

Aus dem Institut für Hämostaseologie, Hämotherapie und
Transfusionsmedizin
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Rüdiger E. Scharf

Die retrospektive Analyse der Wirkung von
patientenspezifischen Parametern auf die benötigte
Apheresenanzahl und den CD34⁺-Ertrag von autologen
Stammzellspendern

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Dijana Pohl

2012

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez. Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf

Dekan

Referent: Prof. Dr. Dr. Günther Giers

Korreferent: Prof. Dr. med. Folker Wenzel

Für Mia und Leonard

1	Zusammenfassung	
1.1	Hintergrund und Ziele	8
1.2	Methode	8
1.3	Ergebnisse und Beobachtungen	9
1.4	Praktische Schlussfolgerungen	9
2	Einleitung	
2.1	Einführung in die Studie	10
2.2	Die Hämatopoese und die Stammzelle	11
2.3	Historischer Überblick	11 - 13
2.4	CD34	13 - 14
2.5	Die Gewinnung von Stammzellen	15
2.5.1	Knochenmarkentnahme vs. Periphere Stammzellapherese	15
2.5.2	Stammzelltransplantation	15 - 16
2.6	Mobilisation	17
2.6.1	Mobilisation mit G-CSF	18
2.6.2	Mobilisation mit Chemotherapie	18 - 19
2.6.3	Mobilisation mit der Kombination Chemotherapie + G-CSF	19
2.6.4	Mobilisation mit Plerixafor	19 - 20
2.7	Apherese	21
2.8	Stammzelltransplantation	21
2.8.1	Hauptindikation für Stammzelltransplantation	22
2.9	Prädiktive Faktoren	23
3	Fragestellung	24 - 25

4	Material und Methode	
4.1	Allgemeines	25
4.2	Patientencharakteristik	
4.2.1	Geschlecht, Alter, Gewicht, BMI	26 - 27
4.2.2	Verteilung der Apheresezyklen	28
4.2.3	Diagnose	28
4.2.4	Mobilisierung	29
4.2.5	CD34 ⁺ -Ausgangswert und CD34 ⁺ -Ertrag	30 - 31
4.3	Charakterisierung von Patient/innen mit autologer Stammzellapherese nach Plerixafor-Gabe	32
4.4	Apherese	32 - 33
4.5	Bestimmung der CD34 ⁺ -Zellen	33
4.6	Statistisches Vorgehen	33
5	Ergebnisse	
5.1	Einfluss des Alters	
5.1.1	Einfluss des Alters der Patient/innen auf die Anzahl der Apheresensitzungen	34 - 38
5.1.2	Einfluss des Alters der Patient/innen auf den CD34 ⁺ -Ertrag	39 - 40
5.2	Einfluss des Geschlechts	
5.2.1	Einfluss des Geschlechts der Patient/innen auf die Anzahl der Apheresensitzungen	41 - 44
5.2.2	Einfluss des Geschlechts der Patient/innen auf den CD34 ⁺ -Ertrag	44 - 45
5.3	Einfluss des BMIs	

5.3.1 Einfluss des BMIs der Patient/innen auf die Anzahl der Apheresensitzungen	46 - 50
5.3.2 Einfluss des BMIs der Patient/innen auf den CD34 ⁺ -Ertrag	50 - 52
5.4 Einfluss des CD34 ⁺ -Ausgangswertes	
5.4.1 Einfluss des CD34 ⁺ -Ausgangswertes auf die Anzahl der Apheresensitzungen	52 - 57
5.4.2 Einfluss des CD34 ⁺ -Ausgangswertes auf den CD34 ⁺ -Ertrag	58 - 59
5.5 Formulierung eines Algorithmus zur CD34 ⁺ -Ertragsvorhersage	60
5.6 Vergleich der CD34 ⁺ -Zellen bei Patient/innen vor und nach Plerixaforgabe	60
5.6.1 CD34 ⁺ -Ausgangswert	60 - 61
5.6.2 CD34 ⁺ -Zwischenmessung	61 - 62
5.6.3 CD34 ⁺ -Ertrag	63
6 Diskussion	
6.1 Einführung	64
6.2 Diskussion der Ergebnisse	64 - 68
6.3 Perspektive	68 - 69
7 Literaturverzeichnis	70 - 80
8 Lebenslauf	81
9 Danksagung	82

ALL	Akute lymphatische Leukämie
AML	Akute myeloische Leukämie
BMI	Body Mass Index
Ca	Karzinom
CLL	Chronische lymphatische Leukämie
eSp	Einmalspender
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor
NHL	Non-Hodgkin-Lymphome
KG	Körpergewicht
KÖ	Körperoberfläche
MCL	Mantellzelllymphom
M. Hodgkin	Morbus Hodgkin
MM	Multiplles Myelom
mSp	Mehrfachspender
PBSC	<i>peripheral blood progenitor cells, engl.</i>
WHO	<i>World Health Organization, engl.</i>

1.1 Hintergrund und Ziele

Die autologe hämatopoetische Stammzelltransplantation dient der Wiederherstellung der hämatopoetischen Funktion bei Patient/innen, die zuvor eine Hochdosischemo- oder Radiotherapie erhalten haben oder an malignen hämatopoetischen Erkrankungen leiden. Diese Stammzellen befinden sich hauptsächlich im Knochenmark und müssen aus diesem in das periphere Blut mobilisiert werden, um eine Sammlung (Apherese) vor der knochenmarktoxischen Therapie zu ermöglichen. Ziel dieser Studie ist es, patientenspezifische und diagnoseunabhängige Parameter herauszufiltern, die eine erfolgreiche Mobilisation der Stammzellen negativ beeinflussen. Ein Algorithmus dieser Parameter soll eine Aussage hinsichtlich des Aphereseergebnisses ermöglichen und so eine Minimierung der Apheresezyklen bewirken.

1.2 Methode

In dieser Studie wurden retrospektiv 302 Apheresezyklen aus den Jahren 2009 bis 2011 ausgewertet, die sich auf 177 Patient/innen (111 Männer, 66 Frauen) mit maligner Diagnose verteilen.

Die Patientenparameter wurden zunächst tabellarisch erfasst, um sie im Anschluss statistisch auszuwerten. Dazu wurden mit dem Statistikprogramm SPSS 20. (SPSS Inc., Chicago, IL) Kreuztabellen der potenziellen prädiktiven Faktoren Geschlecht, Alter, BMI und CD34⁺-Ausgangswert erstellt. Die Zielgrößen waren die Anzahl der Apheresensitzungen und der CD34⁺-Ertrag. Ein möglicher Zusammenhang der genannten Variablen mit den Zielgrößen wurde statistisch geprüft. Im Anschluss wurde mit dem t-Test für verbundene Stichproben eine mögliche CD34⁺-Ertragssteigerung mittels Plerixafor überprüft.

1.3 Ergebnisse und Beobachtungen

Als prädiktiver Faktor für einen Aphereseerfolg mit reduzierter Anzahl an Sitzungen und erhöhtem CD34⁺-Ertrag wird lediglich der CD34⁺-Ausgangswert bezeichnet. Das Geschlecht, das Alter und der Body Mass Index der Patient/innen standen in keinem statistisch signifikanten Zusammenhang mit der benötigten Anzahl an Apheresensitzungen und dem CD34⁺-Ertrag.

Bei Patient/innen, die zunächst unzureichend konventionell mobilisiert werden konnten, zeigte die nachträgliche Gabe von Plerixafor eine signifikante CD34⁺-Erhöhung im CD34⁺-Ausgangswert, in der CD34⁺-Zwischenmessung und im finalen CD34⁺-Ertrag.

1.4 Praktische Schlussfolgerungen

Ein Algorithmus mit weiteren prädiktiven Parametern, der eine reduzierte Anzahl an Apheresensitzungen und einen höheren CD34⁺-Ertrag vorhersagt, konnte nicht formuliert werden. Eine individuelle Vorhersage für den Ertrag an hämatopoetischen Stammzellen wird lediglich anhand des CD34⁺-Ausgangswertes gemacht. Nur mit dieser Messgröße können potenzielle Mobilisierungsversager herauskristallisiert werden und mit dem effektiveren jedoch kostspieligeren Wirkstoff Plerixafor im Vorfeld mobilisiert werden. Die Effektivität des Medikaments konnte statistisch nachgewiesen werden.

2. Einleitung

2. 1 Einführung

Die autologe Stammzellspende ist im Rahmen der Therapie von hämatologischen und onkologischen Erkrankungen unverzichtbar und hat heute die invasivere Knochenmarkentnahme weitgehend ersetzt⁸⁹. Wenn die Tumore mit Chemotherapien und Strahlentherapien vorbehandelt werden, reduziert diese Therapie die Anzahl der malignen Zellen und greift gleichzeitig das gesunde Knochenmark an, in dem hauptsächlich die Hämatopoese stattfindet. Die Aufrechterhaltung der Blutbildung kann bei den Tumorpatient/innen gesichert werden, indem man vor der Behandlung gesunde hämatopoetische Stammzellen und Vorläuferzellen aus dem peripheren Blut mittels einer Stammzellapherese entnimmt und diese nach der Chemo- oder Strahlentherapie den Patient/innen zurück transplantiert.

Voraussetzung für eine erfolgreiche autologe Stammzellapherese ist eine ausreichende Ausschwemmung der Stammzellen aus dem Knochenmark ins Blut. Diese sogenannte Mobilisation an CD34⁺-Zellen kann durch eine zytostatische Chemotherapie, durch Wachstumshormone oder eine Kombination beider unterstützt werden. Ist die Ausbeute an Stammzellen bei der ersten Entnahme zu gering, folgt ein Entnahmezyklus mit mehreren Apheresen. Der kostenaufwendige Vorgang ist für die Patient/innen langwierig, durch die medikamentöse Begleittherapie mit Nebenwirkungen behaftet und mit großer körperlicher Anstrengung für die Patient/innen verbunden.

Diese retrospektive Datenanalyse untersucht patientenspezifische Parameter, die eine mehrfache Stammzellapherese bedingen. Ziel der vorliegenden wissenschaftlichen Arbeit ist es, die benötigten Apheresezyklen besser zu prognostizieren oder sie sogar mit dem gezielten Einsatz von Prämedikation zu minimieren, um so primär die Patient/innen zu schonen und die Therapiekosten zu reduzieren. Verschiedene Faktoren beeinflussen nach dem momentanen Kenntnisstand den Erfolg der Apherese. So wurde ein spezielles Augenmerk auf den Einfluss des Body Mass Index der Patient/innen, des Geschlechts und des Alters gelegt. Zusätzlich wurde die Auswirkung des Ausgangswertes an CD34⁺- Zellen und die Effektivität der medikamentösen Mobilisierungsmethoden beleuchtet.

2.2 Die Hämatopoese und die Stammzelle

Um die Möglichkeit der Transplantation von Stammzellen zu verstehen, müssen wir einen kurzen Umriss der Hämatopoese, der allgemeinen Bildung der Blutzellen und der hämatopoetischen Stammzellen einfügen. Man teilt die Stammzellen in adulte und embryonale Stammzellen ein. In dieser Studie liegt der Fokus auf den adulten Stammzellen. Die Hämatopoese findet hauptsächlich im menschlichen Knochenmark statt, da sich nach der Geburt die Mehrzahl der blutbildenden Stammzellen im Knochenmark aufhält und nur wenige, ca. 0,1 % Blutstammzellen bezogen auf die Gesamtzellzahl des Blutes, in die Blutzirkulation gelangen^{70,133}. Der Vorgang der Blutbildung ist charakterisiert durch die Entwicklung von reifen Blutzellen aus einer sogenannten pluripotenten hämatopoetischen Stammzelle⁶⁷. Diese pluripotente Stammzelle besitzt die Fähigkeit zur Selbsterneuerung oder zur Differenzierung und sorgt so zeitlebens für eine geregelte Blutbildung beim Menschen^{56,92}. Im Knochenmark selbst existieren verschiedene hämatopoetische Vorläuferzellen in verschiedenen Differenzierungsgraden mit verschiedener Entwicklung, entweder in Richtung Erythropoese, Lymphopoese, Granulopoese oder Megakaryopoese⁶⁷. Dementsprechend kann die hämatopoetische Stammzelle an sich als undifferente ruhende Zelle mit hohem Potential zur Wiederbesiedlung angesehen werden, so dass theoretisch die Transplantation einer einzigen pluripotenten Stammzelle ausreichen sollte, um langfristig die Wiederbesiedlung zu initiieren⁷⁰. Diese Vermutung konnte anhand eines Experimentes mit Mäusen gezeigt werden. Hier war eine einzelne frühe Stammzelle in der Lage das gesamte hämatopoetische System des Tieres wiederherzustellen⁹³. Hämatopoetische Wachstumshormone im Knochenmark, die von Stroma- oder Endothelzellen gebildet werden, ermöglichen die Bildung von Blutzellen und den Erhalt von Stammzellen im Knochenmark¹¹³. Für die Differenzierung von Granulozyten und Monozyten sind hauptsächlich die drei Wachstumshormone Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (G-CSF, „Colony forming unit granulocyte“), Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor (GM-CSF) und das Interleukin-3 (IL-3) beteiligt⁵⁸.

2.3 Historischer Überblick

Ein Exkurs in die Historie skizziert die Entwicklung von der Entdeckung der Stammzelle bis hin zur erfolgreichen Transplantation. Maximow beschrieb im Jahre 1909 als erster die Pluripotenz von hämatopoetischen Stammzellen und legte somit den Grundstein für die Idee der Knochenmarktransplantation als Therapie von

malignen und nicht-malignen Erkrankungen¹⁰⁶. In den 50er Jahren wurde der Gedanke verfolgt, dass gewisse Zellen als Saat für die Rekolonisation von myeloidem und lymphoidem Gewebe eingesetzt werden könnten⁷. 1962 stellten Goodman und Hodgson Erythrozyten und Leukozyten in letal bestrahlten Mäusen fest, die zuvor allogenen gespendet und transplantiert wurden⁸⁵. In einem Hundeversuch fand John A. Cavins heraus, dass das periphere Blut primitive Zellen enthält, die in der Lage sind, das Knochenmark zu besiedeln und dessen Funktion wiederherzustellen²². Man nahm langsam an, dass die Zelllinien der Lymphopoese, Erythropoese, Granulopoese oder Thrombopoese durch ihre Vorläufer wiederhergestellt werden könnten oder in der Lage seien, sich aus einer multipotenten Zelle zu differenzieren. In beiden Fällen fanden die Forscher die Terminierung Stammzelle gerechtfertigt⁷. Diese Stammzellen wurden erneut im zirkulierenden Blut der Mäuse nachgewiesen. Zusätzlich beobachteten die Forscher, dass sich die Anzahl der Stammzellen nach der Radiotherapie reduzierte⁷. Die Studie am Menschen wurde durch das Fehlen eines direkten Assays für die primitive pluripotente Stammzelle lange Zeit behindert⁸⁵. Erste Rückschlüsse über die pluripotenten Stammzellen wurden gezogen, als bei immunsupprimierten Patientenfällen das Anwachsen nach der Transfusion von Buffy-Coat im peripheren Blut erkannt wurde⁷⁴. Parallel entdeckten McCredie und seine Wissenschaftler im peripheren Blut des Menschen mononukleäre Zellen, die im Klonogenitätsassay hämatopoetische Kolonien bilden konnten⁸³. 1976 erforschte Richman mit seinen Mitarbeitern die Wirkung von Standarddosis-Chemotherapie während der Phase der Leukozytenerholung. In seinen bahnbrechenden Beobachtungen schildert Richman, dass es nach Durchschreiten des Tiefstwertes der Leukozyten zu einem Anstieg der zirkulierenden Vorläuferzellen im peripheren Blut käme¹⁰². In den 80iger Jahren kristallisierte sich das Wachstumshormon G-CSF (granulocyte colony stimulating factor) in seinem Effekt der Mobilisierung von peripheren Stammzellen besonders heraus⁹⁸.

Es waren auch die 80er Jahre, in denen schließlich der reguläre Gebrauch von peripheren Blutstammzellen für Transplantationen eingeführt wurde. Seit 1990 hat die Anzahl der autologen Transplantation die der allogenen Transplantationen übertroffen¹²¹. Die reduzierte Zeit für das Heranwachsen der Zellen, die relative einfache Kollektion und die mögliche Reduzierung des Risikos einer akuten Transplantat-Wirt-Reaktion sind Faktoren, die eine autologe Transplantation

begünstigen^{41,78}. Seit 1993 wurden periphere Blutstammzellen im Rahmen der autologen Transplantationen häufiger benutzt als Knochenmark. So ist die Verwendung von hämatopoetischen Stamm- und Vorläuferzellen aus dem peripheren Blut (Peripheral Blood Derived Haematopoetic Stem and Precursors Cells (PBSPCs)) zu einer routinemäßig eingesetzten Methode im klinischen Alltag geworden und stellt neben der Nierentransplantation die am häufigsten durchgeführte Transplantation dar¹⁴³.

