisationsergebnis und sowohl der Thrombozyten- als auch der Leukozytenzahl (Corso et al., 2000; Kuittinen et al., 2004; Putkonen et al., 2007). Keinen signifikanten Einfluss der Leukozytenzahl fanden NOWROUSIAN ET AL. (2003) und PASTORE ET AL. (2004). Blutbildwerte sind zwar keine verlässlichen Prädiktoren des Mobilisationserfolges verglichen zur präapheretischen CD34⁺-Zahl, aber insbesondere die Thrombozytenzahl und möglicherweise die Dauer einer vorliegenden Thrombozytopenie könnten als Indikator für die Knochenmarkfunktion gesehen werden und so zur Abschätzung des zu erwartenden Mobilisationsergebnisses eines Patienten beitragen.

Neutropenes Fieber wurde in dieser Studie bei 16 % der Patienten beobachtet. Bei diesen Patienten wurde eine doppelt so hohe Nonresponse-Quote beobachtet, jedoch war dieser Zusammenhang in der multifaktoriellen Analyse nicht signifikant. Zum Einfluss von Fieber auf die PBSC-Apherese sind nur wenige Studien verfügbar. Eine Studie von KUITTINEN ET AL. (2004) beschrieb neutropenes Fieber als signifikanten Faktor in der univariaten Analyse, nicht aber in der multivariaten Analyse. PASTORE ET AL. (2004) konnten bei einer Untersuchung von 104 Patienten mit akuter Leukämie zeigen, dass das Auftreten von Fieber einen negativen Einfluss auf das Aphereseergebnis hat. Diese Beobachtung konnten in der vorliegenden Untersuchung nicht bestätigt werden.

5.7 Stärken und Schwächen der vorliegenden Studie

In vielen Studien wurden mögliche Risikofaktoren für eine unzureichende Mobilisation von PBSC evaluiert (s. Tab. 34). Die große Stärke der vorliegenden Untersuchung liegt in der großen Fallzahl. Dadurch war die Möglichkeit der multifaktoriellen Analyse zur Identifikation unabhängiger Einflussfaktoren gegeben.

Des Weiteren war nur in wenigen der publizierten Studien ersichtlich, ob Erstmobilisationen und/oder Remobilisationen analysiert wurden. Dagegen erfolgte in der vorliegenden Studie eine getrennte Analyse für Erstmobilisationen und Erst-Remobilisationen, um eine Beeinflussung des Studienkollektives hinsichtlich erfolgter Vortherapien und erfolgter Mobilisationen zu vermeiden.

Die vorliegende Studie erfolgte monozentrisch. Damit konnte der Einfluss unterschiedlicher Mobilisationsstrategien verringert werden. Nachteilig war jedoch, dass zur Rekrutierung eines großen Studienkollektives ein langer Beobachtungszeitraum nötig war. Damit wurden auch Fälle erfasst, bei denen inzwischen obsoletere Therapie- und Mobilisationsstrategien angewendet wurden.

Die zentrale Schwäche dieser Studie ist ihr retrospektiver Charakter. Sie kann daher prospektive Studien mit randomisierter Studienplanung nicht ersetzen. Die vorliegende Studie kann ebenfalls keine Aussage zu neuen Mobilisationsstrategien unter Einsatz von Plerixafor treffen, da dieses Medikament zum Zeitpunkt des Endes des Beobachtungszeitraumes noch nicht verfügbar war.

Der Einschluss von Patienten mit verschiedenen Tumorentitäten, so wie in der vorliegenden Studie geschehen, birgt sowohl Vor- als auch Nachteile. In zahlreichen publizierten Arbeiten wurden nur Fälle einer Tumorentität erfasst, wie z. B. das Multiple Myelom (Perea et al., 2001; De la Rubia et al., 2006) oder NHL (Vantelon et al., 2000; Kuittinen et al., 2004). Dies birgt die Gefahr, dass krankheitsspezifische Phänomene beobachtet werden. Andererseits erlaubt dies gezielte Rückschlüsse auf Patienten mit Tumorarten, bei denen besonders häufig Mobilisationen durchgeführt werden. In der vorliegenden Untersuchung wurde auch eine hohe Zahl an Patienten mit Keimzelltumoren und Sarkomen erfasst. In der Literatur sind nur wenige Analysen zur Mobilisation von PBSC bei Patienten mit diesen Tumoren zu finden. Damit leistet die Studie einen Beitrag, um Mobilisationsstrategien auch bei diesen Patienten weiter zu entwickeln.

5.8 Ausblick

Seit 2009 steht in Europa Plerixafor in Kombination mit G-CSF für die Mobilisierung von PBSC bei Patienten mit Lymphom und Multiplem Myelom, die nicht ausreichend

Stammzellen mobilisieren, zur Verfügung. Dies beruht auf Studien die zeigen, dass mit G-CSF plus Plerixafor eine bessere Mobilisation als bei alleiniger G-CSF Gabe erreicht werden kann (Flomenberg et al., 2005; Dipersio et al., 2009; Lemery et al., 2011). Die Kombination aus Plerixafor und Chemotherapie ohne G-CSF bzw. auch Plerixafor als Monotherapie bewirkt ebenfalls eine effektive Stammzellmobilisation (Hübel et al., 2010; Jantunen et al., 2011).

Aktuell ist die Anwendung von Plerixafor in Deutschland unverändert mit hohen Kosten verbunden. Daher sind die frühzeitige Identifikation von Patienten mit potentiell Nonresponse und die effektive Planung der PBSC-Apherese von großem klinischem Interesse. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie unterstützen damit den aktuellen europäischen Konsensus zum Einsatz von Plerixafor bei niedrigen präapheretischen CD34⁺-Werten und bestimmtem Risikoprofil der Patienten (Mohty et al., 2014). Die vorliegende Studie trägt dazu bei, Kriterien festzulegen, um abzuschätzen, bei welchen Patienten ein hohes Risiko für einen Mobilisationsmisserfolg besteht und daher ein Einsatz von Plerixafor erfolgen sollte.

Durch die Analyse der Risikofaktoren auch bei Patienten mit anderen Tumorentitäten trägt die vorliegende Untersuchung zur Planung von Studien bei, die den Einsatz von Plerixafor bei Patienten mit hohem Risiko für eine Nonresponse randomisiert untersuchen.

In der vorliegenden Studie konnte weiterhin gezeigt werden, dass Pegfilgrastim für die Mobilisation geeignet ist. Hier bleibt abzuwarten, ob eine Kombination von Pegfilgrastim mit Plerixafor möglich und erfolgreich ist. Ebenfalls wird aktuell die Nutzung des CXC-Chemokin SB-251353 und des EGFR-Inhibitor Erlotinib für die PBSC-Mobilisationen erforscht (Bensinger et al., 2009; Ryan et al., 2010; Bonig und Papayannopoulou, 2013).

Die Mikroumgebung des Knochenmarkstromas unterliegt einer komplexen Regulation. Mit zunehmender Erforschung molekularbiologischer Prozesse können eventuell weitere Mechanismen einer unzureichenden PBSC-Mobilisation aus dem Stroma verstanden werden (Marquez-Curtis et al., 2010; Hoggat und Pelus, 2011). Ziel bleibt es, angesichts der hohen Kosten einer PBSC-Mobilisation und der hohen Belastung für den Patienten, frühzeitig Patienten mit potentiell Nonresponse zu identifizieren und intensiv zu betreuen, um Remobilisationen zu vermeiden und neue Mobilisationsstrategien ökonomisch einzusetzen.

6 Zusammenfassung

Die HD-Chemotherapie mit autologer peripherer Blutstammzelltransplantation stellt eine wesentliche Therapieoption bei der Therapie bestimmter maligner Erkrankungen dar. Für die Transplantation wird eine Mindestdosis von $2,0 \times 10^6$ CD34⁺-Zellen/kg KG angestrebt. Trotz Entwicklung neuer Strategien zur Stammzellmobilisation können bei 10 - 30 % der Patienten nicht ausreichend CD34⁺-Zellen mobilisiert werden. Die Kenntnis von Risikofaktoren für eine unzureichende Mobilisation ist für eine effektive Planung der Mobilisation entscheidend.