2.4 CD34

Im äußeren Erscheinungsbild ähneln die peripheren Blutstammzellen den weißen Blutzellen (Abbildung 1). Unreife, hämatopoetische Zellen tragen jedoch den Zelloberflächenmarker CD34⁺. Dieses Merkmal beschrieb Curt Civin bereits 1984, als er die Anreicherung sehr früh koloniebildender Vorläuferzellen mit Hilfe von Antikörpern markierte und benannte das stammzellassozierte Oberflächenantigen CD 34⁺ (CD = cluster of differentiation)⁵⁸. Bis auf Endothelzellen im Kapillarium und Fibroblasten ist diese CD34⁺-Expression auf hämatopoetische Vorläuferzellen im Knochenmark begrenzt und somit zur Zeit der wichtigste „Marker“ für periphere Blutstammzellen. Die Anzahl der CD34⁺-Zellen wird benutzt, um die Anzahl von peripheral blood progenitor cells (PBPCs) zu definieren^{26,4,44,89}. Der Nachweis CD34-positiver hämatopoetischer Stamm- und Vorläuferzellen im Blut wird mittels Durchflusszytometrie erbracht (Abbildung 2)⁵⁸. Die Bestimmung der CD34⁺-Zellen ist heute der wichtigste Parameter in der Blutstammzelltransplantation zur Vorhersage des Aphereseerfolges und zur Ermittlung der Transplantatdosis¹³⁵. Durch die Übertragung von CD34⁺-Zellen in letal bestrahlte Empfänger konnte die Hämatopoese stabil wiederhergestellt werden¹⁴. Vor jeder Transplantation wird das Transplantat deshalb auf den Gehalt an CD34⁺-Zellen geprüft, um eine Mindestanzahl dieser Zellen zu sichern. Weniger als 10% der CD34⁺-Zellen sind so genannte „pluripotente“ Zellen und können zur dauerhaften Rekonstruktion aller Zellreihen der Hämatopoese beitragen^{110,118}. Die CD34⁺-Zahl gilt bis heute als Prädiktor für das Engraftment.

Der Zielwert für die mobilisierten und gesammelten Zellen im Rahmen der autologen Transplantation liegt bei mindestens $\geq 2.0 \times 10^6$ CD34⁺Zellen/kg KG des Empfän-

gers^{8,28}. Denn für ein gesichertes Anwachsen der Hämatopoese bei einer autologen Stammzelltransplantation wird ein Minimum von $2,0 \times 10^6$ CD34⁺Zellen/kg KG benötigt und ein Optimum von $4,0 \times 10^6$ CD34⁺Zellen/kg KG angestrebt¹⁰⁸. Eine höhere CD34⁺-Zahl ($> 4-6 \times 10^6$ CD34⁺ Zellen/kg KG) verbessert die Überlebenswahrscheinlichkeit^{122,17}. Eine CD34⁺-Zelldosis $> 4,2 \times 10^6$ CD34⁺Zellen/kg KG hat eine schnellere lymphozytäre Immunrekonstruktion am Tag +30 nach Stammzelltransplantation und ein vermindertes Rezidivrisiko zur Folge⁹⁰. Erhöht man die Kollektion von CD34⁺-Zellen auf $> 5 \times 10^6$ CD34⁺Zellen/kg KG, so wird mit hoher Wahrscheinlichkeit der Krankenhausaufenthalt der Patient/innen gekürzt, die Anzahl der Blutprodukte bei NHL-Patient/innen verkleinert und das Engraftment auf 10 Tage verkürzt^{76,132,12,124}.

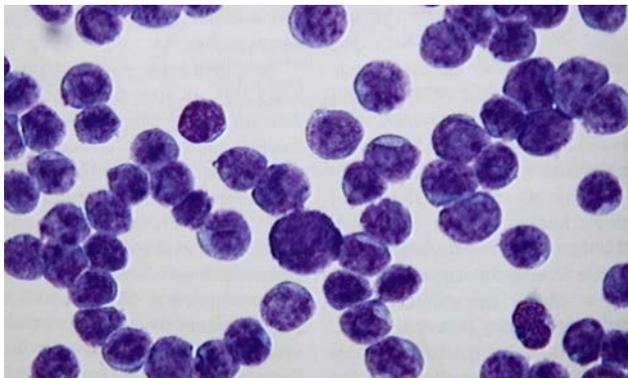


Abb. 1: Morphologie von CD34-positiven Zellen⁵⁸ (mit freundlicher Genehmigung des Autors).

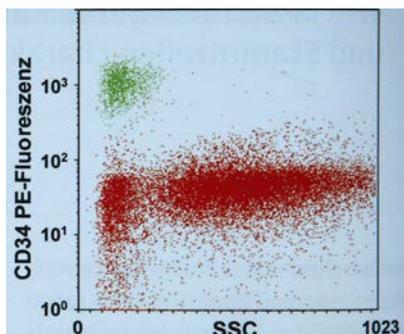


Abb. 2: Nachweis CD34-positiver hämatopoetischer Stamm- und Vorläuferzellen im Blut mittels Durchflusszytometrie. Darstellung der CD34-Expression in Abhängigkeit von der Granularität⁵⁸ (mit freundlicher Genehmigung des Autors).

2.5 Gewinnung von Stammzellen

Die hämatopoetischen Stammzellen können direkt nur operativ unter Vollnarkose aus dem Knochenmark entnommen werden. Die hämatopoetischen Progenitorzellen jedoch zirkulieren im peripheren Blut (engl. Hematopoietic Progenitor Cells, HPC) und können somit ambulant ohne Narkose gesammelt werden.

2.5.1 Knochenmarkentnahme vs. Periphere Stammzellapherese

Der entscheidende Vorteil der autologen Apherese von peripheren Stammzellen gegenüber der Knochenmarksentnahme von Stammzellen ist das schnellere Engraftment und als Konsequenz geringere Komplikationen. Die Dauer der Aplasie nach einer Hochdosistherapie wird durch die Transplantation von peripheren Blutstammzellen geringer^{121,15,111,128}. Im peripheren Blut befinden sich zudem mehr CD34⁺-Zellen und reifere Vorstufen der hämatologischen Zellreihen^{31,79}. Weiterhin ergaben Untersuchungen eine Kostenreduktion von bis zu 25%^{59,113,104}.

2.5.2 Autologe vs. allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation

Bei der hämatopoetischen Stammzelltransplantation können Spender und Empfänger identisch sein (autolog). Die Stammzellen können, wie bereits erwähnt, im peripheren Blut oder Knochenmark entnommen werden. Spender und Empfänger können aber auch genetisch differente Personen sein. Diese Stammzellen können dann im peripheren Blut, im Knochenmark oder in der Nabelschnur gesammelt werden. Jährlich werden mehr als 35 000 autologe Stammzelltransplantationen weltweit durchgeführt²³. In Europa waren es im Jahre 2009 16591 Patient/innen, die autologe Blutstammzellen gespendet haben. Die Herkunft der gesamten hämatopoetischen Stammzellen verteilte sich laut statistischer Erhebung der European Bone and Marrow Transplantation wie in der Tabelle 1 dargestellt⁶. Danach wurden von den 11442 europaweit durchgeführten autologen Stammzellspenden im Jahre 2009 bereits 8119 durch eine Apherese der Stammzellen im peripheren Blut durchgeführt. In nur 2569 autologen Stammzellspenden wurden die Stammzellen der Patient/innen direkt dem Knochenmark entnommen.

Tabelle 1: Anzahl der autologen und allogenen Stammzellspenden in Europa im Jahre 2009 mit Benennung der Entnahmekquellen der hämatopoetischen Stammzellen (EBMT Activity Survey 2009)⁶



EBMT Activity survey on HSCT in 2009: donor type and source

Donor	Source			Total
	BM	PBSC	Cord	
Allogeneic total	2569	8119	754	11442
HLA-id	1292	3564	46	4902
HLA-nid	155	475	7	637
Syngeneic	7	28	0	35
Unrelated	1115	4052	701	5868
Autologous	142	16447	2	16591

The European Group for Blood and Marrow Transplantation

P.B. 3/2011

Die steigende Zahl der autologen Stammzellspende basiert vor allem auf der Tatsache, dass die Patient/innen nach einer autologen Stammzellspende im Vergleich zu allogenen transplantierten Patient/innen verringerte Rückfallraten und ein verlängertes leukämiefreies Überleben haben^{71,86,101}. Außerdem wird die Hauptkomplikation der allogenen Spende, die „graft-versus-host“-Krankheit, ein Äquivalent zur Abstoßungsreaktion bei Organtransplantation, ausgeschlossen. Auch die bei der allogenen Transplantation zu 50% auftretende „veno-occlusive-disease“^{11,84} und das hämolytisch-urämische Syndrom¹⁰⁰ werden umgangen. Das Hauptrisiko der autologen Stammzellapherese ist die Kontamination des Stammzelltransplantats mit residuellen Leukämiezellen.

2.6 Mobilisation

Wegen der Adhäsionsmechanismen zwischen den Stammzellen und dem Knochenmarkstroma zirkulieren nur wenige Stammzellen im Blut^{54,112,125}. Die hämatopoetischen Progenitorzellen können jedoch aus dem Knochenmark mittels bestimmter Stimuli herausgelockt werden. Das Vermehren der Stammzellen und Progenitorzellen im peripheren Blut wird „Mobilisation“ genannt und gilt als Grundlage für die autologe und allogene Transplantation^{121,77}. Bereits 1976 erforschten Richman et al., dass mittels Cyclophosphamid zirkulierende Progenitorzellen im peripheren Blut nachweisbar waren¹⁰². Mit der Zeit wurde die Dosis des Cyclophosphamids auf 7 g/m² KÖ erhöht, was jedoch eine erhöhte Mortalität mit sich brachte⁶⁹. Mit dem Ziel die Effektivität der Mobilisation nicht mit der Erhöhung der Mortalität zu steigern, forschten Wissenschaftler nach Alternativen zum Cyclophosphamid. Die seit 1960 bereits bekannte Wirkung von Wachstumsfaktoren⁹⁹ wurde nochmals aufgenommen. Drei Methoden der Mobilisation sind im gegenwärtigen klinischen Alltag usus: Der Einsatz von Zytostatika (Cyclophosphamide), hämatopoetischen Wachstumsfaktoren (G-CSF, flt-3 Ligand und IL-12) und Chemokinen (IL-8). Die Kombination aus Chemotherapie und Wachstumsfaktoren kann die Anzahl der im Blut zirkulierenden Blutstammzellen um den Faktor 1000 steigern⁵³ und somit die Anzahl der benötigten Apheresen vermindern¹⁰⁹. Seit September 2009 stellte der Wirkstoff Plerixafor (Mozobil®) eine neue Therapieform zur Mobilisierung der Stammzellen dar. Das neue Medikament wird nur in Kombination mit G-CSF verabreicht. Plerixafor erhöht den Ertrag an CD34⁺-Zellen. Weiterhin gelang die erfolgreiche Mobilisierung bei Patient/innen, die zuvor mit G-CSF alleine oder in Kombination mit Chemotherapie nicht mobilisiert werden konnten^{123,114}.

2.6.1 Mobilisation mit G-CSF

G-CSF wird als Goldstandard zur Mobilisierung von hämatopoetischen Stammzellen betrachtet^{19,78} und ist im klinischen Alltag der am häufigsten benutzte Induktor der hämatopoetischen Stammzell-Mobilisation^{19,68}. Allerdings reagieren die Patient/innen sehr individuell auf die Gabe des G-CSF mit sehr individuellem Anstieg der zirkulierenden Progenitorzellen¹⁰³. Im Vergleich zu unbehandelten Patient/innen konnte bei G-CSF-stimulierten Patient/innen ein Anstieg um circa das 80fache an CD34⁺-Zellen im peripheren Blut erreicht werden^{16,25,56}. Trotzdem reagieren circa 5-30% der Patient/innen nicht auf die Gabe von G-CSF alleine oder in Kombination mit einer Chemotherapie mit dem gewünschten Anstieg der CD34⁺-Zellen⁶⁸. Der humane Granulozyten-Kolonie-stimulierende Faktor (Abk. G-CSF aus dem Englischen Granulocyte-Colony Stimulating Factor) ist ein körpereigenes Peptidhormon, das aus 178 Aminosäuren besteht, die in vier Helices gefaltet sind, eine Molekülmasse von 19,6 kDA besitzt und im menschlichen Körper hauptsächlich von Makrophagen produziert wird⁶¹. Im Knochenmark wird durch G-CSF die Reifung der Granulozyten beschleunigt und deren Mobilisierung aus dem Knochenmark gefördert¹²⁶. Die zur Mobilisation verwendeten Wachstumshormone sind heutzutage mit Hilfe rekombinanter DNA-Technologie hergestellt und wurden im Jahr 1991 (Filgrastim), erzeugt in E.coli Bakterien, erstmals in den USA für die klinische Anwendung zugelassen. 1993 folgten in Europa und Japan die Zulassung für das zweite Produkt (Lenograstim). Das wurde in immortalisierten Ovarialzellen vom chinesischen Hamster gezüchtet. Eine eingefügte Kohlenhydratkette macht es dem humanen G-CSF noch ähnlicher^{91,66}. Nach und während der Behandlung mit G-CSF klagten 80% der Patient/innen über Knochenschmerzen^{47,134,115}.

2.6.2 Mobilisation mit Chemotherapie

Der Mechanismus der Mobilisation von Stammzellen mittels Chemotherapie ist immer noch unklar¹³⁸. Jedoch zeigten die Patient/innen nach Überwindung einer Myelosuppression einen vorübergehenden Anstieg der CD34⁺-Zellzahl im peripheren Blut^{102,96}. Um die Ausbeute an CD34⁺-Zellen zu steigern, wurde die Cyclophosphamid-Dosis um bis zu 7 g/m² KÖ gesteigert. Allerdings stieg bei diesem Wert die Mortalität der Patient/innen überproportional mit, weswegen man die Erhöhung der Dosis schnell verwarf⁶⁵. Die cytotoxische Mobilisierung beginnt 11 – 14 Tage vor der Apherese, wohingegen die Mobilisierung mit G-CSF nur fünf Tage vor Apheresebeginn startet. Die längere Vorbehandlung bedeutet für die Patient/innen

eine zusätzliche physische und psychische Belastung. Außerdem kann diese Mobilisierung das Knochenmark angreifen⁵¹.

2.6.3 Mobilisation mit der Kombination G-CSF und Chemotherapie

Patienten, die nur G-CSF erhalten haben, können wesentlich weniger PBPCs mobilisieren als diejenigen, die G-CSF und Chemotherapie erhalten haben⁸⁹. Die Kombination G-CSF und Cyclophosphamide kann die Ausbeute der CD34⁺-Zellen im peripheren Blut bis um den Faktor 1000 steigern⁵³. So zeigt die Studie von Ammen et. al., dass eine reine G-CSF-Mobilisation ca. $2,2 \times 10^6$ CD34⁺Zellen/kg KG erbrachte, wohingegen die zusätzliche Gabe von Cyclophosphamiden eine Erhöhung des CD34⁺-Ertrages auf $3,6 \times 10^6$ CD34⁺Zellen/kg KG ermöglicht². Weiterhin wird über eine Verminderung infektiöser Komplikationen von 24% auf 7%, einem Rückgang der Plättchentransfusion von 43% auf 13% und einer rascheren Erholung von Granulozyten im Vergleich zur alleinigen cytotoxischen Mobilisation berichtet⁵³.

2.6.4 Mobilisation mit Plerixafor

Plerixafor ist ein bitykisches Molekül ursprünglich entwickelt zur Therapie von human immunodeficiency virus infection-Patienten (HIV-Patienten). In vitro Studien zeigen, dass dieses Medikament CXCR4 inhibieren kann²⁹. Der Chemokinrezeptor CXCR4 ist ein Transmembranprotein der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren und wird häufig von einer Vielzahl von Zelltypen einschließlich hämatopoetischer, Endothel-, Stroma-, und neuronaler Zellen exprimiert⁸⁰. Dieser Chemokinrezeptor ist hauptverantwortlich für das Halten der hämatopoetischen Stammzellen im Knochenmark^{70,105}. Für eine erfolgreiche Mobilisation der CD34⁺-Zellen aus dem Knochenmark bräuchte man einen Antagonisten zum CXCR4, der die Chemotaxis der CXCR4-Zellen zu dem auf dem Knochenmark produzierten SDF-1/CXCL12 unterbricht¹⁹. Wie in Abbildung 3 schematisch dargestellt blockiert Plerixafor reversibel die Bindung von SDF-1 zum CXCR4 und setzt so die CD34⁺-Zellen aus dem Knochenmark frei in die periphere Blutzirkulation, um so die Kollektion der Stammzellen zu ermöglichen⁶⁰. Der CXCR4-Inhibitor verstärkt also den Effekt von G-CSF⁶³. Plerixafor und G-CSF mobilisieren die peripheren Blutstammzellen auf unterschiedliche Weise. So konnte festgestellt werden, dass Plerixaformobilisierte Zellen angereichert waren mit B-Zellen, T-Zellen und Mastzellen und G-CSF-mobilisierte Zellen angereichert mit neutrophilen und mononukleären

Phagozytenzellen. Beide zusammen zeigten Zellen, die von keinem alleine hervorgebracht wurden³⁵. Plerixafor wird in einer Dosierung von 0,24 mg/kg KG 12h vor der geplanten Apherese subkutan verabreicht²⁸. Nebenwirkungen traten bis jetzt selten auf, die dann auch tolerierbar waren^{63,28}. Als häufigste Nebenwirkung wurden Hautreaktionen an der Einstichstelle und Diarrhoe benannt, welches bei fast 1/3 der Patient/innen auftrat²⁰. Andere Autoren betonen, dass Plerixafor einen minimalen Effekt auf die roten Blutzellen und Plättchen hatte, jedoch eine Anämie oder Thrombozytopenie bei 3-6% der Patienten erzeugte^{75,21}. Das Medikament ist sehr kostenaufwendig. Deshalb sollte eine Risikostrategie ausgearbeitet werden, welche Patienten herauskristallisiert, die stark gefährdet sind, zu wenige CD34⁺-Zellen (unter 10x10⁶/l nach vier Tagen Filtration) zu mobilisieren. Das Ergebnis könnte eine Kostenersparnis von 19300 \$ / Patient/in sein mit einer erfolgreichen Reduktion von Mobilisationsversagern¹²⁷. Ein Pilotstudie beschrieb 2005 die Apherese von 15 Non-Hodgkin's Lymphoma Patienten und 10 Patienten, die an multiplen Myeloma erkrankt waren. In allen Fällen mobilisierte G-CSF in Kombination mit Plerixafor mehr CD34⁺ Zellen als G-CSF alleine, unabhängig vom initialen Regime. Ein Sammlung von mindestens 5 x 10⁶ CD34⁺Zellen/kg KG wurden bei 80% der Patient/innen (20/25) mit der Kombination der beiden Medikamente erreicht, zum Vergleich erzielte G-CSF alleine bei nur 32% (8/25) diesen Aphereseerfolg. Bei 100% der Patienten (25/25), die zuvor Plerixafor in Kombination mit G-CSF erhalten hatten, konnten 2x10⁶ CD34⁺Zellen/kg KG gesammelt werden, während die Mobilisierung nur mit G-CSF bei nur 64% (16/25) diese Zellanzahl erzielte⁴⁵.

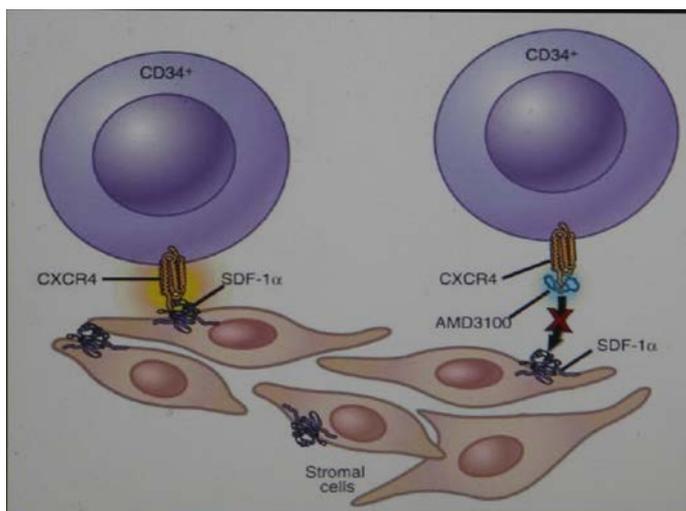


Abb. 3: Wirkmechanismus von Plerixafor [Lapidot T and Petit I, Exp Hematol. 2002]¹⁴⁵

2.7 Apherese

Nach der erfolgreichen Mobilisierung der Spender/innen folgt die Apherese. Der Begriff „Apherese“ ist griechischen Ursprungs und kann mit „wegnehmen“ übersetzt werden. Hierbei werden einem Blutspender Blutzellen selektiv weggenommen. Dieses Blutkonzentrat kann durch Filtration, Zentrifugation oder durch eine Kombination beider Verfahren entsprechend nach dem spezifischen Zellgewicht in seine einzelnen Zellbestandteile separiert werden⁸⁵. So werden aus dem antikoagulierten Vollblut selektiv Zellen gesammelt und die nicht benötigten Blutbestandteile dem Spender wieder zurückgeführt. Der Zellseparator IBM 2990 ermöglichte vor circa 40 Jahren die erste Lymphozytapherese⁶⁴. Im Anschluss wurden Geräte entwickelt, die aus Granulozytenkonzentraten Stammzellen isolieren und herausfiltern konnten⁸³. Die Patient/innen werden entweder über eine geeignete periphere Vene oder über einen zentralvenösen Katheter an die Zellseparatoren angelegt. Abhängig von Fließgeschwindigkeit und umgesetzten Blutvolumen dauert eine Apheresesitzung bis zu 4 Stunden.

2.8 Stammzelltransplantation

Um für eine Krankheitsentität die Indikation für eine Hochdosis-Therapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation zu rechtfertigen, müssen ausreichend Studien den Benefit der Patient/innen im Vergleich zu der bis dato konventionellen Therapie belegen. Im Laufe der Jahre wurde das Behandlungsspektrum immer weiter ausgebreitet (Tabelle 2). Inzwischen wird die autologe Stammzelltransplantation bei diversen hämatopoetischen Systemerkrankungen mit kurativer Absicht eingesetzt⁷⁷. Es werden aber auch zunehmend Patient/innen palliativ behandelt, um den Krankheitsverlauf zu verzögern und die Überlebenszeit zu verlängern. Dies gilt für die myeloablative Therapie mit autologer Transplantation bei chronischer myeloischer Leukämie, multiplem Myelom und bestimmten soliden Tumoren⁷⁷.

2.8.1 Hauptindikationen für die Stammzelltransplantation

Die Hauptindikationen für die Stammzelltransplantation sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Hauptindikationen zur Hochdosischemotherapie mit autologer peripherer Stammzelltransplantation¹²⁹

Erkrankung	Stadium/Risiko	Stellenwert HDC	Alternativen
Akute myeloische Leukämie	1.Vollremission (Standardrisiko)	Standard	HLA-identische Geschwister-Transplantation
Akute myeloische Leukämie	1.Vollremission (Hochrisiko)	Standard	HLA-identische oder partiell identische Geschwister-Transplantation
Akute lymphatische Leukämie	1.Vollremission (Hochrisiko), 2.Vollremission	Standard	HLA-identische oder partiell identische Geschwister-Transplantation
Morbus Hodgkin	Therapieversager Rezidive (nicht Spätrezidive)	Standard	Konventionelle Chemotherapie, HLA-identische Geschwister-Transplantation
Hochmaligne Lymphome	Hochrisiko, Therapieversager Rezidive	Standard	Konventionelle Chemotherapie, HLA-identische identische Geschwister-
Niedrigmaligne Lymphome	Fortgeschrittene, Stadien, junges Patientenalter	Standard	Konventionelle Chemotherapie
Plasmozytom	Fortgeschrittene Stadien	Standard	Konventionelle Chemotherapie
Ovarialkarzinom	Fortgeschrittene Stadien	Offen	Konventionelle Chemotherapie
Keimzelltumor, nicht seminomatös	Therapieversager, Rezidive	Standard	Konventionelle Chemotherapie

Eine Übersicht über die Häufigkeit der autologen Transplantationen in den verschiedenen europäischen Ländern im Jahre 2009 liefert die Graphik der Abbildung 4. Danach wurden 2009 in Deutschland über 300 Stammzelltransplantationen pro 10 Millionen Einwohnern durchgeführt.

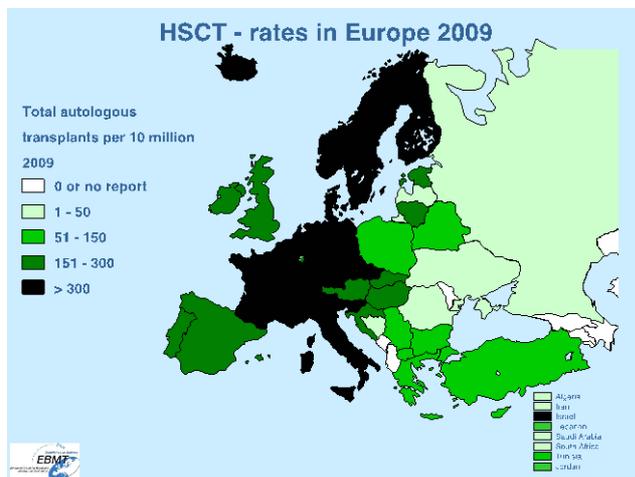


Abb. 4: Häufigkeit der autologen Transplantationen in Ländern Europas im Jahre 2009¹⁴⁴

2.9 Prädiktive Faktoren

In der Literatur werden diverse Faktoren benannt, die den Aphereseerfolg beeinträchtigen können. Die Zeitspanne zwischen Erstellung der Diagnose und dem Beginn der Kollektion von autologen Stammzellen ist einer der prädiktiven Faktoren. Unterschritt diese zwei Monate so war die Stammzellkollektion erfolgreicher⁷². Anzahl und Intensität der Chemo- und Strahlentherapie minderten ebenfalls den Aphereseerfolg^{38,131}. Weiterhin bedingte auch die Diagnose an sich eine variable Mobilisierbarkeit der hämatopoetischen Stammzellen⁹⁷. Mehr als vier Chemotherapien und die Diagnose eines non-Hodgkin Lymphoms wirkten sich ebenfalls negativ aus⁹. Ein Vergleich der möglichen Mobilisierung der myeloiden Progenitorzellen im Blut mittels G-CSF bei chemo- und radiovorbehandelten Krebspatient/innen und bis dato unbehandelten Krebspatient/innen unterstrich die Vermutung, dass bei unbehandelten Patient/innen die Stammzellkollektion deutlich höher ausfiel¹⁰³. Wurde durch die Diagnose und Vorbehandlung das Knochenmark stark beschädigt, erschwerte dieser Umstand die Mobilisierbarkeit der Patient/innen^{12,32}. In einer Studie mit gesunden Probanden, die alle mit G-CSF mobilisiert wurden, beobachteten die Autoren, dass die männlichen Probanden eine höhere Ausbeute an CD34⁺-Zellen erzielten. Hingegen wurde das weibliche Geschlecht, höheres Alter, ein venöser Zugang und eine höhere Flussrate signifikant öfter mit einer niedrigeren Ausbeute an CD34⁺-Zellen bei der ersten Apherese assoziiert¹³⁰. Andere sahen das weibliche Geschlecht eher im Vorteil im Bezug auf die CD34⁺-Ausbeute⁹. Das Gewicht spielte eine entscheidende Rolle². Ein höherer BMI konnte das Risiko einer geringeren Ausbeute mindern¹³⁰. Junge Patient/innen, die sich der Apherese im frühen Krankheitsstadium unterzogen, hatten die besten Aussichten auf eine gute Mobilisierbarkeit²⁴. Überschritten die Patient/innen 65 Jahre, so schwand deren Aussicht auf eine erfolgreiche Mobilisation⁹. In anderen Studien wurde beobachtet, dass der Einfluss des Alters mit der Länge der Vorbehandlung abnahm. Dauerte diese länger als 12 Monate, verschwand der Einfluss des Alters ganz. Dabei war nicht die sinkende Anzahl der Zellen entscheidend, sondern die abnehmende funktionelle Kapazität⁸⁸. Ein weiterer prädiktiver Faktor ist der Ausgangswert von CD34⁺-Zellen vor Apheresebeginn. Um $> 2,5 \times 10^6$ CD34⁺Zellen/kg KG zu erbeuten, sollte der Ausgangswert bei mindestens 50/ μ l im peripheren Blut liegen⁶². Andere Autoren setzten die Ausgangszahl der CD34⁺-Zellen auf ≥ 34 / μ l herab, um beim ersten Apheresezyklus mindestens 2×10^6 CD34⁺Zellen/kg KG zu sammeln³³.

3. Fragestellung

Ziel dieser Studie soll es sein, Faktoren herauszufiltern, die Mobilisierungsversagen minimieren und eine ausreichende Aphereseausbeute sichern. Eine unzureichende Mobilisierung bedeutet für Patient/innen, dass eine Transplantation nicht möglich ist und sich folglich die benötigte Hochdosischemotherapie verzögert. Des Weiteren müssen bei unzureichender Erstapherese mehrere Apheresezyklen durchgeführt werden, welche für die Patient/innen mit enormen körperlichen Anstrengungen verbunden sind, da der Prozess der Apherese mehrere Stunden dauert. Sollten auch diese Aphereseversuche scheitern, folgt die Knochenmarkentnahme, welche die Risiken einer Vollnarkose-Operation birgt. Die häufig wiederholten Behandlungseinheiten bedeuten einen Mehraufwand für das Klinikpersonal, längere Wartezeiten für die noch zu behandelnden Patient/innen (begrenzte Anzahl an Aphereseinheiten) und hohe Klinikkosten.

Ein Algorithmus, der patientenspezifische Parameter einbezieht, soll eine Aussage hinsichtlich des Aphereseergebnisses ermöglichen und so eine Minimierung der Apheresezyklen bewirken. Um einen solchen herzuleiten, werden die retrospektiv gesammelten Daten auf eine mögliche Effektivitätssteigerung im Rahmen der autologen Stammzellspende geprüft. Ansatz sind die verschiedenen Parameter, die positiv beeinflusst werden können und so zu einem höheren Ertrag an CD34⁺-Zellen pro Kilogramm Körpergewicht und Zyklus führen. Bei den patientenspezifischen Parametern sind besonders das Geschlecht und das Alter von Interesse. Zusätzlich wird der Body Mass Index berechnet, um eine Maßzahl zu erhalten, die das Körpergewicht eines Menschen in Relation zu seiner Körpergröße angibt ($BMI = \text{Körpermasse} / \text{Körpergröße}^2 \text{ [kg/m}^2\text{]}$). Diese patientenspezifischen Parameter können jedoch nur selten verändert werden, um auf diese Weise eine möglichst schonende Apherese zu erreichen. Deshalb werden im Anschluss die medikamentösen Mobilisierungsmöglichkeiten beleuchtet. Wohlmöglich können durch eine alternative, wohl überlegte Mobilisierung der CD34⁺-Zellen aus dem Knochenmark in das periphere Blut im Vorfeld ungünstige Patientenparameter umgangen und so die Anzahl der Apheresiszyklen gering gehalten werden. Zusätzlich wird die Bedeutung des CD34⁺-Ausgangswertes im Hinblick auf die Ausbeute analysiert.

Diese Studie soll folgende Fragen beantworten:

- 1.) Besteht ein Zusammenhang zwischen dem Alter, dem Geschlecht und dem Body Mass Index der Patient/innen und der Anzahl der benötigten Apheresezyklen, um die angeforderte CD34⁺-Zellzahl zu sammeln?
- 2.) Besteht ein Zusammenhang der genannten Parameter mit dem finalen CD34⁺-Ertrag?
- 3.) Inwiefern kann der Ausgangswert der CD34⁺-Zellen der Patient/innen als Prädiktor für eine erfolgreiche Apherese betrachtet werden?
- 4.) Kann durch die gezielte Mobilisation mit Plerixafor (Mozobil®) eine gesteigerte Kollektion von CD34⁺-Zellen ermöglicht werden?

4. Material und Methode

4.1 Allgemeines

Nach der Durchsicht von Akten und Computerinformationen ließen sich definierte Variablen von insgesamt 177 Patient/innen (111 Männer, 66 Frauen) mit malignen Erkrankungen erfassen, die mittels einer Hochdosischemotherapie behandelt werden mussten.

Erhoben wurden die Daten der Patienten und Patientinnen, die in den Jahren 2009 - 2011 in dem Institut für Transplantationsdiagnostik und Zelltherapeutika des Universitätsklinikums Düsseldorf vorstellig wurden und sich einer oder mehreren Stammzellapheresen unterzogen haben, um autolog Stammzellen zu spenden (Aktenzeichen bei der Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität im Rahmen der ethischen und rechtlichen Beratung: 3623). Die Stammdaten und klinischen Parameter der Patient/innen wurden zunächst in einer Excel-Datei notiert und deskriptiv analysiert.

Auf die 177 Patienten und Patientinnen verteilten sich insgesamt 302 Aphereszyklen.