In der vorliegenden retrospektiven monozentrischen Studie wurden erwachsene Patienten (n = 337) mit verschiedenen malignen Erkrankungen eingeschlossen, bei denen eine Stammzellmobilisation für eine geplante HD-Chemotherapie und autologe PBSCT zwischen 1996 und 2008 erfolgte. Von diesen Patienten wurden 465 Mobilisationsversuche erfasst, davon 337 Erstmobilisationen und 128 Erst-Remobilisationen aufgrund unterschiedlicher Indikation. Als Nonresponse der Mobilisation wurde eine Apherese von $< 2,0 \times 10^6$ CD34⁺-Zellen/kg KG gewertet. Einflussfaktoren auf den Mobilisationserfolg wurden anhand unifaktorieller und multifaktorieller Analysen statistisch getestet.

Das mediane Alter der Patienten lag bei 49 Jahren (16 – 77 Jahre), 71 % der Patienten waren männlich. Die untersuchten Krankheitsbilder umfassten Lymphome (49 %), Keimzelltumoren (18 %), Sarkome (16 %), Leukämien (8 %) und eine Gruppe mit anderen soliden Neoplasien (9 %). Die Nonresponse-Quote betrug bei Erstmobilisation 15 %. Median wurden bei Erstmobilisationen $9,6 \times 10^6$ CD34⁺-Zellen/kg KG apheresiert, bei Erst-Remobilisationen mit $4,2 \times 10^6$ CD34⁺-Zellen/kg KG deutlich weniger.

Zahlreiche klinische Faktoren wie Bestrahlung, vorherige Chemotherapie, Steady-State-Mobilisation und Remobilisation zeigten einen signifikanten Einfluss auf den Aphereseerfolg in der unifaktoriellen logistischen Regression. In der multifaktoriellen Analyse wurde die Behandlung mit mehr als einem Chemotherapieprotokoll vor der Mobilisation als negativer Einflussfaktor ($p = 0,02$) und ein höherer präapheretischer CD34⁺-Wert als positiver Einflussfaktor ($p < 0,001$) auf den Aphereseerfolg identifiziert. Erfolgte Bestrahlung hatte einen unabhängigen negativen Einfluss auf die absolute Höhe der Zahl apheresierter CD34⁺-Zellen.

Der präapheretische Wert zeigte einen engen Zusammenhang mit der Zahl apheresierter CD34⁺-Zellen/kg KG und dem Aphereseerfolg. Die Nonresponse-Quote betrug 62 % für präapheretische CD34⁺-Werte von $< 10/\mu\text{l}$, 10 % bei $\geq 10/\mu\text{l}$, 5% bei $\geq 15/\mu\text{l}$ und 2 % bei $\geq 20/\mu\text{l}$.

In der einfaktoriellen Analyse zeigten sich höhere Nonresponse-Quoten bei vorangegangener Bestrahlung, bei vorheriger Behandlung mit mehr als einem Chemotherapieprotokoll oder mit einer hohen Zahl von Chemotherapiezyklen und bei Remobilisation. Insbesondere zeigen die Ergebnisse, dass bei Nonresponse in der Erstmobilisation eine sehr hohe Gefahr besteht, bei einer Remobilisation erneut ein Nonresponse zu erzielen.

Zur Mobilisation wurden am häufigsten Chemomobilisationen angewendet (94 %). Diese zeigten im Vergleich zu Steady-State-Mobilisationen bessere Aphereseergebnisse und niedrigere Nonresponse-Quoten. Es konnte kein Unterschied zwischen Mobilisationen mit Lenograstim und Filgrastim festgestellt werden. Bei Pegfilgrastim-Mobilisationen hingegen zeigte sich eine erhöhte Nonresponse-Quote von 43 % im Vergleich zu 19,5 % bei G-CSF-Mobilisationen, jedoch handelte es sich bei den mit Pegfilgrastim behandelten Patienten um eine kleine Gruppe inhomogen behandelter Patienten mit einem hohen Anteil an Remobilisationen. Alter und Geschlecht hatten in dieser Untersuchung keinen Einfluss auf den Mobilisationserfolg. Auch die Art der Tumorerkrankung, das Vorliegen eines Rezidives und die Komplikationen der Mobilisation schienen in keinem direkten Zusammenhang mit dem Mobilisationserfolg zu stehen.

Die vorliegende Untersuchung hat gezeigt, dass intensive Vortherapie und ein niedriger präapheretischer CD34⁺-Wert mit einer geringeren Aussicht auf eine erfolgreiche Mobilisation verbunden sind. Bei Indikation für eine HD-Chemotherapie mit autologer PBSCT sollte deshalb nach Möglichkeit die PBSC-Apherese früh im Krankheitsverlauf vorgenommen werden, um optimale Bedingungen für eine erfolgreiche PBSC-Apherese zu schaffen.

Liegt ein präapheretischer CD34⁺-Wert $\leq 20/\mu\text{l}$ vor, sollte bei Patienten mit ausgedehnter Vortherapie der Einsatz von Plerixafor in Betracht gezogen werden, da bei Remobilisation das Risiko einer Nonresponse steigt. Die vorliegende Studie trägt dazu bei, die frühzeitige Identifikation von Risikofaktoren für einen Nonresponse zu erleichtern und damit die effektive Planung der Mobilisationsstrategie zu verbessern.

7 Literaturverzeichnis

AMEEN RM, Alshemmari SH, Alqallaf D (2008) Factors associated with successful mobilization of progenitor hematopoietic stem cells among patients with lymphoid malignancies. *Clin Lymphoma Myeloma* 8:106-110.

AKKÖK CA, Liseth K, Melve GK, Ersvær E, Hervig T, Bruserud O (2011) Is there a scientific basis for a recommended standardization of collection and cryopreservation of peripheral blood stem cell grafts? *Cytotherapy* 13:1013-1024.

AKTHAR S, Weshi AE, Rahal M, Khafaga Y, Tbakhi A, Humaidan H, Maghfoor I (2008) Factors affecting autologous peripheral blood stem cell collection in patients with relapsed or refractory diffuse large cell lymphoma and Hodgkin lymphoma: a single institution result of 168 patients. *Leuk Lymphoma* 49:769-778.

ATAERGIN S, Arpacı F, Turan M, Solchaga L, Cetin T, Ozturk M, Ozet A, Komurcu S, Ozturk B (2008) Reduced dose of lenograstim is as efficacious as standard dose of filgrastim for peripheral blood stem cell mobilization and transplantation: a randomized study in patients undergoing autologous peripheral stem cell transplantation. *Am J Hematol* 83:644-648.

ATTAL M, Harousseau JL, Stoppa AM, Sotto JJ, Fuzibet JG, Rossi JF, Casassus P, Maisonneuve H, Facon T, Lfrah N, Payen C, Bataille R (1996) A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Français du Myélome. *N Engl J Med* 335:91-97.

BALDOMERO H, Gratwohl M, Gratwohl A, Tichelli A, Niederwieser D, Madrigal A, Frauendorfer K (2011) The EBMT activity survey 2009: trends over the past 5 years. *Bone Marrow Transplant* 46:485-501.

BASAK GW, Urbanowska E, Boguradzki P, Torosian T, Halaburda K, Wiktor-Jedrzejczak W (2011) Booster of plerixafor can be successfully used in addition to chemotherapy-based regimen to rescue stem cell mobilization failure. *Ann Transplant* 15:61-67.

BENDER JG, To LB, Williams S, Schwartzberg LS (1992) Defining a therapeutic dose of peripheral blood stem cells. *J Hematother* 1:329-341.

BENDER JG, Unverzagt KL, Walker DE, Lee W, Van Epps DE, Smith DH, Stewart CC, To LB (1991) Identification and comparison of CD34-positive cells and their subpopulations from normal peripheral blood and bone marrow using multicolor flow cytometry. *Blood* 77:2591-2596.

BENSINGER W, Appelbaum F, Rowley S, Storb R, Sanders J, Lilleby K, Gooley T, Demirer T, Schiffman K, Weaver C, Clift R, Chauncey T, Klarnet J, Montgomery P, Petersdorf S, Weiden P, Witherspoon R, Buckner CD (1995a) Factors that influence collection and engraftment of autologous peripheral-blood stem cells. *J Clin Oncol* 13:2547-2555.

BENSINGER W, DiPersio JF, McCarty JM (2009) Review. Improving stem cell mobilization strategies: future directions. *Bone Marrow Transplantation* 43:181-195.

BENSINGER W, Weaver CH, Appelbaum FR, Rowley S, Demirel T, Sanders J, Storb R, Buckner CD (1995b) Transplantation of allogeneic peripheral blood stem cells mobilized by recombinant human granulocyte colony-stimulating factor. *Blood* 85:1655-1658.