4.2. Patientencharakteristika

4.2.1 Geschlecht, Alter, Gewicht, Größe und BMI

Wegen der unterschiedlichen Mobilisierbarkeit und Ausbeute von CD34⁺-Zellen werden die Patient/innen in der Ergebnisbetrachtung in zwei Gruppen eingeteilt. Besonderes Interesse dieser Studie gilt der Studiengruppe, deren Patient/innen sich mehrfach einer Apherese unterziehen mussten, um die für die Therapie benötigte Stammzellenanzahl zu spenden. Diese erste Gruppe (n= 77) wird im Folgenden als „Mehrfachspender“ (Abkürzung: mSp) bezeichnet. Zunächst werden die allgemeinen Anamneseangaben des Geschlechts, des Alters, des Gewichts und der Größe betrachtet. Zusätzlich zu diesen Parametern wird der Body-Mass-Index nach der Vorgabe der „World Health Organization“ berechnet. Um die mögliche Einflussvariable „Geschlecht“ zu analysieren, wird die Gruppe der Mehrfachspender detailliert hinsichtlich des Geschlechts betrachtet. Für eine bessere Übersicht eignet sich die Darstellung in Tabelle 3.

Tabelle 3: Zusammensetzung des Patientenkollektives der „Mehrfachspender“ (mSp)

	männlich	Weiblich	Gesamt
Geschlecht	n = 48	n = 29	n = 77
Durchschnittsalter [Jahre]	50	58	53
Median Alter [Jahre]	50	59	61
Range Alter [Jahre]	22-64	34-71	22-71
Durchschnittsgewicht [kg]	87	70	81
Median Gewicht [kg]	133	70	80
Range Gewicht [kg]	55-180	45-90	45-180
Durchschnittsgröße [cm]	179	167	175
Median Größe [cm]	182	157	163
Range Größe [cm]	167-198	155-180	155-198
Durchschnitts-BMI [kg/m ²]	27	25	26
Median BMI [kg/m ²]	27	24	28
Range BMI [kg/m ²]	17-50	16-37	16-50

Dieser Gruppe werden die Patienten und Patientinnen gegenüber gestellt, bei denen eine Apheresebehandlung ausreichte, um die angeforderte Zahl an CD34⁺-Zellen für die anstehende Therapie zu sammeln. Diese zweite Gruppe (n= 100) wird im Folgenden als „Einmalspender“ (Abkürzung: eSp) bezeichnet (Tabelle 4).

Tabelle 4: Zusammensetzung des Patientenkollektives der „Einmalspender“ (= eSp)

	männlich	Weiblich	gesamt
Geschlecht	n = 63	n = 37	n = 100
Durchschnittsalter [Jahre]	52	57	54
Median Alter [Jahre]	58	57	58
Range Alter [Jahre]	20-70	28-72	20-72
Durchschnittsgewicht [kg]	79	66	74
Median Gewicht [kg]	85	59	69 kg
Range Gewicht [kg]	57-110	45-90	45-110
Durchschnittsgröße [cm]	177	165	173
Median Größe [cm]	172	160	161
Range Größe [cm]	160-198	150-185	150-198
Durchschnitts-BMI [kg/m ²]	25	24	25
Median BMI [kg/m ²]	29	23	26
Range BMI [kg/m ²]	16-34	20-35	16-35

Um das Gewicht der Patient/innen in Relation zur Größe betrachten zu können, werden die Patient/innen hinsichtlich des BMI genauer untersucht. Dabei werden alle Patient/innen in 4 Gewichtsklassifikationen (nach WHO, Stand 2008) unterteilt und in der Tabelle 5 aufgeführt.

Tabelle 5: Kategorisierung der Patient/innen nach dem BMI

<u>BMI</u> [kg/m ²]	<u>Kategorie</u>	<u>mSp komplett</u>	<u>m (mSp)</u>	<u>w (mSp)</u>	<u>eSp komplett</u>	<u>m (eSp)</u>	<u>w (eSp)</u>
16-18,5	Untergewicht	5	2	3	2	2	0
18,5 – 25	Normalgewicht	33	20	13	56	31	25
25-30	Übergewicht	23	15	8	36	26	10
30 – 40	Adipositas	16	11	5	6	4	2

4.2.2 Verteilung der Apheresezyklen

Die 77 Mehrfachspender/innen unterzogen sich insgesamt 302 Apheresezyklen. Die genaue Verteilung hinsichtlich des Geschlechts und der benötigten Apheresenanzahl lässt sich übersichtlich wie in Tabelle 6 darstellen.

Tabelle 6: Benötigte Apheresezyklen der Mehrfachspender/innen

Apheresezyklen	Patientenzahl (n = 77)	% der gesamten mSp-Patient/innen	m	w
2	45	58	27	18
3	22	29	13	9
4	6	8	6	0
5	3	4	1	2
7	1	1	1	0

4.2.3 Diagnose

Eine weitere Variable, die nicht beeinflusst werden kann, ist die Erkrankung der Patient/innen. Die häufigsten malignen Erkrankungen, die eine autologe Apherese zur Sicherung der Hämatopoese erfordern, wurden bereits in der Einleitung erwähnt. Die Verteilung und die Häufigkeit der Diagnosen innerhalb der beiden untersuchten Patientengruppen zeigt die Tabelle 7.

Tabelle 7: Diagnosen des Gesamtpatientenkollektivs

Diagnose	mSp	m	w	eSp	m	w
ALL	0			4	2	2
AML	2	2	0	0	0	0
Burkitt-Lymphom	1	1	0	2	1	1
CLL	1	0	1	0	0	0
Ewing-Sarkom	1	1	0	1	1	0
Follikuläres Lymphom	1	0	1	0	0	0
Grauzonenlymphom	1	1	0	0	0	0
Hoden – Ca	9	9	0	4	4	0
Lymphom	0	0	0	1	1	0
M. Hodgkin	1	1	0	9	6	3
Mantelzell-Lymphom	1	1	0	2	2	0
MCL	0	0	0	2	2	0
MM	33	20	13	50	30	20
NHL	24	10	14	24	13	11
Sarkom	1	1	0	0	0	0
Teratokarcinom	1	1	0	1	1	0

4.2.4 Mobilisierung

Zur Standardtherapie der Stammzellmobilisierung wurde eine konventionelle kombinierte Therapie aus Chemotherapie und hämatopoetischen Wachstumsfaktoren gewählt. Das Oxazaphosphorin Cyclophosphamid (Endoxan®) war bei insgesamt 57 der 77 mSp-Patient/innen (74%) und bei 87 der 100 eSp-Patient/innen (87%) das Mittel der Wahl. Das Cyclophosphamid wurde 10 bis 14 Tage vor der geplanten Stammzellapherese an zwei aufeinanderfolgenden Tagen in der Dosis 2000 mg/m²KÖ – 4000 mg/m²KÖ intravenös injiziert. Zusätzlich wurde den Patient/innen das Wachstumshormon G-CSF, meist in pegylierter Form (Pegfilgrastim/Neulasta®) in der Dosis 6mg subcutan injiziert, da dieses Präparat im Vergleich zur unmodifizierten Form (Filgrastim/Neupogen®) eine längere Halbwertszeit besitzt und so eine einmalige Gabe und dadurch eine reduzierte Belastung des Patienten mit erhöhter Compliance und kontinuierlich hohem G-CSF-Spiegel ermöglicht⁴⁹.

Bei 10 Patient/innen wurde die Mobilisierung der Stammzellen lediglich durch die Stimulation mit dem Wachstumshormon G-CSF erreicht. In diesen Fällen wurde den Patient/innen nicht pegyliertes Granozyte 34 in Kombination mit der einmaligen Gabe von pegylierter Form (Neulasta®) verabreicht. Weiterhin wurde bei 23 Patient/innen Plerixafor eingesetzt. Die Patienten und Patientinnen erhielten jeden Tag eine morgendliche Dosis von 10 mg/kg G-CSF an 4 aufeinander folgenden Tagen vor der ersten Plerixafor-Dosis und an jedem Morgen vor der Apherese. Die empfohlene Dosis für Plerixafor von 0,24 mg/kg KG wurde den Patient/innen mittels subkutaner Injektion 12 Stunden vor Einleitung der Apherese gegeben.

Die verabreichte Medikation zur Mobilisierung der CD34⁺-Zellen wurde in den Aphereseprotokollen benannt und ist in der Tabelle 8 zusammengefasst.

Tabelle 8: Verteilung der medikamentösen Mobilisierung der CD34⁺-Zellen innerhalb des Patientenkollektivs

Mobilisation	mSp	m	w	eSp	m	W
Cytotoxisch	57	35	22	87	55	32
Steady State (G-CSF)	4	2	2	6	4	2
G-CSF + Plerixafor	16	11	5	7	4	3

4.2.5 CD34⁺-Ausgangswert und CD34⁺-Ertrag

Die klinisch bedeutsamste Messgröße für die Ertragsbestimmung an Stammzellen ist die Anzahl der CD34⁺-Zellen am Ende der Apheresesesitzung. Die Spannweite des durchschnittlichen CD34⁺-Ausgangswertes erstreckt sich zwischen 227,87/ μ l Blut in der eSp-Gruppe und 16,9/ μ l Blut bei Patient/innen in der mSp-Gruppe, die 4mal und öfter apheresiert werden mussten (Abbildung 5).

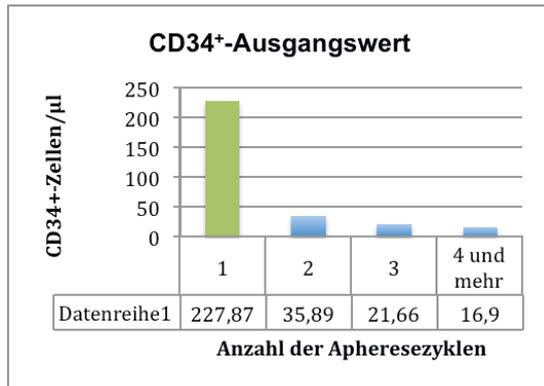


Abb. 5: Graphische Darstellung der Verteilung des Ausgangswertes von CD34⁺-Zellen (Zellen/ μ l). Auf der horizontalen Achse sind die Patient/innen nach jeweils benötigten Apheresesesitzungen gruppiert. In der Datenreihe ist der zugehörige durchschnittliche Ausgangswert beziffert. Die eSp-Gruppe wird in der Graphik grün dargestellt.

Der durchschnittliche Ertrag der CD34⁺-Zellen erstreckt sich von $14,22 \times 10^6$ CD34⁺ Zellen/kg KG innerhalb der eSp-Gruppe und $1,92 \times 10^6$ CD34⁺ Zellen/kg KG innerhalb der mSp-Gruppe bei den Patient/innen, die mindestens 4 mal apheresiert wurden (Abbildung 6).

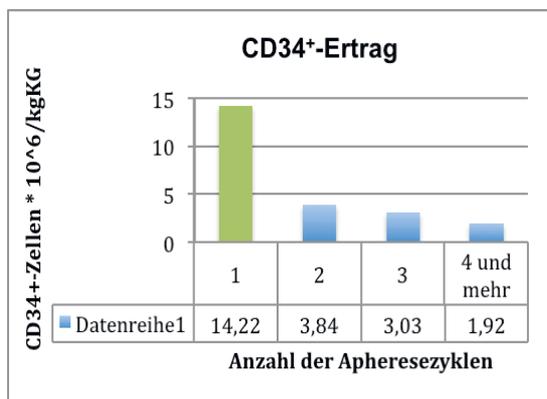


Abb. 6: Graphische Darstellung der Verteilung des finalen Ertrages an CD34⁺-Zellen (Anzahl CD34⁺-Zellen $\times 10^6$ /kg KG). Auf der horizontalen Achse sind die Patient/innen erneut nach jeweils benötigten Apheresesesitzungen gruppiert. In der Datenreihe ist der zugehörige durchschnittliche CD34⁺-Ertrag beziffert. Die eSp-Gruppe wird in der Graphik grün dargestellt.

Um eine statistische Korrelation zwischen dem Ausgangswert an CD34⁺-Zellen, dem Ertrag der CD34⁺-Zellen und der Anzahl der Apheresezyklen vorzunehmen, werden die Patient/innen der mSp-Gruppe nach dem Ausgangswert an CD34⁺-Zellen in vier Gruppen aufgeteilt und in der Tabelle 9 aufgeführt.

Tabelle 9: Die Patient/innen der mSp-Gruppe werden nach dem Ausgangswert an CD34⁺-Zellen in vier Gruppen kategorisiert. Der durchschnittliche CD34⁺-Ertrag und die durchschnittliche benötigte Apheresenanzahl wurden für die einzelnen Gruppen mit aufgeführt.

Anzahl Patient/innen	Ausgangswert CD34⁺ (Anzahl Zellen/µlBlut)	mittlerer -CD34⁺-Ertrag (10⁶CD34⁺Zellen/kgKG)	mittlere- Apheresenanzahl
11 (14 %)	bis 10/µl	1,39	3,25
44 (58%)	11 - 30 / µl	2,25	2,66
16 (21%)	31 - 50 / µl	4,42	2,2
5 (7%)	ab 51 /µl	11,29	2,2

Bei einem Patienten konnte der Ausgangswert der CD34⁺-Zellen nicht benannt werden, daher beträgt hier die Gesamtpatientenzahl n = 76.

In der eSp-Gruppe wird die Unterteilung nach dem CD34⁺-Ausgangswert in der Tabelle 10 dargestellt.

Tabelle 10: Die Patient/innen der eSp-Gruppe werden nach dem Ausgangswert an CD34⁺-Zellen in vier Gruppen kategorisiert. Der durchschnittliche CD34⁺-Ertrag und die durchschnittliche benötigte Apheresenanzahl werden für die einzelnen Gruppen mit aufgeführt.

Anzahl Patient/innen	Ausgangswert CD34⁺ (Anzahl Zellen/µlBlut)	mittlerer -CD34⁺-Ertrag (10⁶ CD34⁺Zellen/kg KG)	mittlere- Apheresenanzahl
0	bis 10/µl		
2 (2%)	11 - 30 / µl	3,14	1
9 (9%)	31 - 50 / µl	7,24	1
89 (89%)	ab 51 /µl	15,17	1

4.3 Charakterisierung von Patient/innen mit autologer Stammzellapherese nach Plerixafor-Gabe

Um eine eventuelle Effektivitätssteigerung des Wirkstoffs Plerixafor in der Mobilisation von CD34⁺-Zellen beurteilen zu können, werden schließlich Patient/innen extrahiert und gesondert betrachtet, die zuvor bei dem konventionellen Versuch der Mobilisierung versagt haben und anschließend mit Plerixafor mobilisiert wurden. Die Charakteristika dieser Patient/innen werden in der Tabelle 11 dargestellt.

Tabelle 11: Charakteristika der Patient/innen, die zunächst konventionell, im Anschluss mit Plerixafor mobilisiert wurden.

Geschlecht	m	w	gesamt
Anzahl d. Patienten	11	5	16
Durchschnittsalter [Jahre]	52	58	54
Durchschnittsgröße [m]	177	166	174
Durchschnittsgewicht [kg]	90	65	83
Durchschnitts-BMI [kg/m ²]	29	24	27

4.4 Apherese

Nachdem der patientenbezogene höchstmögliche Ausgangswert an CD34⁺-Zellen erreicht wurde, spendeten die Patient/innen beider Gruppen unter ärztlicher Aufsicht ihr Blut in der Abteilung Apherese des Instituts für Transplantationsdiagnostik und Zelltherapeutika des Universitätsklinikums Düsseldorf. Zunächst wurde den Patient/innen ein peripherer Venenzugang oder ein zentraler Venenkatheter gelegt, um so einen kontinuierlichen Blutfluss zum und vom Separator herzustellen. Sie wurden an den automatischen Blutkomponenten-Separator COBE Spectra ApheresesystemTM der Firma Caridian BCT, Inc., Blood Component Technology angeschlossen. Das Gerät sammelte die Blutkomponenten und trennte anschließend das Vollblut durch das Zentrifugenprinzip. Der eigentliche Prozess der Apherese folgte bei allen Patient/innen dieser Studie nach dem gleichen Schema. Im ersten Schritt wurde der Durchlaufmodus eingeleitet. Das Präparat wurde im Verhältnis 8:1 (Einlass: ACDA) antikoaguliert. Im Anschluss wurde das behandelte Blut in den Einphasen-WBK-Kanal geleitet, der sich in der Zentrifuge im Uhrzeigersinn drehte. In einem Kanal befanden sich Auslassschläuche, Einlassschläuche und Sammelkammern, die voneinander getrennt waren. Am Eingang des Kanals führten vier Schläuche in die verschiedenen Kanalbereiche. Der Erythrozytenschlauch reichte bis

zur äußeren Wand des Kanals, der Plasmaschlauch befand sich an der innersten Wand und die Sammel- und Schnittstellen-Kontrollschläuche lagen dazwischen. Darin befanden sich die Leukozyten, die gesammelt werden sollten. Zum Schluss wurden den Patient/innen im Rückführmodus die Erythrozyten und der größte Teil des plättchenreichen Plasmas wieder zurückverabreicht. Durchschnittlich wurden 19 l Blutvolumen pro Apheresezyklus prozessiert. Die Laufzeit der Apheresemaschine betrug im Schnitt 221 Minuten.