BOEVE S, Strupeck J, Creech S, Stiff PJ (2004) Analysis of remobilization success in patients undergoing autologous stem cell transplants who fail an initial mobilization: risk factors, cytokine use and cost. *Bone Marrow Transplant* 33:997-1003.

BONIG H, Papayannopoulou T (2013) Hematopoietic stem cell mobilization: update conceptual renditions. *Leukemia* 27:24-31.

BRUNS I, Steidl U, Kronenwett R, Fenk R, Graef T, Rohr UP, Neumann F, Fischer J, Scheid C, Hübel K, Haas R, Kobbe G (2006) A single dose of 6 or 12 mg of pegfilgrastim for peripheral blood progenitor cell mobilization results in similar yields of CD34+ progenitors in patients with multiple myeloma. *Transfusion* 46:180-185.

CARTER CR, Whitmore KM, Thorpe R (2004) The significance of carbohydrates on G-CSF: differential sensitivity of G-CSFs to human neutrophil elastase degradation. *J Leukoc Biol* 75:515-22.

CHABANNON C, Le Coroller AG, Faucher C, Novakovitch G, Blaise D, Moatti JP, Maraninchi D, Mannoni P (1995) Patient condition affects the collection of peripheral blood progenitors after priming with recombinant granulocyte colony-stimulating factor. *J Hematother* 4:171-179.

CHILD JA, Morgan GJ, Davies FE, Owen RG, Bell SE, Hawkins K, Brown J, Drayson MT, Selby PJ (2003) High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med* 348:1875-1883.

CHOW S, Lazo-Langner A, Ormond G, Howson-Jan K, Xenocostas A (2013) Predictors of unsuccessful mobilization with granulocyte colony-stimulating factor alone in patients undergoing autologous hematopoietic stem cell transplantation. *J Clin Apher* 28:285-292.

CIVIN CI, Strauss LC, Brovall C, Fackler MJ, Schwartz JF, Shaper JH (1984) Antigenic analysis of hematopoiesis III. A hematopoietic cell surface antigen defined by a monoclonal antibody raised against KG-1a cells. *J Immunol* 133:157-165.

CLARK SC, Kamen R (1987) The human hematopoietic colony-stimulating factors. *Science* 236:1229-1237.

CONGDON CC, McKinley TW Jr, Sutton H, Urso P Jr (1956) The effect of transfusions of blood showing extreme leukocytosis on survival of x-irradiated mice. *Radiat Res* 4:424-434.

CORSO A, Caberlon S, Pagnucco G, Klersy C, Zappasodi P, Alessandrino EP, Vanelli L, Mangiacavalli S, Lazzarino M, Bernasconi C (2000) Blood stem cell collections in multiple myeloma: definition of a scoring system. *Bone Marrow Transplant* 26:283-286.

COMMON TOXICITY CRITERIA (CTC) VERSION 3 (2004) National Cancer Institute of U.S. Department of Health and Human Services.

DAMON LE, Damon LE (2009) Mobilization of hematopoietic stem cells into the peripheral blood. *Expert Rev Hematol* 2:717-733.

DE CLERCQ E (2010) Recent advances on the use of the CXCR4 antagonist plerixafor (AMD3100, Mozobil™) and potential of other CXCR4 antagonists as stem cell mobilizers. *Pharmacol Ther* 128:509-518.

DE CLERCQ E, Yamamoto N, Pauwels R, Balzarini J, Witvrouw M, De Vreese K, Debyser Z, Rosenwirth B, Peichl P, Datema R, et al (1994) Highly potent and selective inhibition of human immunodeficiency virus by the bicyclam derivative JM3100. *Antimicrob Agents Chemother* 38:668-674.

DE LA RUBIA J, Bladé J, Lahuerta JJ, Ribera JM, Martínez R, Alegre A, García-Laraña J, Fernández P, Sureda A, de Arriba F, Carrera D, Besalduch J, García Boyero R, Palomera Bernal L, Hernández MT, García PR, Pérez-Calvo J, Alcalá A, Casado LF, San Miguel J (2006) Effect of chemotherapy with alkylating agents on the yield of CD34+ cells in patients with multiple myeloma. Results of the Spanish Myeloma Group (GEM) Study. *Haematologica* 91:621-627.

DIPERSIO JF (2010) Can every patient be mobilized? *Best Pract Res Clin Haematol* 23: 519-523.

DIPERSIO JF, Ho AD, Hanrahan J, Hsu FJ, Fruehauf S (2011) Relevance and clinical implications of tumor cell mobilization in the autologous transplant setting. *Biol Blood Marrow Transplant* 17:943-955.

DIPERSIO JF, Micallef IN, Stiff PJ, Bolwell BJ, Maziarz RT, Jacobsen E et al. (2009) Phase III Prospective Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial of Plerixafor Plus Granulocyte Colony-Stimulating Factor Compared With Placebo Plus Granulocyte Colony-Stimulating Factor for Autologous Stem-Cell Mobilization and Transplantation for Patients With Non-Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol* 27:4767-4773.

DONZELLA GA, Schols D, Lin SW, Esté JA, Nagashima KA, Maddon PJ, Allaway GP, Sakmar TP, Henson G, De Clercq E, Moore JP (1998) AMD3100, a small molecule inhibitor of HIV-1 entry via the CXCR4 co-receptor. *Nat Med* 4:72-77.

DRAKE M, Ranaghan L, Morris TC, Nolan L, Desai ZR, Irvine AE, Jordan A, Magill K, Price S (1997) Analysis of the effect of prior therapy on progenitor cell yield: use of a chemotherapy scoring system. *Br J Haematol* 98:745-749.

DREGER P, Kloss M, Petersen B, Haferlach T, Loffler H, Loeffler M, Schmitz N (1995) Autologous progenitor cell transplantation: prior exposure to stem cell-toxic drugs determines yield and engraftment of peripheral blood progenitor cell but not of bone marrow graft. *Blood* 86:3970-3978.

ELLIOT C, Samson DM, Armitage S, Lyttelton MP, McGuigan D, Hargreaves R, Giles C, Abrahamson G, Abboudi Z, Brennan M, Kanfer EJ (1996) When to harvest peripheral-blood stem cells after mobilization therapy: prediction of CD34-positive cell yield by preceding day CD34-positive concentration in peripheral blood. *J Clin Oncol* 14:970-973.

FALZETTI F, Aversa F, Minelli O, Tabilio A (1999) Spontaneous rupture of spleen during peripheral blood stem-cell mobilisation in a healthy donor. *Lancet* 353:555.

FINA L, Molgaard HV, Robertson D, Bradley NJ, Monaghan P, Delia D, Sutherland DR, Baker MA, Greaves MF (1990) Expression of the CD34 gene in vascular endothelial cells. *Blood* 75:2417-2426.

FLOMENBERG N, Devine SM, Dipersio JF, Liesveld JL, McCarty JM, Rowley SD, Vesole DH, Badel K, Calandra G (2005): The use of AMD3100 plus G-CSF for autologous hematopoietic progenitor cell mobilization is superior to G-CSF alone. *Blood* 106: 1867-1874.

FORD CD, Green W, Warenski S, Petersen FB (2004): Progenitor cell mobilization. Effect of prior chemotherapy on hematopoietic stem cell mobilization. *Bone Marrow Transplant* 33:901-905.

GANDHI MK, Jestice K, Scott MA, Bloxham D, Bass G, Marcus RE (1999) The minimum CD34 threshold depends on prior chemotherapy in autologous peripheral blood stem cell recipients. *Bone Marrow Transplant* 23:9-13.

GERTZ MA, Wolf RC, Micallef IN, Gastineau DA (2010) Clinical impact and resource utilization after stem cell mobilization failure in patients with multiple myeloma and lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 45:1396-1403.

GIANNI AM, Siena S, Bregni M, Tarella C, Stern AC, Pileri A, Bonadonna G (1989) Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor to harvest circulating haemopoietic stem cells for autotransplantation, *Lancet* 334:580-585.

GRATWOHL A, Baldomero H, Frauendorfer K, Rocha V, Apperley J, Niederwieser D (2008) The EBMT activity survey 2006 on hematopoietic stem cell transplantation: focus on the use of cord blood products. *Bone Marrow Transplant* 41:687-705.