4.5 Bestimmung der CD34⁺-Zellen

Die Anzahl der CD34⁺-Zellen wurde zu drei Messzeitpunkten bestimmt: vor der Einleitung der Apherese, zur Zwischenmessung und schließlich der finale Ertrag. Die Zwischenmessung wurde nach 8 – 12 l Prozessionsvolumen vorgenommen, da die Sammeleffizienz des Zellseparators COBE Spectra ca. 50% beträgt und man bei einem CD34⁺-Ausgangswert von 50 / μ l Blut nach durchschnittlich 10l prozessiertem Blut ca. $2,5 \times 10^6$ CD34⁺Zellen/kg KG erwartet. Die Stammzellen wurden am separaten Beutel im sterilen Probesatz entnommen. Danach wurden die Stammzellen mit fluoreszenzmarkierter Antikörper gekennzeichnet und durch das durchflusszytometrische Verfahren bestimmt. Die Zellen wurden je nach Höhe der Fluoreszenzsignale in den entsprechenden Kanälen registriert und im Diagramm gezeichnet. So konnte der Gehalt der Stammzellen im peripheren Blut schnell ermittelt werden.

4.6 Statistisches Vorgehen

Die Auswertung der gesammelten Daten der Patient/innen wurde mit dem Statistikprogramm SPSS 20. vorgenommen (SPSS Inc., Chicago, IL). Um die Unabhängigkeit der einzelnen Parameter voneinander zu gewährleisten, wurden diese z.T. mittels Normierung kategorisiert und in Kreuztabellen eingeteilt. Diesbezüglich konnte dann mit dem sogenannten Spearman-Test als auch mit dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson eine Prüfung auf Signifikanz erfolgen. Eine statistische Signifikanz wurde bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von weniger als 5% ($p < 0,05$) angenommen. Zusätzlich erfolgte für den intraindividuellen Vergleich der Patient/innen vor und nach Gabe von Plerixafor mit dem T-Test für verbundene Stichproben ebenfalls eine Prüfung auf entsprechende Signifikanz.

5. Ergebnisse

5.1.1 Einfluss des Alters der Patient/innen auf die Aphereseanzahl

Um einen Zusammenhang zwischen dem Alter der Patient/innen und der benötigten Aphereseanzahl nachzuweisen, wird eine Kreuztabelle erstellt. Zur besseren Übersicht und Darstellung werden die Patient/innen zunächst in Altersklassen kategorisiert.

Altersklassen	Alter [Jahre]
1	bis 39
2	40 – 59
3	60 - 75

Vorab wird in einer Kreuztabelle (Tabelle 12) überprüft, ob sich die Patient/innen, die Plerixafor erhalten haben, gleichmäßig auf die Altersklassen verteilen.

Tabelle 12: Verteilung der Patient/innen, die zuvor Plerixafor erhalten haben, auf die Altersklassen

Kreuztabelle Altersklassen * Plerixaforgabe					
			Plerixaforgabe		Gesamt
			Ja	Nein	
Altersklassen	1	Anzahl	3	23	26
		Erwartete Anzahl	3,2	22,8	26,0
		% innerhalb von Altersklassen	11,5%	88,5%	100,0%
		% innerhalb von Plerixaforgabe	13,6%	14,8%	14,7%
		% der Gesamtzahl	1,7%	13,0%	14,7%
	2	Anzahl	12	70	82
		Erwartete Anzahl	10,2	71,8	82,0
		% innerhalb von Altersklassen	14,6%	85,4%	100,0%
		% innerhalb von Plerixaforgabe	54,5%	45,2%	46,3%
		% der Gesamtzahl	6,8%	39,5%	46,3%
	3	Anzahl	7	62	69
		Erwartete Anzahl	8,6	60,4	69,0
		% innerhalb von Altersklassen	10,1%	89,9%	100,0%
		% innerhalb von Plerixaforgabe	31,8%	40,0%	39,0%
		% der Gesamtzahl	4,0%	35,0%	39,0%
Gesamt	Anzahl	22	155	177	
	Erwartete Anzahl	22,0	155,0	177,0	
	% innerhalb von Altersklassen	12,4%	87,6%	100,0%	
	% innerhalb von Plerixaforgabe	100,0%	100,0%	100,0%	
	% der Gesamtzahl	12,4%	87,6%	100,0%	

Da sich die Einnahme von Plerixafor auf die Altersklassen gleichmäßig verteilt und kein signifikanter Zusammenhang ($p = 0,70$, χ^2 -Test nach Pearson) vorliegt, untersuchen wir nun den Zusammenhang zwischen den Altersklassen und der Anzahl der Apheresen im gesamten Patientenkollektiv. Die einfache Auswertung der

Altersklassen mit der tatsächlich durchgeführten Aphereseanzahl stellt sich wie folgt in Tabelle 13 dar.

Tabelle 13: Verteilung der Altersklassen (=AK) auf die benötigte Aphereseanzahl (=AZ)

			Kreuztabelle Altersklasse * Aphereseanzahl						
			Aphereseanzahl (=AZ)						
			1	2	3	4	5	7	
Altersklasse (=AK)	1	Anzahl	10	11	4	0	0	1	
		% innerhalb von AK	38,5%	42,3%	15,4%	0,0%	0,0%	3,8%	
		% innerhalb von AZ	10,0%	24,4%	18,2%	0,0%	0,0%	100,0%	
			% der Gesamtzahl	5,6%	6,2%	2,3%	0,0%	0,0%	0,6%
	2	Anzahl	51	15	12	4	0	0	
		% innerhalb von AK	62,2%	18,3%	14,6%	4,9%	0,0%	0,0%	
		% innerhalb von AZ	51,0%	33,3%	54,5%	66,7%	0,0%	0,0%	
			% der Gesamtzahl	28,8%	8,5%	6,8%	2,3%	0,0%	0,0%
	3	Anzahl	39	19	6	2	3	0	
		% innerhalb von AK	56,5%	27,5%	8,7%	2,9%	4,3%	0,0%	
		% innerhalb von AZ	39,0%	42,2%	27,3%	33,3%	100,0%	0,0%	
			% der Gesamtzahl	22,0%	10,7%	3,4%	1,1%	1,7%	0,0%
Gesamt	Anzahl	100	45	22	6	3	1		
	% innerhalb von AK	56,5%	25,4%	12,4%	3,4%	1,7%	0,6%		
	% innerhalb von AZ	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%		
	% der Gesamtzahl	56,5%	25,4%	12,4%	3,4%	1,7%	0,6%		

Der Chi²Test nach Pearson ergibt einen p-Wert von 0,03. Damit liegt die Vermutung nahe, dass die Wahrscheinlichkeit, mehr Apherese-sitzungen zu benötigen, um die geforderte CD34⁺-Zellen zu sammeln, bei Patient/innen in höheren Altersklassen größer ist.

Um bei der Betrachtung jegliche Irrtümer und Irreführungen auszuschließen, wird eine anforderungsnormierte Auswertung durchgeführt. Die Anzahl der geforderten CD34⁺-Zellen kann nicht pauschalisiert werden, sondern ist bei jeder Patientin und jedem Patienten individuell. Die angeforderte Stammzellzahl, der Sollwert, erstreckt sich zwischen 4 und 12 in der Einheit [n * 10⁶ CD34⁺Zellen/kg KG] und ist abhängig von der Diagnose, dem Fortschreiten der Krankheit, der Vorbehandlung, der individuellen körperlichen Verfassung der Patientinnen und der Patienten und der individuellen Einschätzung des Bedarfs seitens des behandelnden Ärzteteams. Die Anzahl der angeforderten CD34⁺-Zellen steht jedoch in keinem signifikanten Zusammenhang mit dem Alter (p = 0,67, Chi²-Test nach Pearson). Für die nachfolgende Auswertung wird die Zahl der Apherese-sitzungen mit dem Faktor 10 multipliziert und durch den individuell geforderten Ertrag an CD34⁺-Zellen dividiert. Die neu entstandene Anzahl an benötigten Apherese-sitzungen wird im Folgenden „normierte Anzahl an Apherese-sitzungen“ genannt.

Die Beziehung der Altersklassen zu der normierten Anzahl der Apherese zeigt die folgende Graphik (Abbildung 7). Der Chi²-Test nach Pearson liefert ein p-Wert von 0,86 und somit keinen signifikanten Zusammenhang.

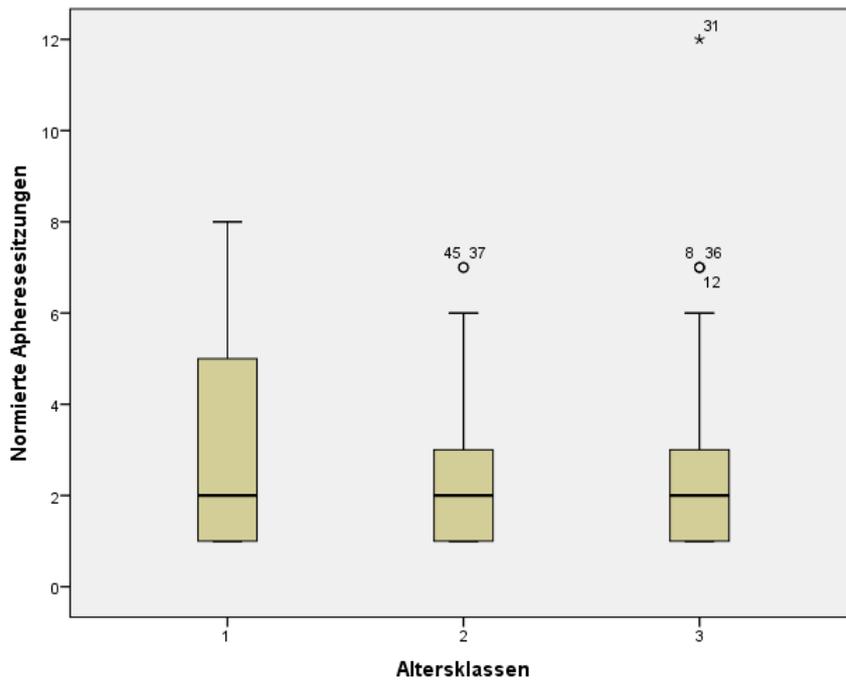


Abb. 7: Vergleich der Altersklassen in Bezug auf die benötigten normierten Apheresesitzungen

Setzt man das tatsächliche Alter der Patientinnen und der Patienten in Beziehung zu der normierten Anzahl an Apheresensitzungen, stellt sich dies graphisch wie in der Abbildung 8 dar.

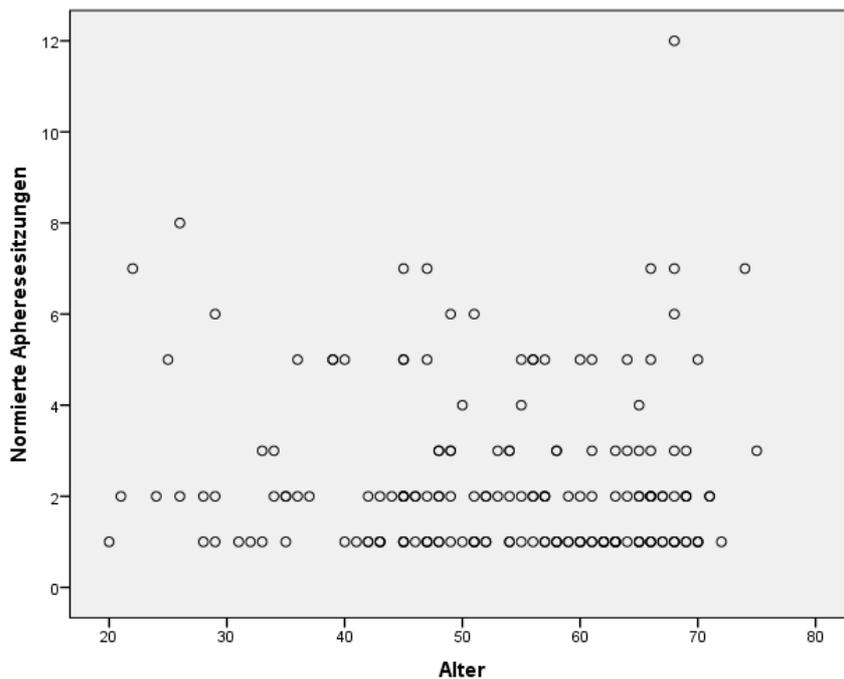


Abb. 8: Patientenalter [Jahre] dargestellt in Relation zu den benötigten normierten Apheresensitzungen

Die Verteilung der Punkte deutet auf eine altersunabhängige Anzahl der Apheresensitzungen hin. Der p-Wert (Chi²-Test nach Pearson) von 0,44 bestätigt, dass zwischen Patientenalter und Anzahl der normierten Apheresensitzungen kein Zusammenhang besteht.

Für die Auswertung des Zusammenhangs in der Kreuztabelle (Tabelle 14), wird die Anzahl der normierten Apheresensitzungen in ganze Zahlen ab- bzw. aufgerundet. Wurden mehr als 6 normierte Apheresensitzungen benötigt, sind diese in der folgenden Tabelle als „6+“ zusammengefasst, um eine bessere Übersicht zu erhalten. Der p-Wert (Chi²-Test nach Pearson) lautet 0,78 und beschreibt keinen signifikanten Zusammenhang.

Tabelle 14: Verteilung der Altersklassen auf die normierte Anzahl an Apheresensitzungen (auf- bzw. abgerundet auf ganze Zahlen)

			Altersklassen			Gesamt
			1	2	3	
Normierte Anzahl an Apheresensitzungen	1	Anzahl	7	34	32	73
		% innerhalb von normierten A-Sitzungen	9,6%	46,6%	43,8%	100,0%
		% innerhalb von Altersklassen	26,9%	41,5%	46,4%	41,2%
		% der Gesamtzahl	4,0%	19,2%	18,1%	41,2%
	2	Anzahl	10	25	18	53
		% innerhalb von normierten A-Sitzungen	18,9%	47,2%	34,0%	100,0%
		% innerhalb von Altersklassen	38,5%	30,5%	26,1%	29,9%
		% der Gesamtzahl	5,6%	14,1%	10,2%	29,9%
	3	Anzahl	2	9	8	19
		% innerhalb von normierten A-Sitzungen	10,5%	47,4%	42,1%	100,0%
		% innerhalb von Altersklassen	7,7%	11,0%	11,6%	10,7%
		% der Gesamtzahl	1,1%	5,1%	4,5%	10,7%
	4	Anzahl	0	2	1	3
		% innerhalb von normierten A-Sitzungen	0,0%	66,7%	33,3%	100,0%
		% innerhalb von Altersklassen	0,0%	2,4%	1,4%	1,7%
		% der Gesamtzahl	0,0%	1,1%	0,6%	1,7%
	5	Anzahl	4	8	5	17
		% innerhalb von normierten A-Sitzungen	23,5%	47,1%	29,4%	100,0%
		% innerhalb von Altersklassen	15,4%	9,8%	7,2%	9,6%
		% der Gesamtzahl	2,3%	4,5%	2,8%	9,6%
	6+	Anzahl	3	4	5	12
	% innerhalb von normierten A-Sitzungen	25,0%	33,3%	41,7%	100,0%	
	% innerhalb von Altersklassen	11,5%	4,9%	7,2%	6,8%	
	% der Gesamtzahl	1,7%	2,3%	2,8%	6,8%	
Gesamt	Anzahl	26	82	69	177	
	% innerhalb von normierten A-Sitzungen	14,7%	46,3%	39,0%	100,0%	
	% innerhalb von Altersklassen	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	
	% der Gesamtzahl	14,7%	46,3%	39,0%	100,0%	

Nach detaillierter Auswertung der Beziehung des Patientenalters zu der benötigten Anzahl an Apheresezyklen kann kein signifikanter Zusammenhang der beiden Variablen hergeleitet werden. Somit kann ein Einfluss des Alters auf die Zahl der Apheresezyklen nicht benannt werden.

5.1.2 Einfluss des Alters der Patient/innen auf den CD34⁺-Ertrag

Im Anschluss wird nun überprüft, ob ein Zusammenhang zwischen dem Alter der Patient/innen und dem Ertrag an CD34⁺-Zellen besteht (Abbildung 9). Die Patient/innen werden erneut in den kategorisierten Altersklassen betrachtet. Die CD34⁺-Zellen werden aus den einzelnen Apheresensitzungen der Patient/innen addiert und durch die Anzahl der benötigten Apheresensitzungen dividiert, so dass ein patientenbezogener durchschnittlicher CD34⁺-Ertrag entsteht. Zur Überprüfung wird eine Spearman-Korrelation durchgeführt, die einen p-Wert = 0,31 als Ergebnis liefert. Somit besteht kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Alter der Patient/innen und dem durchschnittlichen CD34⁺-Ertrag.