GRATWOHL A, Baldomero H, Passweg J (2013) Hematopoietic stem cell transplantation activity in Europe. *Curr Opin Hematol* 20:485-493.

GRATWOHL A, Hermans J (1994) Bone marrow transplantation activity in Europe 1992: report from the European Group for Bone Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant* 13:5-10.

GRATWOHL A, Hermans J, Baldomero H (1997) Blood and marrow transplantation activity in Europe 1995. European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Bone Marrow Transplant 19:407-419.

GRATWOHL A, Passweg J, Baldomero H, Urbano-Ispizua A (2001) Hematopoietic stem cell transplantation activity in Europe 1999. Bone Marrow Transplant 27:899-916.

GRATWOHL A, Schmid O, Baldomero H, Horisberger B, Urbano-Ispizua A (2004) 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 34:855-875.

GREENBAUM AM, Link DC (2011) Mechanisms of G-CSF-mediated hematopoietic stem and progenitor mobilization. Leukemia 25:211-217.

GOLDSCHMIDT H, Hegenbart U, Wallmeier M, Hohaus S, Haas R (1997) Factors influencing collection of peripheral blood progenitor cells following high-dose cyclophosphamide and granulocyte colony-stimulating factor in patients with multiple myeloma. Br J Haematol 98:736-744.

HAAS R, Mohle R, Fruhauf S, Goldschmidt H, Witt B, Flentje M, Wannemacher M, Hunstein W (1994) Patient characteristics associated with successful mobilizing and autografting of peripheral blood progenitor cells in malignant lymphoma. Blood 83:3787-3794.

HARTH J (2007) 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.

HENNESSY BT, Hanrahan EO, Daly PA (2004) Non-Hodgkin lymphoma: an update. Lancet Oncol 5:341-351.

HOSING C, Saliba RM, Ahlawat S, Körbling M, Kebriaei P, Alousi A, De Lima M, Okoroji JG, McMannis J, Qazilbash M, Anderlini P, Giralt S, Champlin RE, Khouri I, Popat U (2009) Poor hematopoietic stem cell mobilizers: a single institution study of incidence and risk factors in patients with recurrent or relapsed lymphoma. Am J Hematol 84:335-337.

HOSING C, Smith V, Rhodes B, Walters K, Thompson R, Qazilbash M, Khouri I, de Lima M, Balzer RJ, McMannis J, Champlin R, Giralt S, Popat U (2011) Assessing the charges associated with hematopoietic stem cell mobilization and remobilization in patients with lymphoma and multiple myeloma undergoing autologous hematopoietic peripheral blood stem cell transplantation. Transfusion 51:1300-1303.

HÜBEL K, Fresen MM, Salwender H, Basara N, Beier R, Theurich S, Christopeit M, Bogner C, Galm O, Hartwig R, Heits F, Lordick F, Rösler W, Wehler D, Zander AR, Albert MH, Dressler S, Ebinger M, Frickhofen N, Hertenstein B, Kiehl M, Liebler S, von Lilienfeld-Toal M, Weidmann E, Weigelt C, Lange F, Kröger N (2011) Plerixafor with and without chemotherapy in poor mobilizers: results from the German compassionate use program. Bone Marrow Transplant 46:1045-1052.

JANTUNEN E, Canals C, Attal M, Thomson K, Milpied N, Buzyn A, Ferrant A, Biron P, Crawley C, Schattenberg A, Luan JJ, Tilly H, Rio B, Wijermans PW, Dreger P, Sureda A (2012) Autologous stem-cell transplantation in patients with mantle cell lymphoma beyond 65 years of age: a study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Ann Oncol* 23:166-171.

JANTUNEN E, Kuittinen T, Nousiainen T (2003) Is chemotherapy scoring useful to predict progenitor cell mobilisation in patients with non-Hodgkin's lymphoma? *Bone Marrow Transplant* 32:569-573.

JANTUNEN E, Kvalheim G (2010) Mobilization strategies in hard-to-mobilize patients with lymphoid malignancies. *Eur J Haematol* 85:463-471.

KETTERER N, Salles G, Raba M, Espinouse D, Sonet A, Tremisi P, Dumontet C, Moullet I, Eljaafari-Corbin A, Neidhardt-Berard EM, Bouafia F, Coiffier B (1998) High CD34 cell counts decrease hematologic toxicity of autologous peripheral blood progenitor cell transplantation. *Blood* 91:3148-3155.

KLAUS J, Herrmann D, Breikreutz I, Hegenbart U, Mazitschek U, Egerer G, Cremer FW, Lowenthal RM, Huesing J, Fruehauf S, Moehler T, Ho AD, Goldschmidt H (2007) Effect of CD34 cell dose on hematopoietic reconstitution and outcome in 508 patients with multiple myeloma undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Eur J Haematol* 78:21-28.

KOBBE G, Bruns I, Fenk R, Czibere A, Haas R (2009) Pegfilgrastim for PBSC mobilization and autologous haematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 43:669-677.

KOÇ ON, Gerson SL, Cooper BW, Laughlin M, Meyerson H, Kutteh L, Fox RM, Szekely EM, Tainer N, Lazarus HM (2000) Randomized cross-over trial of progenitor-cell mobilization: high-dose cyclophosphamide plus granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) versus granulocyte-macrophage colony-stimulating factor plus G-CSF. *J Clin Oncol* 18:1824-1830.

KOPF B, De Giorgi U, Vertogen B, Monti G, Molinari A, Turci D, Dazzi C, Leoni M, Tienghi A, Cariello A, Argnani M, Frassinetti L, Scarpi E, Rosti G, Marangolo M (2006) A randomized study comparing filgrastim versus lenograstim versus molgramostim plus chemotherapy for peripheral blood progenitor cell mobilization. *Bone Marrow Transplant* 38:407-412.

KÖRBLING M, Freireich EJ (2011) Twenty-five years of peripheral blood stem cell transplantation. *Blood* 117:6411-6416.

KOZUKA T, Ikeda K, Teshima T, Kojima K, Matsuo K, Bessho A, Sunami K, Hiramatsu Y, Maeda Y, Noguchi T, Yamamoto K, Fujii N, Imai T, Takenaka K, Shinagawa K, Ishimaru F, Niiya K, Koide N, Tanimoto M, Harada M (2002) Predictive value of circulating immature cell counts in peripheral blood for timing of peripheral blood progenitor cell collection after G-CSF plus chemotherapy-induced mobilization. *Transfusion* 42:1514-1522.

KRAUSE DS, Fackler MJ, Civin CI, May WS (1996) CD34: Structure, Biology and Clinical Utility. *Blood* 87:1-13.

KROSCHINSKY F, Hölig K, Ehninger G (2008) The role of pegfilgrastim in mobilization of hematopoietic stem cells. *Transfusion Aph Sci* 38:237-244.

KROSCHINSKY F, Hölig K, Platzbecker U, Poppe-Thiede K, Ordemann R, Blechschmidt M, Oelschlaegel U, Schaich M, Hänel M, Bornhäuser M, Ehninger (2006) Efficacy of single-dose pegfilgrastim after chemotherapy for the mobilization of autologous peripheral blood stem cells in patients with malignant lymphoma or multiple myeloma. *Transfusion* 46:1417-1423.

KUENDGEN A, Fenk R, Bruns I, Dommach M, Schutte A, Engers R, Hünerlitürkoglu A, Haas R, Kobbe G (2006) Splenic rupture following administration of pegfilgrastim in a patient with multiple myeloma undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 38:69-70.

KUITTINEN T, Nousiainen T, Halonen P, Mahlma E, Jantunen E (2004) Prediction of mobilisation failure in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 33:907-912.

LEE JL, Kim SB, Lee GW, Ryu MH, Kim EK, Kim S, Kim WK, Lee JS, Suh C (2003) Collection of peripheral blood progenitor cells: analysis of factors predicting the yields. *Transfus Apher Sci* 29:29-37.

LEFRÈRE F, Bernard M, Audat F, Cavazzana-Calvo M, Belanger C, Hermine O, Arnulf B, Buzyn A, Varet B (1999) Comparison of lenograstim vs filgrastim administration following chemotherapy for peripheral blood stem cell (PBSC) collection: a retrospective study of 126 patients. *Leuk Lymphoma* 35:501-505.

LEMERY SJ, Hsieh MM, Smith A, Rao S, Khuu HM, Theresa D, Viano JM, Cook L, Goodwin R, Boss C, Calandra G, Geller N, Tisdale J, Childs R (2011) A pilot study evaluating the safety and CD34+ cell mobilizing activity of escalating doses of plerixafor in healthy volunteers. *Br J Haematol* 153:66-75.