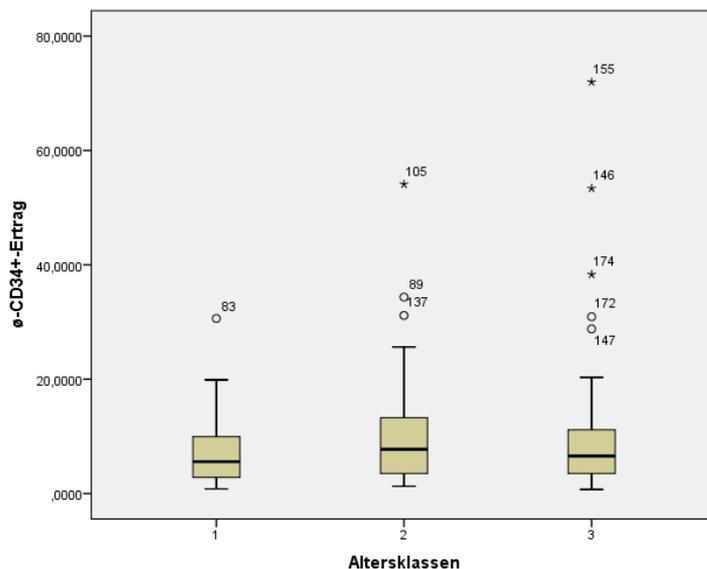


Abb. 9: Vergleich der Altersklassen im Bezug auf den durchschnittlichen CD34⁺-Ertrag [$n \times 10^6$ CD34⁺Zellen/kg KG]

Eine weitere Betrachtung wird mit dem normierten CD34⁺-Ertrag durchgeführt (Abbildung 10). Dazu wird der gesamte CD34⁺-Ertrag durch die angeforderte Anzahl an CD34⁺-Zellen dividiert. Als Ergebnis ist der normierte patientenbezogene CD34⁺-Ertrag entstanden. Der p-Wert (Chi²-Test nach Pearson) beträgt 0,46 und bezeichnet keinen Zusammenhang zwischen den Altersklassen und dem normierten CD34⁺-Ertrag. Graphisch stellt sich das Ergebnis folgendermaßen dar:

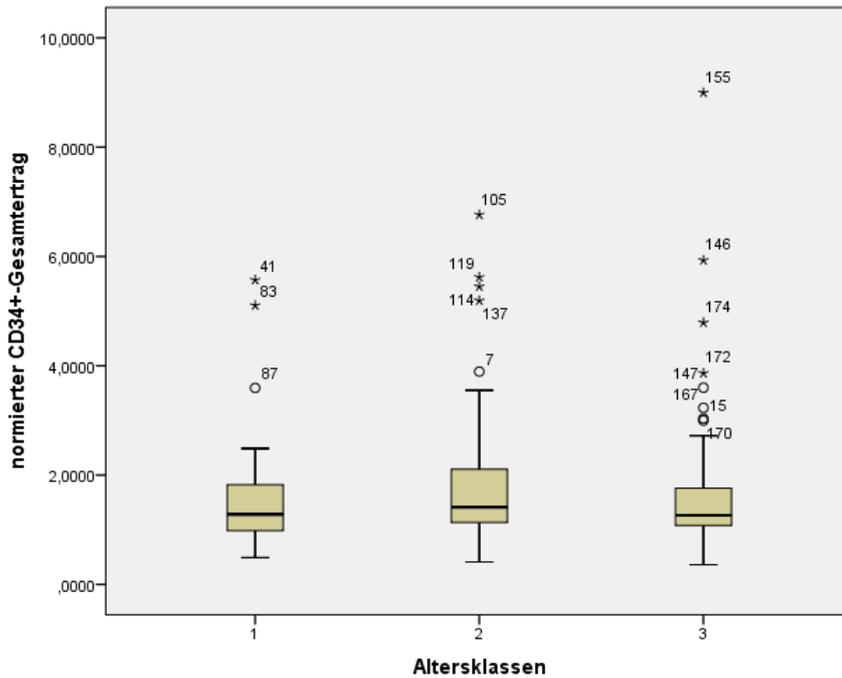


Abb. 10: Vergleich der Altersklassen in Bezug auf den normierten CD34⁺-Gesamtertrag [$n \times 10^6$ CD34⁺Zellen/kg KG]

Mit dem exakten Alter der Patient/innen ohne Kategorisierung wird das Ergebnis mit dem Punkt-/Streudiagramm (Abbildung 11) dargestellt. Die Verteilung der Punkte lässt keinen Zusammenhang zwischen Alter und normiertem CD34⁺-Ertrag erkennen. Der p-Wert (Chi²-Test nach Pearson) von 0,53 zeigt statistische Unabhängigkeit der beiden Messgrößen.

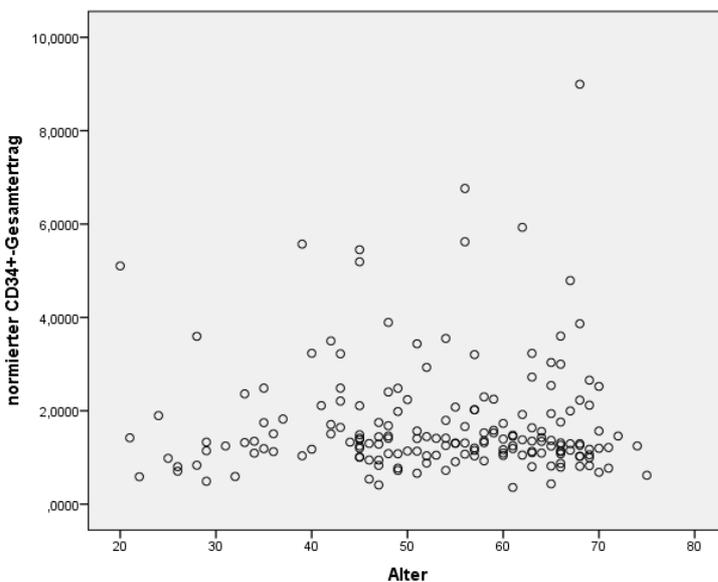


Abb. 11: Patientenalter [Jahre] dargestellt in Bezug auf den erzielten normierten CD34⁺-Gesamtertrag [$n \times 10^6$ CD34⁺Zellen/kg KG]

5.2 Einfluss des Geschlechts

5.2.1 Einfluss des Geschlechts der Patient/innen auf die Apheresenanzahl

Um den Einfluss der Mobilisierungsmedikation im Vorfeld zu berücksichtigen, wird auch hier die Verteilung der Patient/innen der Plerixaforgruppe auf die beiden Geschlechter auf einen signifikanten Zusammenhang überprüft in einer Kreuztabelle (Tabelle 15). Da p (Chi²-Test nach Pearson) = 0,92, kann ein statistischer Zusammenhang ausgeschlossen werden.

Tabelle 15: Geschlechterverteilung der Patient/innen, die zuvor Plerixafor erhalten haben

Kreuztabelle Geschlecht * Plerixaforgabe					
			<u>Plerixaforgabe</u>		Gesamt
			ja	nein	
Geschlecht	Männlich	Anzahl	14	97	111
		% innerhalb vom Geschlecht	12,6%	87,4%	100,0%
		% innerhalb von Plerixaforgabe	63,6%	62,6%	62,7%
		% der Gesamtzahl	7,9%	54,8%	62,7%
	Weiblich	Anzahl	8	58	66
		% innerhalb vom Geschlecht	12,1%	87,9%	100,0%
		% innerhalb von Plerixaforgabe	36,4%	37,4%	37,3%
		% der Gesamtzahl	4,5%	32,8%	37,3%
Gesamt		Anzahl	22	155	177
		% innerhalb vom Geschlecht	12,4%	87,6%	100,0%
		% innerhalb von Plerixaforgabe	100,0%	100,0%	100,0%
		% der Gesamtzahl	12,4%	87,6%	100,0%

Der mögliche Einfluss des Geschlechts der Patient/innen auf die benötigte Apheresenanzahl wird dann im Folgenden (Tabelle 16) untersucht. Der Chi²-Test nach Pearson ergibt $p = 0,35$. Es kann kein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern im Hinblick auf die Apheresenanzahl beobachtet werden.

Tabelle 16: Verteilung der Geschlechter auf die je benötigte Aphereseanzahl

		Kreuztabelle Aphereseanzahl * Geschlecht		Gesamt	
		Geschlecht			
		männlich	weiblich		
Aphereseanzahl	1	Anzahl	63	37	100
		% innerhalb von Aphereseanzahl	63,0%	37,0%	100,0%
		% innerhalb von Geschlecht	56,8%	56,1%	56,5%
		% der Gesamtzahl	35,6%	20,9%	56,5%
	2	Anzahl	27	18	45
		% innerhalb von Aphereseanzahl	60,0%	40,0%	100,0%
		% innerhalb von Geschlecht	24,3%	27,3%	25,4%
		% der Gesamtzahl	15,3%	10,2%	25,4%
	3	Anzahl	13	9	22
		% innerhalb von Aphereseanzahl	59,1%	40,9%	100,0%
		% innerhalb von Geschlecht	11,7%	13,6%	12,4%
		% der Gesamtzahl	7,3%	5,1%	12,4%
	4	Anzahl	6	0	6
		% innerhalb von Aphereseanzahl	100,0%	0,0%	100,0%
		% innerhalb von Geschlecht	5,4%	0,0%	3,4%
% der Gesamtzahl		3,4%	0,0%	3,4%	
5	Anzahl	1	2	3	
	% innerhalb von Aphereseanzahl	33,3%	66,7%	100,0%	
	% innerhalb von Geschlecht	0,9%	3,0%	1,7%	
	% der Gesamtzahl	0,6%	1,1%	1,7%	
7	Anzahl	1	0	1	
	% innerhalb von Aphereseanzahl	100,0%	0,0%	100,0%	
	% innerhalb von Geschlecht	0,9%	0,0%	0,6%	
	% der Gesamtzahl	0,6%	0,0%	0,6%	
Gesamt	Anzahl	111	66	177	
	% innerhalb von Aphereseanzahl	62,7%	37,3%	100,0%	
	% innerhalb von Geschlecht	100,0%	100,0%	100,0%	
	% der Gesamtzahl	62,7%	37,3%	100,0%	

Bei der Überprüfung eines Zusammenhangs des Geschlechts mit der modifizierten Anzahl der Apheresensitzungen (Tabelle 17) liefert der Chi²-Test nach Pearson $p=0,53$. Zwischen der modifizierten Anzahl der Apheresensitzungen und dem Geschlecht besteht auch kein Zusammenhang. Die Kreuztabelle veranschaulicht die Details.

Tabelle 17: Verteilung der Geschlechter auf die benötigte Anzahl der normierten Apheresesitzungen

			Geschlecht		Gesamt
			männlich	weiblich	
Normierte Anzahl an Apherese-Sitzungen	1	Anzahl	44	29	73
		% innerhalb von normierten A-Sitzungen	60,3%	39,7%	100,0%
		% innerhalb von Geschlecht	39,6%	43,9%	41,2%
	2	Anzahl	35	18	53
		% innerhalb von normierten A-Sitzungen	66,0%	34,0%	100,0%
		% innerhalb von Geschlecht	31,5%	27,3%	29,9%
	3	Anzahl	12	7	19
		% innerhalb von normierten A-Sitzungen	63,2%	36,8%	100,0%
		% innerhalb von Geschlecht	10,8%	10,6%	10,7%
	4	Anzahl	2	1	3
		% innerhalb von normierten A-Sitzungen	66,7%	33,3%	100,0%
		% innerhalb von Geschlecht	1,8%	1,5%	1,7%
	5	Anzahl	13	4	17
		% innerhalb von normierten A-Sitzungen	76,5%	23,5%	100,0%
		% innerhalb von Geschlecht	11,7%	6,1%	9,6%
6+	Anzahl	5	7	12	
	% innerhalb von normierten A-Sitzungen	41,7%	58,3%	100,0%	
	% innerhalb von Geschlecht	4,5%	10,6%	6,8%	
Gesamt	Anzahl	111	66	177	
	% innerhalb von normierten A-Sitzungen	62,7%	37,3%	100,0%	
	% innerhalb von Geschlecht	100,0%	100,0%	100,0%	
	% der Gesamtzahl	62,7%	37,3%	100,0%	

Für die bessere Übersicht, wird die Geschlechterverteilung auf die modifizierte Anzahl an Apheresesitzungen graphisch dargestellt (Abbildung 12).

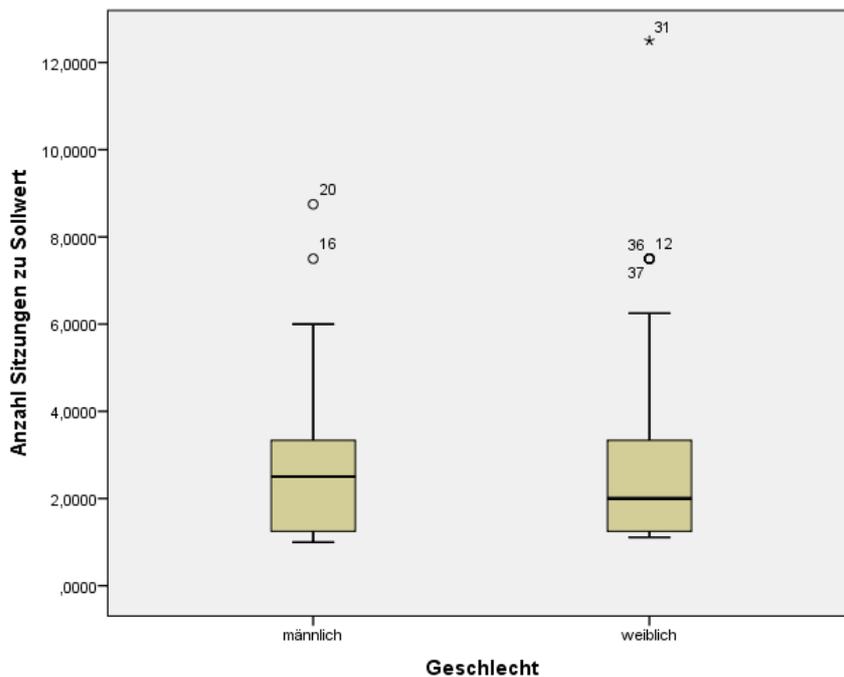


Abb. 12: Vergleich der Geschlechterverteilung im Bezug auf die normierte Anzahl der benötigten Apheresesitzungen

Nach statistischer Auswertung der Beziehung des Patientengeschlechts zu der benötigten Anzahl an Apheresezyklen kann kein signifikanter Zusammenhang der beiden Variablen hergeleitet und kein Einfluss des Geschlechts auf die Apheresezyklen beobachtet werden.

5.2.2 Einfluss des Geschlechts der Patient/innen auf den CD34⁺-Ertrag

Bei der Überprüfung des Einflusses des Geschlechts der Patient/innen auf den durchschnittlichen CD34⁺-Ertrag mittels Chi²-Test nach Pearson lautet $p = 0,31$. Es kann also kein signifikanter Unterschied der beiden Geschlechter im Hinblick auf die CD34⁺-Ausbeute gefunden werden. Das Ergebnis wird anhand der Graphik in Abbildung 13 veranschaulicht.

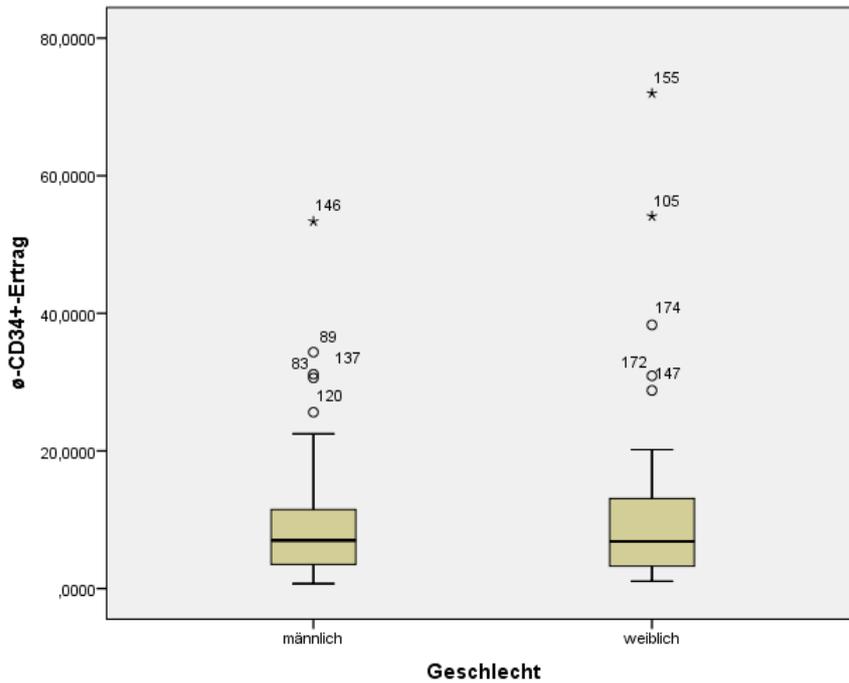


Abb. 13: Vergleich der Geschlechterverteilung in Bezug auf den durchschnittlichen CD34⁺-Ertrag [$n \times 10^6$ CD34⁺Zellen/kg KG]

Bei der Auswertung eines möglichen Zusammenhanges zwischen dem Geschlecht und dem normierten CD34⁺-Gesamtertrag lautet der p-Wert (Chi²-Test nach Pearson) 0,41. Es besteht kein Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und dem normierten CD34⁺-Gesamtertrag (Abbildung 14).