LIE AKW, Hui CH, Rawling T, Dyson PG, Thorp D, Benic J, Rawling CM, Toogood I, Horvath N, Simmons PJ, To LB (1998) Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) dose-dependent efficacy in peripheral blood stem cell mobilization in patients who had failed initial mobilization with chemotherapy and G-CSF. *Bone Marrow Transplant* 22: 853-857.

LJUNGMAN P, Bregni M, Brune M, Cornelissen J, Witte TD, Dini G, Einsele H, Gaspar HB, Gratwohl A, Passweg J, Peters C, Rocha V, Saccardi R, Schouten H, Sureda A, Tichelli A, Velardi A, Niederwieser D (2010) Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe 2009. *Bone Marrow Transplant* 45:219-234.

LYSÁK D, Hrabětová M, Vrzalová J, Koza V, Navrátilová J, Svoboda T, Jungová A, Topolčan O (2011) Changes of cytokine levels during granulocyte-colony-stimulating factor stem cell mobilization in healthy donors: association with mobilization efficiency and potential predictive significance. *Transfusion* 51:319-327.

MARQUEZ-CURTIS LA, Turner AR, Sridharan S, Ratajczak MZ, Janowska-Wieczorek A (2011) The Ins and Outs of Hematopoietic Stem Cells: Studies to Improve Transplantation Outcomes. *Stem Cell Rev* 7:590-607.

MARTIN-MUREA S, Voso MT, Hohaus S, Pförsich M, Fruehauf S, Goldschmidt H, Hegenbart U, Haas R (1998) The dose of granulocyte colony-stimulating factor administered following cytotoxic chemotherapy is not related to the rebound level of circulating CD34+ haemopoietic progenitor cells during marrow recovery. *Br J Haematol* 101:582-585.

MARTINO M, Console G, Irrera G, Callea A, Dattola A, Messina G, Pontari A, Pucci G, Furlò G, Bresolin G, Iacopina P, Morabito F (2005) Harvesting peripheral blood progenitor cells from healthy donors: retrospective comparison of filgrastim and lenograstim. *J Clin Apher* 20:129-136.

MCQUAKER IG, Haynes AP, Stainer C, Anderson S, Russell NH (1997) Stem cell mobilization in resistant or relapsed lymphoma: superior yield of progenitor cells following a salvage regimen comprising ifosfamide, etoposide and epirubicin compared to intermediate-dose cyclophosphamide. *Br J Haematol* 98:228-233.

METCALF D (1986) The molecular biology and functions of the granulocyte-macrophage colony-stimulating factors. *Blood* 67:257-267.

MICALLEF IN, Apostolidis J, Rohatiner AZ, Wiggins C, Crawley CR, Foran JM, Leonhardt M, Bradburn M, Okukenu E, Salam A, Matthews J, Cavenagh JD, Gupta RK, Lister TA (2000) Factors which predict unsuccessful mobilisation of peripheral blood progenitor cells following G-CSF alone in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Hematol J* 1:367-373.

MOTHY M, Hübel K, Kröger N, Aljurf M, Apperley J, Basak G, Bazarbachi A, Douglas K, Gabriel I, Garderet L, Gheraldes C, Jaksic O, Kattan M, Koristek Z, Mikhailover N, Nagler A, Schouten HC, Selleslag D, Suciú S, Sureda A, Worel N, Wuchter P, Chabannon C, Duarte RF (2014) Autologous haematopoietic stem cell mobilization in patients with multiple myeloma and lymphoma: a position statement from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 49:865-872.

MOLGAARD HV, Spurr NK, Greaves MF (1989) The hemopoietic stem cell antigen, CD34, is encoded by a gene located on chromosome 1. *Leukemia* 3:773-776.

MOOG R (2008) Management strategies for poor peripheral blood stem cell mobilization. *Transfus Apher Sci* 38:229-236.

MORRIS CL, Siegel E, Barlogie B, Cottler-Fox M, Lin P, Fassas A, Zangari M, Anaissie E, Tricot G (2003) Mobilization of CD34+ cells in elderly patients (>= 70 years) with multiple myeloma: influence of age, prior therapy, platelet count and mobilization regimen. *Br J Haematol* 120:413-423.

MOSKOWITZ CH, Glassman JR, Wuest D, Maslak P, Reich L, Gucciardo A, Coady-Lyons N, Zelenetz AD, Nimer SD (1998) Factors affecting mobilization of peripheral blood progenitor cells in patients with lymphoma. *Clin Cancer Res* 4:311-316.

NIELSON JS, McNagny KM (2008) Novel functions of the CD34 family. *J Cell Sci* 121: 3683-3692.

NOWROUSIAN MR, Waschke S, Bojko P, Welt A, Schuett P, Ebeling P, Flasshove M, Moritz T, Schuette J, Seeber S (2003) Impact of chemotherapy regimen and hematopoietic growth factor on mobilization and collection of peripheral blood stem cells in cancer patients. *Ann Oncol* 14 Suppl 1:i29-i36.

OZER H, Armitage JO, Bennett CL, Crawford J, Demetri GD, Pizzo PA, Schiffer CA, Smith TJ, Somlo G, Wade JC, Wade JL 3rd, Winn RJ, Wozniak AJ, Somerfield MR (2000) 2000 update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines. American Society of Clinical Oncology Growth Factors Expert Panel. *J Clin Oncol* 18:3558-3585.

ÖZKURT ZN, Yegin ZA, Suyani E, Aki SZ, Acar K, Yagci M, Sucak GT (2010) Factors affecting stem cell mobilization for autologous hematopoietic stem cell transplantation. *J Clin Apher* 25:280-286.

PARK SJ, Yoon DH, Kim S, Lee K, Park JS, Jang S, Park CJ, Chi HS, Park CS, Huh J, Suh C (2013) Remobilization of hematopoietic stem cells with high-dose methotrexate and cytarabine in patients with non-Hodgkin's lymphoma and multiple myeloma after failure to mobilize with chemotherapy and cytokines. *Transfusion* 2013 Jun 26 [Epub ahead of print].

PASTORE D, Specchia G, Mestice A, Liso A, Pannunzio A, Carluccio P, Buquicchio C, Greco G, Ciuffreda L, Pietrantonio G, Liso V (2004) Progenitor cell mobilization Good and poor CD34 + cells mobilization in acute leukemia: analysis of factors affecting the yield of progenitor cells. *Bone Marrow Transplant* 33:1083-1087.

PEREA G, Sureda A, Martino R, Altés A, Martínez C, Cabezudo E, Amill B, Martín-Henao GA, González Y, Muñoz L, Peyret M, Brunet S, Sierra J (2001) Predictive factors for a successful mobilization of peripheral blood CD34+ cells in multiple myeloma. *Ann Hematol* 80:592-597.

PERKINS JB, Shapiro JF, Bookout RN, Yee GC, Anasetti C, Janssen WE, Fernandez HF (2012) Retrospective comparison of filgrastim plus plerixafor to other regimens for remobilization after primary mobilization failure: clinical and economic outcomes. *Am J Hematol* 87:673-677.

PHARMAZEUTISCHE FACHINFORMATION MOZOBIL® (AMGEN) Stand März 2010, Rote Liste Service GmbH, Fachinfo-Service.

PHARMAZEUTISCHE FACHINFORMATION NEUPOGEN® (GENZYME) Stand März 2011, Rote Liste Service GmbH, Fachinfo-Service.

PHILIP T, Guglielmi C, Hagenbeek A, Somers R, Van der Lelie H, Bron D, Sonneveld P, Gisselbrecht C, Cahn JY, Harousseau JL (1995) Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 333:1540-1545.

PUSIC I, Jiang SY, Landua S, Uy GL, Rettig MP, Cashen AF, Westervelt P, Vij R, Abboud CN, Stockerl-Goldstein KE, Sempek DS, Smith AL, DiPersio JF (2008) Impact of mobilization and remobilization strategies on achieving sufficient stem cell yields for autologous transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 14:1045-1056.

PUTKONEN M, Rauhala A, Pelliniemi TT, Remes K (2007) Sepsis, low platelet nadir at mobilization and previous IFN use predict stem cell mobilization failure in patients with multiple myeloma. *Cytotherapy* 9:548-554.

RIA R, Gasparre T, Mangialardi G, Bruno A, Iodice G, Vacca A, Dammacco F (2010) Comparison between filgrastim and lenograstim plus chemotherapy for mobilization of PBPCs. *Bone Marrow Transplant* 45:277-281.

RICHMAN CM, Weiner RS, Yankee RA (1976) Increase in circulating stem cells following chemotherapy in man. *Blood* 47:1031-1039.

RUSSELL N, Mesters R, Schubert J, Boogaerts M, Johnsen HE, Canizo CD, Baker N, Barker P, Skacel T, Schmitz N (2008) A phase 2 pilot study of pegfilgrastim and filgrastim for mobilizing peripheral blood progenitor cells in patients with non-Hodgkin's lymphoma receiving chemotherapy. *Haematologica* 93:405-412.

RYAN MA, Nattamai KJ, Xing E, Schleimer D, Daria D, Sengupta A, Köhler A, Liu W, Gunzer M, Jansen M, Ratner N, Le Cras TD, Waterstrat A, Van Zant G, Cancelas JA, Zheng Y, Geiger H (2010) Pharmacological inhibition of EGFR signaling enhances G-CSF-induced hematopoietic stem cell mobilization. *Nat Med* 16:1141-1146.

SANCHO JM, Morgades M, Grifols JR, Juncà J, Guardia R, Vives S, Ferrà C, Batlle M, Ester A, Gallardo D, Millà F, Feliu E, Ribera JM (2012) Predictive factors for poor peripheral blood stem cell mobilization and peak CD34(+) cell count to guide pre-emptive or immediate rescue mobilization. *Cytotherapy* 14:823-829.

SAURE C, Weigelt C, Schroeder T, Klärner V, Galonska L, Haas R, Kobbe G (2010) Plerixafor enables successful hematopoietic stem cell collection in an extensively pretreated patient with testicular cancer. *Acta Haematol* 124:235-238.

SCHILLER G, Vescio R, Freytes C, Spitzer G, Sahebi F, Lee M, Hong CH et al. (1995) Transplantation of CD34+ peripheral blood progenitor cells after high-dose chemotherapy for patients with advanced multiple myeloma. *Blood* 86:390-397.

SCHMITT M, Xu X, Hilgendorf I, Schneider C, Borchert K, Gläser D, Freund M, Schmitt A (2013) Mobilization of PBSC for allogeneic transplantation by the use of the G-CSF biosimilar XM02 in healthy donors. *Bone Marrow Transplant* 48:922-925.

SCHMITZ N, Dreger P, Suttrop M, Rohwedder EB, Haferlach T, Löffler H, Hunter A, Russell NH (1995) Primary transplantation of allogeneic peripheral blood progenitor cells mobilized by filgrastim (granulocyte colony-stimulating factor). *Blood* 85:1666-1672.

SCHMITZ N, Linch DC, Dreger P, Goldstone AH, Boogaerts MA, Ferrant A, Demuynck HM, Link H, Zander A, Barge A (1996) Randomised trial of filgrastim-mobilised peripheral blood progenitor cell transplantation versus autologous bone-marrow transplantation in lymphoma patients. *Lancet* 347:353-357.

SCHULMAN KA, Birch R, Zhen B, Pania N, Weaver CH (1999) Effect of CD34(+) cell dose on resource utilization in patients after high-dose chemotherapy with peripheral-blood stem-cell support. *J Clin Oncol* 17:1227.

SCHWELLA N, Beyer J, Schwaner I, Heuft HG, Rick O, Huhn D, Serke S, Siegert W (1996) Impact of preleukapheresis cell counts on collection results and correlation of progenitor-cell dose with engraftment after high-dose chemotherapy in patients with germ cell cancer. *J Clin Oncol* 14:1114-1121.

SEZER O, Possinger K, Metzner B, Illiger HJ, Wattad M, Heit W, Fuss H, Schultze W (2000) Optimal CD 34+ cell dose in autologous peripheral stem cell transplantation. *J Clin Oncol* 18:3319-3320.

SHAW BE, Confer DL, Hwang WY, Pamphilon DH, Pulsipher MA (2011) Concerns about the use of biosimilar granulocyte colony-stimulating factors for the mobilization of stem cells in normal donors: position of the World Marrow Donor Association. *Haematologica* 96:942-947.

SIENA S, Bregni M, Di Nicola M, Ravagani F, Peccatori F, Gandola L, Lombardi F, Tarella C, Bonadonna G, Gianni AM (1994) Durability of hematopoiesis following autografting with peripheral blood hematopoietic progenitors. *Ann Oncol* 5:935-941.

SIENA S, Schiavo R, Pedrazzoli P, Carlo-Stella C (2000) Therapeutic relevance of CD 34+ cell dose in blood cell transplantation for cancer therapy. *J Clin Oncol* 18:1360-1377.

SINHA S, Gastineau D, Micallef I, Hogan W, Ansell S, Buadi F, Dingli D, Dispenzieri A, Gertz M, Greiner C, Hayman S, Inwards D, Johnston P, Lacy M, Litzow M, Porrata L, Winters JL, Kumar S (2011) Predicting PBSC harvest failure using circulating CD34 levels: developing target-based cutoff points for early intervention. *Bone Marrow Transplant* 46:943-949.

SIMONA B, Cristina R, Luca N, Sara S, Aleksandra B, Paola B, Federica G, Pierluigi A, Laura O, Simona S, Jessica Q, Mara N, Giovanni M (2010) A single dose of Pegfilgrastim versus daily Filgrastim to evaluate the mobilization and the engraftment of autologous peripheral hematopoietic progenitors in malignant lymphoma patients candidate for high-dose chemotherapy. *Transfus Apher Sci* 43:321-326.

SMITH TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, Ozer H, Armitage JO, Balducci L, Bennett CL, Cantor SB, Crawford J, Cross SJ, Demetri G, Desch CE, Pizzo PA, Schiffer CA, Schwartzberg L, Somerfield MR, Somlo G, Wade JC, Wade JL, Winn RJ, Wozniak AJ, Wolff AC (2006) 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 24:3187-3205.

STIFF P, Gingrich R, Luger S, Wyres MR, Brown RA, LeMaistre CF, Perry J, Schenkein DP, List A, Mason JR, Bensinger W, Wheeler C, Freter C, Parker WRL, Emmanouilides C (2000) A randomized phase 2 study of PBPC mobilization by stem cell factor and filgrastim in heavily pretreated patients with Hodgkin's disease or non-Hodgkin's lymphoma. *Bone marrow Transpl* 26:471-481.

STIFF PJ, Micallef I, Nademanee AP, Stadtmauer EA, Maziarz RT, Bolwell BJ, Bridger G, Marulkar S, Hsu FJ, Dipersio JF (2010) Transplanted CD34(+) Cell Dose Is Associated with Long-Term Platelet Count Recovery following Autologous Peripheral Blood Stem Cell Transplant in Patients with Non-Hodgkin Lymphoma or Multiple Myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant* 17:1146-1153.

To LB, Dyson PG, Juttner CA (1986) Cell-dose effect in circulating stem-cell autografting. *Lancet* 2:404-405.

To LB, Haylock DN, Simmons PJ, Juttner CA (1997) The biology and clinical uses of blood stem cells. *Blood* 89: 2233-2258.

To LB, Levesque JP, Herbert KE (2011) How I treat patients who mobilize hematopoietic stem cells poorly. *Blood* 118:4530-4540.

To LB, Roberts MM, Haylock DN, Dyson PG, Branford AL, Thorp D, Ho JQ, Dart GW, Horvath N, Davy ML (1992) Comparison of haematological recovery times and supportive care requirements of autologous recovery phase peripheral blood stem cell transplants, autologous bone marrow transplants and allogeneic bone marrow transplants. *Bone Marrow Transplant* 4:277-284.

TRICOT G, Jagannath S, Vesole D, Nelson J, Tindle S, Miller L, Cheson B, Crowley J, Barlogie B (1995) Peripheral blood stem cell transplants for multiple myeloma: identification of favorable variables for rapid engraftment in 225 patients. *Blood* 85: 588-596.

VAN DER WALL E, Richel DJ, Holtkamp MJ, Slaper-Cortenbach IC, van der Schoot CE, Dalesio O, Nooijen WJ, Schornagel JH, Rodenhuis S (1994) Bone marrow reconstitution after high-dose chemotherapy and autologous peripheral blood progenitor cell transplantation: effect of graft size. *Ann Oncol* 9:795-802.