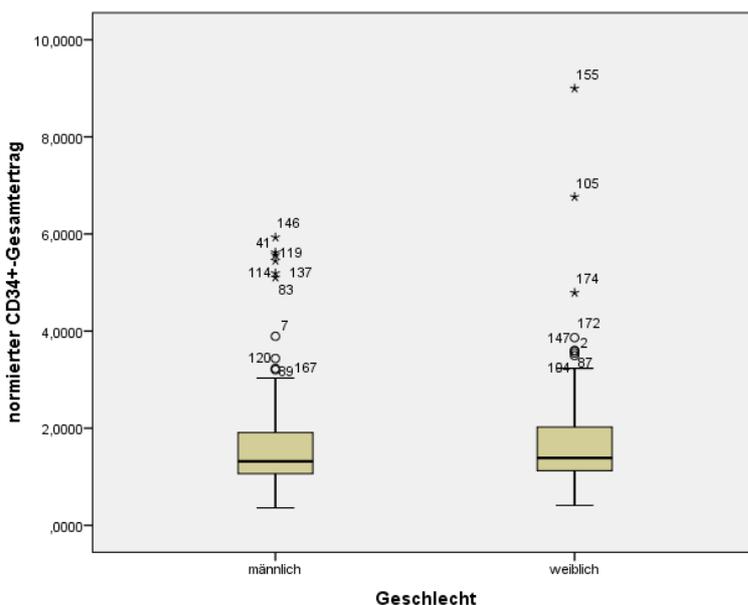


Abb. 14: Verteilung der Geschlechter in Bezug auf den normierten CD34⁺-Gesamtertrag [$n \times 10^6$ CD34⁺Zellen/kg KG]

5.3.1 Einfluss des BMIs der Patient/innen auf die Aphereseanzahl

Der mögliche Einfluss des BMI der Patient/innen auf die benötigte Aphereseanzahl wird im Folgenden untersucht. Zur besseren Übersicht werden die Patient/innen in die vier BMI-Klassen kategorisiert (Tabelle 18) jeweils mit aufsteigender Klassifizierungsnummer nach der erwartungsgemäß höchsten Ausbeute.

Tabelle 18: Kategorisierung der Patient/innen nach dem Body-Mass-Index (BMI) nach der Vorgabe der „World Health Organization“

BMI-Klasse	BMI [kg/m ²]	Kategorie
2	16 – 18,5	Untergewicht
1	18,5 – 25	Normalgewicht
3	25 – 30	Übergewicht
4	30 – 40	Adipositas

Bei der Überprüfung einer signifikanten Verteilung von Plerixafor ergibt sich p (Chi²-Test nach Pearson) = 0,24 und somit kein signifikanter Zusammenhang. Die Gabe des Medikaments verteilt sich gleichmäßig auf Patient/innen aller BMI-Klassen (Tabelle 19).

Tabelle 19: Verteilung der Patient/innen, die zuvor Plerixafor erhalten haben, auf die BMI-Klassen

Kreuztabelle BMI-Klassen * Plerixaforfrage					
			Plerixaforfrage		Gesamt
			ja	Nein	
BMI-Klassen	1	Anzahl	13	65	78
		% innerhalb von BMI-Klassen	16,7%	83,3%	100,0%
		% innerhalb von Plerixaforfrage	59,1%	41,9%	44,1%
		% der Gesamtzahl	7,3%	36,7%	44,1%
	2	Anzahl	1	6	7
		% innerhalb von BMI-Klassen	14,3%	85,7%	100,0%
		% innerhalb von Plerixaforfrage	4,5%	3,9%	4,0%
		% der Gesamtzahl	0,6%	3,4%	4,0%
	3	Anzahl	4	63	67
		% innerhalb von BMI-Klassen	6,0%	94,0%	100,0%
		% innerhalb von Plerixaforfrage	18,2%	40,6%	37,9%
		% der Gesamtzahl	2,3%	35,6%	37,9%
4	Anzahl	4	21	25	
	% innerhalb von BMI-Klassen	16,0%	84,0%	100,0%	
	% innerhalb von Plerixaforfrage	18,2%	13,5%	14,1%	
	% der Gesamtzahl	2,3%	11,9%	14,1%	
Gesamt	Anzahl	22	155	177	
	% innerhalb von BMI-Klassen	12,4%	87,6%	100,0%	
	% innerhalb von Plerixaforfrage	100,0%	100,0%	100,0%	
	% der Gesamtzahl	12,4%	87,6%	100,0%	

Im Anschluss wird der Zusammenhang zwischen den BMI-Klassen und der Apheresenanzahl untersucht (Tabelle 20). Da der p-Wert (Chi²-Test nach Pearson) 0,22 beträgt, besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den BMI-Klassen in Bezug auf die Apheresenanzahl.

Tabelle 20: Verteilung der BMI-Klassen auf die benötigten Apheresenanzahl

		Kreuztabelle Apheresenanzahl * BMI-Klasse				
		BMI Klasse				
		1	2	3	4	
Apheresenanzahl	1	Anzahl	45	2	44	9
		% innerhalb der Apheresenanzahl	45,0%	2,0%	44,0%	9,0%
		% innerhalb der BMI-Klasse	57,7%	28,6%	65,7%	36,0%
		% der Gesamtzahl	25,4%	1,1%	24,9%	5,1%
	2	Anzahl	19	3	14	9
		% innerhalb der Apheresenanzahl	42,2%	6,7%	31,1%	20,0%
		% innerhalb der BMI-Klasse	24,4%	42,9%	20,9%	36,0%
		% der Gesamtzahl	10,7%	1,7%	7,9%	5,1%
	3	Anzahl	11	2	5	4
		% innerhalb der Apheresenanzahl	50,0%	9,1%	22,7%	18,2%
		% innerhalb der BMI-Klasse	14,1%	28,6%	7,5%	16,0%
		% der Gesamtzahl	6,2%	1,1%	2,8%	2,3%
	4	Anzahl	1	0	2	3
		% innerhalb der Apheresenanzahl	16,7%	0,0%	33,3%	50,0%
		% innerhalb der BMI-Klassen	1,3%	0,0%	3,0%	12,0%
	% der Gesamtzahl	0,6%	0,0%	1,1%	1,7%	
5	Anzahl	2	0	1	0	
	% innerhalb der Apheresenanzahl	66,7%	0,0%	33,3%	0,0%	
	% innerhalb der BMI-Klasse	2,6%	0,0%	1,5%	0,0%	
	% der Gesamtzahl	1,1%	0,0%	0,6%	0,0%	
7	Anzahl	0	0	1	0	
	% innerhalb der Apheresenanzahl	0,0%	0,0%	100,0%	0,0%	
	% innerhalb der BMI-Klasse	0,0%	0,0%	1,5%	0,0%	
	% der Gesamtzahl	0,0%	0,0%	0,6%	0,0%	
	Anzahl	78	7	67	25	
	% innerhalb der Apheresenanzahl	44,1%	4,0%	37,9%	14,1%	
Gesamt	% innerhalb der BMI-Klasse	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	
	% der Gesamtzahl	44,1%	4,0%	37,9%	14,1%	

Der Zusammenhang der BMI-Klassen und der normierten Aphereseanzahl wird in der Tabelle 21 dargestellt. Da p (Chi²-Test nach Pearson) = 0,52 besteht kein Zusammenhang zwischen dem BMI und der Anzahl der normierten Apheresenanzahl.

Tabelle 21: Verteilung der BMI-Klassen auf die benötigte Anzahl der normierten Apheresensitzungen

			BMI-Klassen			
			1	2	3	4
Normierte Anzahl an Apheresensitzungen	1	Anzahl	35	2	28	8
		% innerhalb der normierten A-Sitzungen	47,9%	2,7%	38,4%	11,0%
		% innerhalb der BMI-Klassen	44,9%	28,6%	41,8%	32,0%
		% der Gesamtzahl	19,8%	1,1%	15,8%	4,5%
	2	Anzahl	22	1	24	6
		% innerhalb der normierten A-Sitzungen	41,5%	1,9%	45,3%	11,3%
		% innerhalb der BMI-Klassen	28,2%	14,3%	35,8%	24,0%
		% der Gesamtzahl	12,4%	0,6%	13,6%	3,4%
	3	Anzahl	9	1	5	4
		% innerhalb der normierten A-Sitzungen	47,4%	5,3%	26,3%	21,1%
		% innerhalb der BMI-Klassen	11,5%	14,3%	7,5%	16,0%
		% der Gesamtzahl	5,1%	0,6%	2,8%	2,3%
	4	Anzahl	1	0	2	0
		% innerhalb der normierten A-Sitzungen	33,3%	0,0%	66,7%	0,0%
		% innerhalb der BMI-Klassen	1,3%	0,0%	3,0%	0,0%
	% der Gesamtzahl	0,6%	0,0%	1,1%	0,0%	
5	Anzahl	7	2	3	5	
	% innerhalb der normierten A-Sitzungen	41,2%	11,8%	17,6%	29,4%	
	% innerhalb der BMI-Klassen	9,0%	28,6%	4,5%	20,0%	
	% der Gesamtzahl	4,0%	1,1%	1,7%	2,8%	
6+	Anzahl	4	1	5	2	
	% innerhalb der normierten A-Sitzungen	33,3%	8,3%	41,7%	16,7%	
	% innerhalb der BMI-Klassen	5,1%	14,3%	7,5%	8,0%	
	% der Gesamtzahl	2,3%	0,6%	2,8%	1,1%	
Gesamt		Anzahl	78	7	67	25
		% innerhalb der normierten A-Sitzungen	44,1%	4,0%	37,9%	14,1%
		% innerhalb der BMI-Klassen	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
		% der Gesamtzahl	44,1%	4,0%	37,9%	14,1%

Das Ergebnis der Kreuztabelle (normierte Apheresenanzahl * BMI-Klassen) wird durch die Graphik (Abbildung 15) unterstrichen.

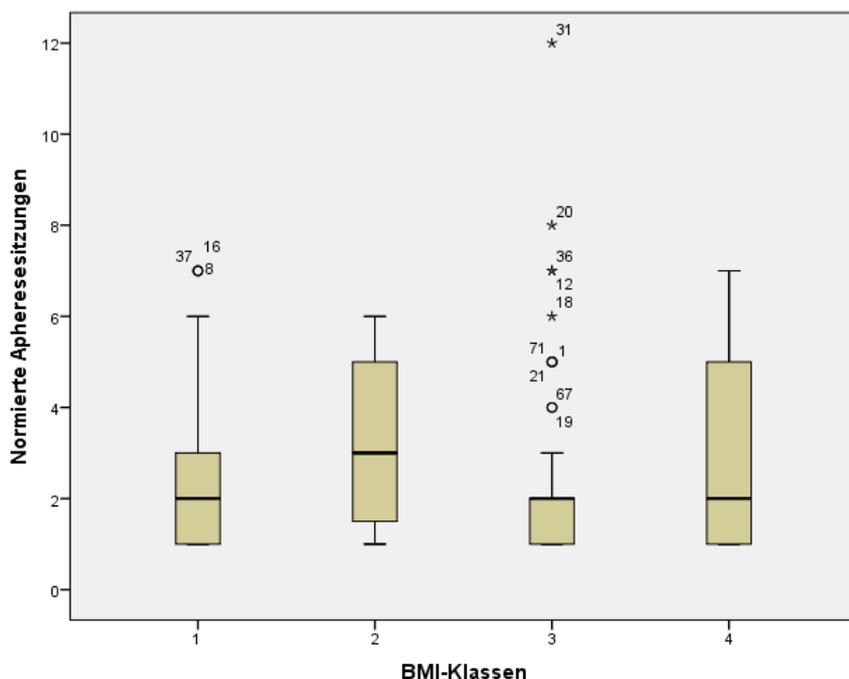


Abb. 15: Vergleich der BMI-Klassen in Bezug auf die benötigte Anzahl der normierten Apheresensitzungen

Der detaillierte Zusammenhang zwischen der modifizierten Anzahl an Apheresesitzungen und dem exakten BMI (nicht kategorisiert) wird im Punkt-/Streudiagramm (Abbildung 16) veranschaulicht. Hier lautet p (Chi²-Test nach Pearson) = 0,68.

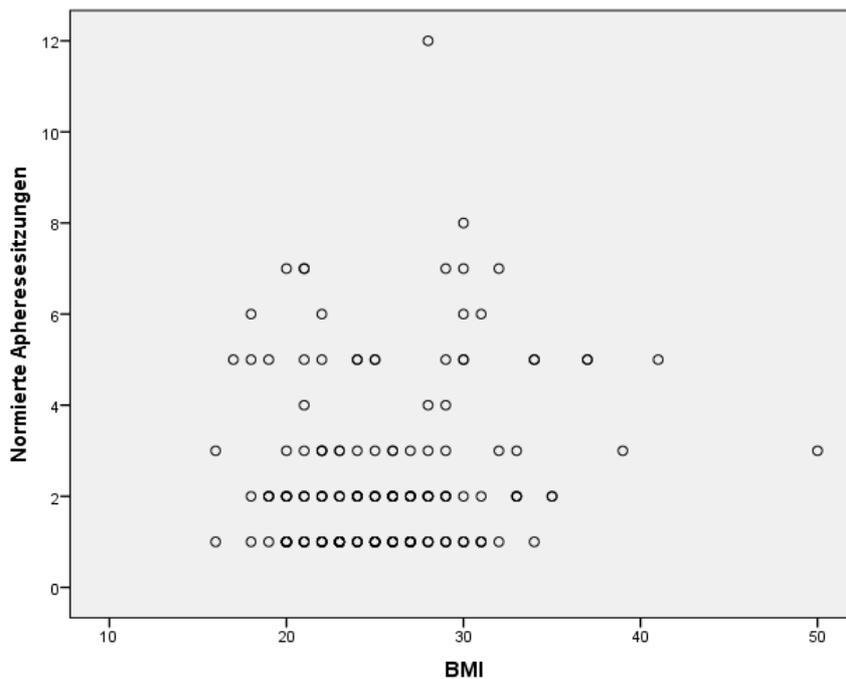


Abb. 16: BMI [kg/m²] dargestellt in Bezug zu der benötigten Anzahl der normierten Apheresensitzungen

Nach statistischer Auswertung der Beziehung des BMIs der Patient/innen zu der benötigten Anzahl an Apheresezyklen kann kein signifikanter Zusammenhang der beiden Variablen hergeleitet werden. Somit kann kein Einfluss des BMIs auf die Apheresezyklen beobachtet werden.

5.3.2 Einfluss des BMIs der Patient/innen auf den CD34⁺-Ertrag

Bei der Überprüfung des Einflusses des BMIs der Patient/innen auf den durchschnittlichen CD34⁺-Ertrag ist p (Chi²-Test nach Pearson) = 0,23. Es kann also kein signifikanter Unterschied der BMI-Klassen im Hinblick auf die CD34⁺-Ausbeute gefunden werden (Abbildung 17).

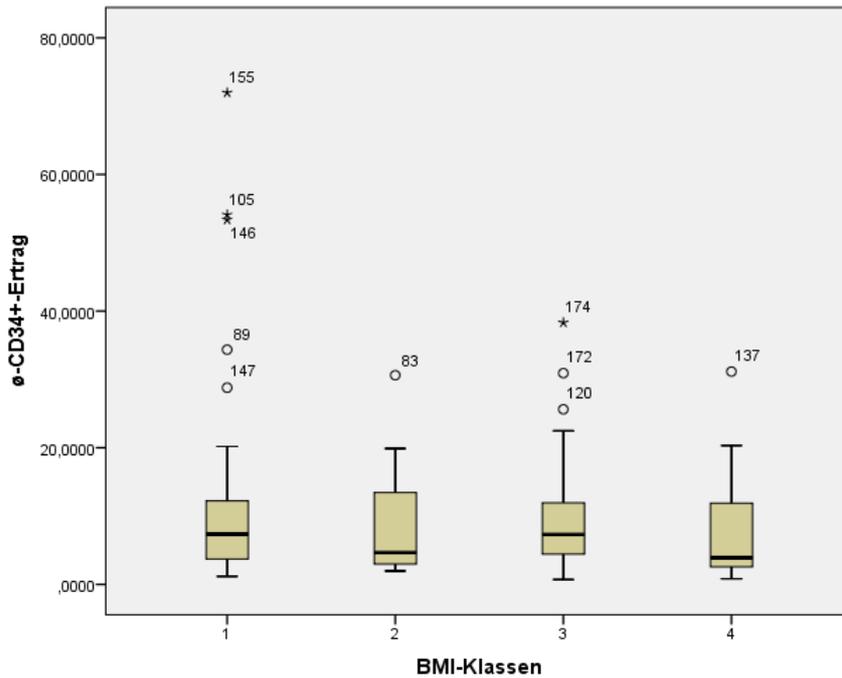


Abb. 17: BMI-Klassen dargestellt in Bezug zu dem erzielten normierten CD34⁺-Gesamtertrag [$n \times 10^6$ CD34⁺Zellen/kg KG]

Betrachtet man den Zusammenhang des BMIs mit dem normierten CD34⁺-Ertrag, ist p (Chi²-Test nach Pearson) = 0,18. Es besteht dementsprechend kein Zusammenhang zwischen dem BMI und dem normierten CD34⁺-Gesamtertrag (Abbildung 18).