VANTELON JM, Koscielny S, Brault P, Bourhis JH, Ribrag V, Pico J, Fenaux P, Munck JN (2000) 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 Transplant* 25:495-499.

VILLANUEVA ML, Vose JM (2006) The role of hematopoietic stem cell transplantation in non-Hodgkin lymphoma. *Clin Adv Hematol Oncol* 7:521-530.

WATTS MJ, Ings SJ, Flynn M, Dodds D, Goldstone AH, Linch DC (2000) Remobilization of patients who fail to achieve minimal progenitor thresholds at the first attempt is clinically worthwhile. *Br J Haematol* 111:287-291.

WATTS MJ, Sullivan AM, Jamieson E, Pearce R, Fielding A, Devereux S, Goldstone AH, Linch DC (1997) 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. *J Clin Oncol* 15:535-546.

WELTE K, Platzer E, Lu L, Gabrilove JL, Levi E, Mertelsmann R, Moore MA (1985) Purification and biochemical characterization of human pluripotent hematopoietic colony-stimulating factor. *Proc Natl Acad Sci USA* 82:1526-1530.

WISSENSCHAFTLICHER BEIRAT DER BUNDESÄZTEKAMMER (1997) Richtlinien zur Transplantation peripherer Blutstammzellen. *Dtsch Arztebl* 94:A 1584-1591.

WÖRMANN B (1998) Hochdosistherapie mit Stammzelltransplantation. *Internist* 39: 1115-1122.

WUCHTER P, Ran D, Bruckner T, Schmitt T, Witzens-Haring N, Neben K, Goldschmidt H, Ho AD (2010) Poor mobilization of hematopoietic stem cells-definitions, incidence, risk factors, and impact on outcome of autologous transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 16:490-499.

YU J, Leisenring W, Bensinger WI, Holmberg LA, Rowley SD (1999) The predictive value of white cell or CD34+ cell count in the peripheral blood for timing apheresis and maximizing yield. *Transfusion* 39:442-450.

8 Thesen

1. Hochdosischemotherapien mit Transplantation autologer, CD34-positiver peripherer Blutstammzellen (PBSCT) stellen eine wesentliche Option in der Therapie maligner Erkrankungen dar. Die Gewinnung der CD34⁺-Zellen erfolgt zumeist unter Einsatz von granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) durch eine Apherese aus dem peripheren Blut.
2. Mit Einsatz von G-CSF allein (steady-state Mobilisation) oder in Kombination mit Chemotherapie (Chemomobilisation) können bei der Mehrzahl der Patienten die für eine PBSCT notwendige Zahl von 2×10^6 CD34⁺-Zellen/kg Körpergewicht (KG) gewonnen werden. Bei 10 - 30 % der Patienten gelingt dies allerdings nicht und es liegt ein Nonresponse vor. Als Orientierung für den optimalen Zeitpunkt der Apherese dient der präapheretische CD34⁺-Wert, d. h. die vor Apherese im peripheren Blut des Patienten gemessene Zahl an CD34⁺-Zellen.
3. Sowohl das Erreichen eines Response, d. h. ein Aphereseerfolg mit Erreichen von 2×10^6 CD34⁺-Zellen/kg KG als auch die Gesamtmenge an CD34⁺-Zellen/kg KG - das Aphereseergebnis - werden von verschiedenen Faktoren beeinflusst. Häufig beschriebene Faktoren, sind insbesondere solche, die mit der Therapie der zugrundeliegenden Tumorerkrankung zusammenhängen. Einige Faktoren werden jedoch kontrovers diskutiert.
4. In der vorliegenden Studie wurden 465 Mobilisationsversuche retrospektiv ausgewertet, um in einem großen, an einem Zentrum behandelten Patientenkollektiv Faktoren zu identifizieren, welche den Aphereseerfolg und das Aphereseergebnis beeinflussen. Die 465 Mobilisationsversuche umfassten 337 Erstmobilisationen und 128 Erst-Remobilisationen, wobei letztere aufgrund unterschiedlicher Indikation durchgeführt wurden.
5. Es wurde eine, auch in multifaktorieller Analyse signifikante Korrelation zwischen dem präapheretischen CD34⁺-Wert und der Zahl apheresierter CD34⁺-Zellen/kg KG beobachtet. Lag ein präapheretischer CD34⁺-Wert von ≥ 10 CD34⁺-Zellen/ μ l vor, so wurde in 90 % der Mobilisationen ein Aphereseerfolg erreicht; bei einem Wert ≥ 15 CD34⁺-Zellen/ μ l bestand in 95 % der Mobilisationen ein Aphereseerfolg.

6. Die Vorbehandlung von Patienten mit mehr als einem Chemotherapieprotokoll hatte einen unabhängigen, signifikant negativen Einfluss auf den Aphereseerfolg. Eine erfolgte Bestrahlung hatte zudem einen signifikanten negativen Einfluss auf das Aphereseergebnis.
7. Bei Remobilisation sank die Wahrscheinlichkeit einen Aphereseerfolg zu erzielen. Patienten, die aufgrund eines Nonresponse bei der Erstmobilisation remobilisiert werden mussten, hatten geringere Chancen auf einen Aphereseerfolg bei der Erst-Remobilisation.
8. Die Formulierungen des verwendeten G-CSF scheinen keinen Einfluss auf das Mobilisationsergebnis zu haben. Bei einer kleinen, inhomogen behandelten Zahl von Patienten erfolgte eine Chemomobilisation mit pegyliertem Filgrastim (Pegfilgrastim). Die Ergebnisse lassen vermuten, dass eine Mobilisation mit Pegfilgrastim möglich ist, dass aber auch hier das Ausmaß der Vorbehandlungen entscheidend für den Erfolg ist.
9. In Zusammenfassung der Ergebnisse der vorliegenden Studie und der Arbeiten anderer Autoren besteht bei einem präapheretischen Wert von < 10 CD34⁺-Zellen/ μ l generell sowie präapheretischen Wert von 10 - 20 CD34⁺-Zellen/ μ l in Kombination mit einer ausgedehnten Vorbehandlung eine geringe Aussicht auf eine erfolgreiche Mobilisation. Es sollten dann Plerixafor oder andere Therapiestrategien eingesetzt werden.
10. Bei Indikation für eine Hochdosischemotherapie mit autologer PBSCT sollte aufgrund des negativen Einflusses einer intensiven Vortherapie auf den Mobilisationserfolg die Mobilisation möglichst früh im Therapieverlauf vorgenommen werden. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie tragen zur Kenntnis von Faktoren bei, die das Ergebnis der Mobilisation beeinflussen und helfen damit, die Mobilisation autologer Blutstammzellen effektiv zu planen.

9 Anhang

Tab. 1-A: Zusammenhang zwischen Aphereseerfolg und Alter unterteilt in verschiedene Altersgruppen. Zur Einteilung der Altersgruppen wurden die Grenzwerte 50, 60 und 70 Jahre gewählt. Dargestellt sind die Nonresponse- und Response-Quote und die Zahl optimaler Aphereseergebnisse in den Gruppen. Die Berechnung der Signifikanz p für den Aphereseerfolg erfolgte mittels einfaktorieller univariater binär logistischer Regression. ⁽¹⁾ Nonresponse entspricht einer Apherese von $< 2 \times 10^6$ CD34⁺-Zellen/kg KG, ⁽²⁾ Response von $\geq 2 \times 10^6$ CD34⁺-Zellen/kg KG und ⁽³⁾ optimale Apherese von $\geq 5 \times 10^6$ CD34⁺-Zellen/kg KG.

Altersgruppe	n	Nonresponse ⁽¹⁾ % (n)	Response ⁽²⁾ % (n)	optimale Apherese ⁽³⁾ % (n)	p
≤ 50 Jahre	177	14 (25)	86 (52)	70 (124)	n.s.
> 50 Jahre	160	16 (25)	84 (135)	64 (102)	
≤ 60 Jahre	263	14 (37)	86 (226)	67 (178)	n.s.
> 60 Jahre	74	18 (13)	82 (61)	65 (48)	
≤ 70 Jahre	325	14 (47)	86 (278)	67 (218)	n.s.
> 70 Jahre	12	25 (3)	75 (9)	67 (8)	

Tab. 2-A: Zusammenhang zwischen Aphereseergebnis, Aphereseerfolg und der Art der Mobilisationsprotokolle. Dargestellt sind die deskriptiven Werte der Zahl apheresierter CD34⁺-Zellen/kg KG sowie Nonresponse- und Response-Quote bei Protokollen mit Fallzahlen von n = 5 bis 9. Die Berechnung der Signifikanz p für den Aphereseerfolg erfolgte mittels einfaktorieller univariater binär logistischer Regression. ⁽¹⁾ Nonresponse entspricht einer Apherese von $< 2 \times 10^6$ CD34⁺-Zellen/kg KG und ⁽²⁾ Response von $\geq 2 \times 10^6$ CD34⁺-Zellen/kg KG.

Protokoll	n	%	Aphereseergebnis			Aphereseerfolg		p
			Median	MW	Streuung	Nonresponse ⁽¹⁾	Response ⁽²⁾	
			in 10^6 CD34 ⁺ -Zellen/kg KG			% (n)	% (n)	
Methotrexat Monotherapie	7	1,7	2,2	4,8	2,0-16,9	0 (0)	100 (7)	n.s.
CAD	6	1,4	9,4	11,1	2,2-18,6	0 (0)	100 (6)	n.s.

Tab. 3-A: Patientencharakteristika der Pegfilgrastim-Mobilisationen. Übersicht der Charakteristika der 14 Patienten, bei denen eine Chemomobilisation mit Pegfilgrastim durchgeführt wurde. Dargestellt wurden Geschlecht (G; m - männlich, w - weiblich), Alter zum Zeitpunkt der Apherese, Diagnose, verwendetes Mobilisationschemotherapieprotokoll sowie Zahl apheresierter CD34⁺-Zellen/kg KG, präapheretischer CD34⁺-Wert (pB) und zusätzlich verwendetes G-CSF (+G-CSF).

G	Alter	Diagnose	Mobilisationsprotokoll	+G-CSF <i>in µg</i>	CD34 ⁺ <i>x10⁶/kgKG</i>	pB CD34 ⁺ <i>Zellen/µl</i>
m	52	Sarkom	ICE-Bevacizumab	0	0	-
m	23	Nicht-Seminom	PEI (HD)	0	0	13
m	41	Nicht-Seminom	T-ICE (HD)	0	0	5
m	76	Multipl. Myelom	IEV	2880	0,9	12
m	43	M. Hodgkin	R-DHAP	1440	1,2	14
m	42	Sarkomatoides Karzinom	T-ICE	0	1,9	17
m	67	Multipl. Myelom	IEV	0	3,2	-
w	50	Thymuskarzinom	T-ICE (HD)	0	3,6	37
m	33	B-NHL	B-ALL Block C	0	7,2	-
m	19	Osteosarkom	ICE	2400	8,6	24
w	77	AML	Cytarabin/Mitoxantron	5100	9,9	159
m	39	Burkitt-Lymphom	B-ALL Block C	2400	10,2	131
w	58	Leiomyosarkom	ICE-Bevacizumab	5760	11,2	52
w	49	T-NHL	Dexa-BEAM	1920	15,1	164

Tab. 4-A: Vergleich der Patienteneigenschaften von G-CSF-Chemomobilisationen mit Pegfilgrastim-Chemomobilisationen. Dargestellt ist eine Gegenüberstellung der deskriptiven Werte verschiedener Patientencharakteristika bzw. der Fallzahlen und der prozentualen Verteilung der Charakteristika in den beiden Gruppen Pegfilgrastim-Mobilisation und G-CSF-Mobilisation. Bei beiden Gruppen wurden Erstmobilisationen und erste Remobilisationen ausgewertet.

	Pegfilgrastim-Mobilisationen					G-CSF-Mobilisationen				
	n	%	Median	MW	SD	n	%	Median	MW	SD
Fallzahl	14	3				451	97			
Geschlecht										
Männlich	10	71				320	71			
Weiblich	4	29				131	29			
Alter (Jahre)			46,7	48,2	17,4			49,1	47	15
Krankenhaus-aufenthalt (Tage)			24	22,7	6,7			20	19,9	12,6
Diagnose										
Hämatologische Neoplasie	7	50				251	56			
Solide Neoplasie	7	50				200	44			
Rezidiv										
Ja	4	33				203	48			
Nein	8	67				222	52			
Bestrahlung										
Ja	10	71				148	33			
Nein	4	29				300	67			
Anteil Remobilisationen	6	43				122	27			
Vorausgegangene Chemotherapiezyklen ges. (n)			4	4,6	3,8			4	5,5	4,5
Vorausgegangene Chemotherapieprotokolle ges. (n)			2	1,8	0,9			1	1,8	1,1
Dauer CTC ¹ V Neutropenie (Tage)			2	3,4	3,7			3	3,4	3,8
Dauer CTC ¹ V Thrombopenie (Tage)			1	2,3	3,2			0	2,2	3,3

Lebenslauf

Name: Louise Margarete Schletter geb. Große
E-Mail: LouiseSchletter@yahoo.de
Geburtsdatum: 27. März 1984
Geburtsort: Leipzig

Bildungsweg

06/2000 – 08/2001 High-School-Jahr in den USA, Bundesstaat Ohio
06/2003 Abitur am Geschwister-Scholl-Gymnasium Taucha
10/2003 – 04/2010 Studium der Humanmedizin an der Martin-Luther-Universität
Halle–Wittenberg
2007 Beginn der Dissertation
05/2010 Approbation als Ärztin

Beruflicher Werdegang

08/2011 – 08/2012 Assistenzärztin Innere Medizin
Diakoniekrankenhaus Halle (Saale), Klinik f. Innere Medizin 1
(Pneumologie, Onkologie, Palliativmedizin)
seit 2/2014 Assistenzärztin Allgemeinmedizin, Hausarztpraxis Leipzig

Leipzig, den 06.01.2014

Selbständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe Dritter verfasst habe. Ich habe keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und habe die wörtlich und inhaltlich entnommenen Stellen der benutzten Werke entsprechend gekennzeichnet. Ich habe für die Erstellung dieser Arbeit keine entgeltliche Hilfe von Vermittlung- und Beratungsdiensten in Anspruch genommen.

Erklärung zu früheren Promotionsversuchen

Dies ist mein erstes Promotionsverfahren und ich habe auch vorher noch keine Promotionsversuche unternommen weder an in- noch an ausländischen Universitäten. Weder diese noch eine andere Dissertation wurde in gleicher oder in abgewandelter Form von mir zum Zwecke der Promotion eingereicht.

Louise Schletter

Leipzig, den 06.01.2014

Danksagung

Zahlreiche Menschen haben mich unterstützt bei der Entstehung dieser Arbeit. Ich möchte allen ganz herzlich danken für die stetige Ermutigung und Förderung.

Zuerst gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. Hans-Joachim Schmoll, dem ehemaligen Direktor der Universitätsklinik für Innere Medizin IV der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, für die Möglichkeit eine Promotion an seiner Klinik anzufertigen sowie für die freundliche Bereitstellung des Themas. Weiterhin danke ich dem neuen Direktor Prof. Dr. Müller-Tidow für die freundliche Unterstützung bei der Fortführung der Arbeit. Dr. Wilfried Grothe danke ich für die anfängliche Begleitung meiner Arbeit. PD Dr. Lutz Müller möchte ich einen sehr herzlichen Dank für die Fortführung der Betreuung meiner Arbeit aussprechen sowie für die sehr hingabevolle wissenschaftliche Begleitung der Arbeit und die zahlreichen fachlichen Hinweise.

Ein weiterer Dank gilt der statistischen Beratung von Frau Dr. Susanne Unverzagt vom Institut für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik der Martin-Luther-Universität Halle. Auch den stets hilfsbereiten Mitarbeitern aus dem Krankenhausarchiv danke ich für die Bereitstellung der großen Mengen von Krankenakten.

Der Mensch, der wohl am intensivsten die Hochs und Tiefs meiner Dissertation erlebt hat, ist mein Mann. Danke Christian, dass du mich immer unterstützt und motiviert hast. Ohne dich hätte ich es nicht geschafft. Meinen Eltern danke ich für die Möglichkeit, dass ich Medizin studieren konnte und es somit überhaupt soweit geschafft habe.

Mir fallen noch so viele Verwandte, Freunde und Helfer ein, die bei der Entstehung dieser Arbeit mitgewirkt haben durch Motivation, Diskussion und Trost. Euch allen sei an dieser Stelle herzlich gedankt.