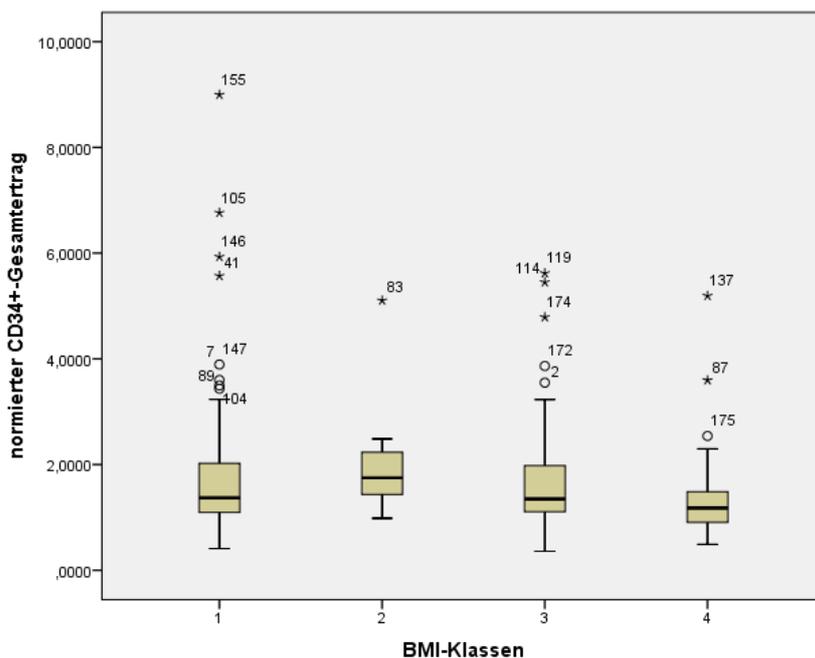


Abb. 18: BMI-Klassen dargestellt in Bezug zu dem erzielten normierten CD34⁺-Gesamtertrag [$n \times 10^6$ CD34⁺Zellen/kg KG]

Der detaillierte Zusammenhang zwischen dem normierten CD34⁺-Ertrag und dem exakten BMI (nicht kategorisiert) wird im Punkt-/Streudiagramm (Abbildung 19) veranschaulicht. Der p-Wert (Chi²-Test nach Pearson) lautet 0,24. Diese Betrachtung zeigt kein signifikanter Zusammenhang der beiden Messgrößen.

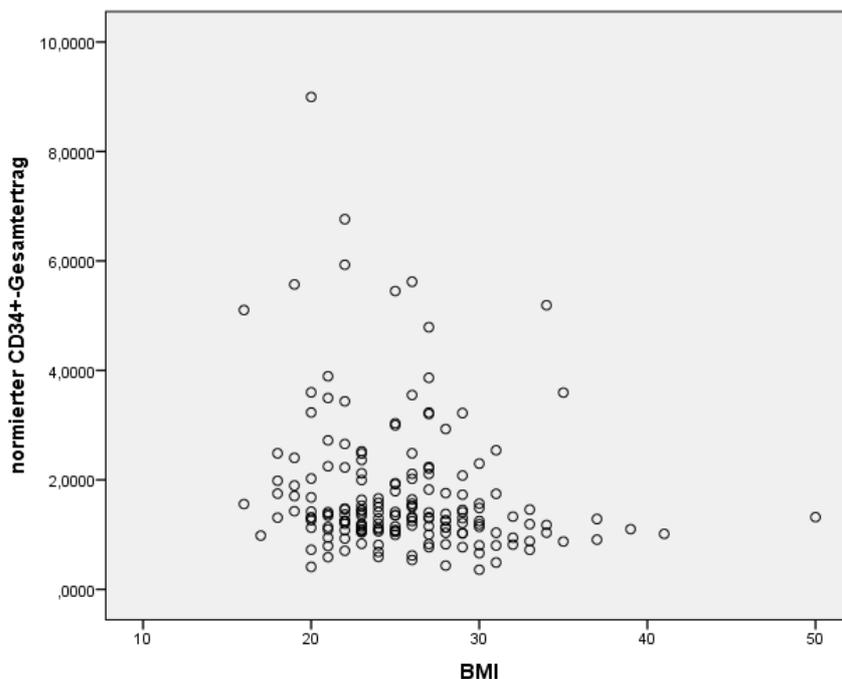


Abb. 19: BMI [kg/m²] dargestellt in Bezug zu dem erzielten normierten CD34⁺-Gesamtertrag [n x 10⁶ CD34⁺Zellen/kg KG]

5.4 Einfluss des CD34⁺-Ausgangswertes

5.4.1 Einfluss des CD34⁺-Ausgangswertes auf die Aphereseanzahl

Als letzter möglicher prädiktiver Faktor wird der CD34⁺-Ausgangswert der Patient/innen auf die benötigte Apheresezahl untersucht. Zur besseren Übersicht werden die Patient/innen nach dem CD34⁺-Ausgangswert in vier Klassen kategorisiert (Tabelle 22). Da ein Ausgangswert bei der Aufnahme der Patientendaten nicht in den Patientenakten angegeben wurde, beträgt hier n = 176.

Tabelle 22: Kategorisierung der Patient/innen nach dem CD34⁺-Ausgangswert

Klassen	Ausgangswert CD34 ⁺ / µl Blut
1	bis 10
2	11 – 30
3	31 – 50
4	ab 51

Zunächst wurde die Verteilung der Plerixaforgruppe auf die oben beschriebenen CD34⁺-Ausgangsgruppen untersucht. Der Chi²-Test nach Pearson ergibt $p = 0,018$. Die Kreuztabelle (Tabelle 23) erläutert die Details. Schlussfolgernd besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Plerixaforgabe und dem CD34⁺-Ausgangswert.

Tabelle 23: Verteilung der Patient/innen, die zuvor Plerixafor erhalten haben, auf die CD34⁺-Ausgangsklassen

Kreuztabelle CD34⁺-Ausgangsklasse * Plerixaforgabe					
			Plerixaforgabe		Gesamt
			Ja	Nein	
CD34 ⁺ - Ausgangs- klasse	1	Anzahl	4	8	12
		% innerhalb von CD34 ⁺ -Ausgangsklasse	33,3%	66,7%	100,0%
		% innerhalb von Plerixaforgabe	18,2%	5,2%	6,8%
		% der Gesamtzahl	2,3%	4,5%	6,8%
	2	Anzahl	9	37	46
		% innerhalb von CD34 ⁺ -Ausgangsklasse	19,6%	80,4%	100,0%
		% innerhalb von Plerixaforgabe	40,9%	24,0%	26,1%
		% der Gesamtzahl	5,1%	21,0%	26,1%
	3	Anzahl	3	21	24
		% innerhalb von CD34 ⁺ -Ausgangsklasse	12,5%	87,5%	100,0%
		% innerhalb von Plerixaforgabe	13,6%	13,6%	13,6%
		% der Gesamtzahl	1,7%	11,9%	13,6%
4	Anzahl	6	88	94	
	% innerhalb von CD34 ⁺ -Ausgangsklasse	6,4%	93,6%	100,0%	
	% innerhalb von Plerixaforgabe	27,3%	57,1%	53,4%	
	% der Gesamtzahl	3,4%	50,0%	53,4%	
Gesamt	Anzahl	22	154	176	
	% innerhalb von CD34 ⁺ -Ausgangsklasse	12,5%	87,5%	100,0%	
	% innerhalb von Plerixaforgabe	100,0%	100,0%	100,0%	
	% der Gesamtzahl	12,5%	87,5%	100,0%	

Nachfolgend werden die Patient/innen mit Plerixaforgabe aus der auszuwertenden Tabelle extrahiert. Die Anzahl der untersuchten Patient/innen ändert sich nun von n = 176 auf n = 154. Die Auswertung des Einfluss des Ausgangswertes von CD34⁺ auf die Anzahl der benötigten Apheresesitzungen wird in der Kreuztabelle dargestellt (Tabelle 24).

Der Chi²-Test nach Pearson ergibt p < 0,005 und somit einen signifikanten Einfluss des Ausgangswertes von CD34⁺ auf die Anzahl der benötigten Apheresensitzungen.

Tabelle 24: Verteilung der CD34⁺-Klassen auf die benötigten Apheresenanzahl

			Kreuztabelle Apheresenanzahl * Ausgangswert CD34⁺ -Klassen			
			CD34 ⁺ -Ausgangsklassen			
			1	2	3	4
Apheresen- anzahl	1	Anzahl	1	2	7	83
		% innerhalb von Apheresenanzahl	1,1%	2,2%	7,5%	89,2%
		% innerhalb von CD34-Ausgangsklassen	12,5%	5,4%	33,3%	94,3%
		% der Gesamtzahl	0,6%	1,3%	4,5%	53,9%
	2	Anzahl	2	23	12	4
		% innerhalb von Apheresenanzahl	4,9%	56,1%	29,3%	9,8%
		% innerhalb von CD34-Ausgangsklassen	25,0%	62,2%	57,1%	4,5%
		% der Gesamtzahl	1,3%	14,9%	7,8%	2,6%
	3	Anzahl	4	8	2	1
		% innerhalb von Apheresenanzahl	26,7%	53,3%	13,3%	6,7%
		% innerhalb von CD34-Ausgangsklassen	50,0%	21,6%	9,5%	1,1%
		% der Gesamtzahl	2,6%	5,2%	1,3%	0,6%
4	Anzahl	0	3	0	0	
	% innerhalb von Apheresenanzahl	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	
	% innerhalb von CD34-Ausgangsklassen	0,0%	8,1%	0,0%	0,0%	
	% der Gesamtzahl	0,0%	1,9%	0,0%	0,0%	
5	Anzahl	1	1	0	0	
	% innerhalb von Apheresenanzahl	50,0%	50,0%	0,0%	0,0%	
	% innerhalb von CD34-Ausgangsklassen	12,5%	2,7%	0,0%	0,0%	
	% der Gesamtzahl	0,6%	0,6%	0,0%	0,0%	
7	Anzahl	1	0	0	0	
	% innerhalb von Apheresenanzahl	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%	
	% innerhalb von CD34-Ausgangsklassen	8,3%	0,0%	0,0%	0,0%	
	% der Gesamtzahl	0,6%	0,0%	0,0%	0,0%	
Ge- samt	Anzahl	12	46	24	94	
	% innerhalb von Apheresenanzahl	6,8%	26,1%	13,6%	53,4%	
	% innerhalb der CD34-Ausgangsklassen	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	
	% der Gesamtzahl	6,8%	26,1%	13,6%	53,4%	

Den Zusammenhang des CD34⁺-Ausgangswertes und der normierten Anzahl an Apheresensitzungen stellt die nächste Kreuztabelle (Tabelle 25) dar. Der Chi²-Test nach Pearson ergibt p < 0,001. Somit bestätigt sich der signifikante Zusammenhang zwischen dem CD34⁺-Ausgangswert und der Anzahl der normierten Apheresensitzungen.

Tabelle 25: Verteilung der CD34⁺-Ausgangsklassen auf die benötigte Anzahl der normierten Apheresensitzungen

			Kreuztabelle normierte Aphereseanzahl * CD34 ⁺ -Ausgangsklassen				
			CD34 ⁺ -Ausgangsklasse				
			1	2	3	4	
Normierte Anzahl an Apherese- Sitzungen	1	Anzahl	1	1	6	61	
		% innerhalb von normierten A-Sitzungen	1,4%	1,4%	8,7%	88,4%	
		% innerhalb von CD34 ⁺ -Ausgangsklasse	12,5%	2,7%	28,6%	69,3%	
			% der Gesamtzahl	0,6%	0,6%	3,9%	39,6%
	2	Anzahl	1	10	12	24	
		% innerhalb von normierten A-Sitzungen	2,1%	21,3%	25,5%	51,1%	
		% innerhalb von CD34 ⁺ -Ausgangsklasse	12,5%	27,0%	57,1%	27,3%	
			% der Gesamtzahl	0,6%	6,5%	7,8%	15,6%
	3	Anzahl	1	10	2	1	
		% innerhalb von normierten A-Sitzungen	7,1%	71,4%	14,3%	7,1%	
		% innerhalb von CD34 ⁺ -Ausgangsklasse	12,5%	27,0%	9,5%	1,1%	
			% der Gesamtzahl	0,6%	6,5%	1,3%	0,6%
4	Anzahl	0	2	1	0		
	% innerhalb von normierten A-Sitzungen	0,0%	66,7%	33,3%	0,0%		
	% innerhalb von CD34 ⁺ -Ausgangsklasse	0,0%	5,4%	4,8%	0,0%		
		% der Gesamtzahl	0,0%	1,3%	0,6%	0,0%	
5	Anzahl	1	9	0	2		
	% innerhalb von normierten A-Sitzungen	8,3%	75,0%	0,0%	16,7%		
	% innerhalb von CD34 ⁺ -Ausgangsklasse	12,5%	24,3%	0,0%	2,3%		
		% der Gesamtzahl	0,6%	5,8%	0,0%	1,3%	
6+	Anzahl	4	5	0	0		
	% innerhalb von normierten A-Sitzungen	44,4%	55,6%	0,0%	0,0%		
	% innerhalb von CD34 ⁺ -Ausgangsklasse	50,0%	13,5%	0,0%	0,0%		
		% der Gesamtzahl	2,6%	3,2%	0,0%	0,0%	
Ge- samt	Anzahl	8	37	21	88		
	% innerhalb von normierten A-Sitzungen	5,2%	24,0%	13,6%	57,1%		
	% innerhalb von CD34 ⁺ -Ausgangsklasse	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%		
		% der Gesamtzahl	5,2%	24,0%	13,6%	57,1%	

Die Graphik in Abbildung 20 veranschaulicht den oben beschriebenen Zusammenhang.

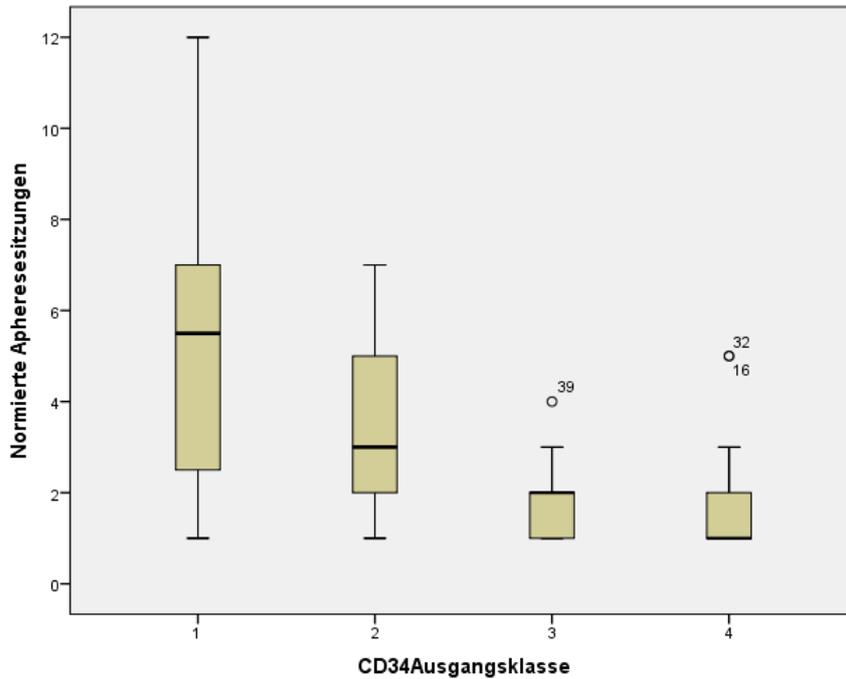


Abb. 20: CD34⁺-Ausgangsklassen dargestellt in Bezug zu dem erzielten normierten CD34⁺-Gesamtertrag [n x 10⁶ CD34⁺Zellen/kg KG]

Der detaillierte Zusammenhang zwischen der modifizierten Anzahl an Apheresensitzungen und dem exakten CD34⁺-Ausgangswert (nicht kategorisiert) wird im Punkt-/Streudiagramm (Abbildung 21) veranschaulicht. Hier lautet p (Chi²-Test nach Pearson) < 0,001 und beschreibt einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem CD34⁺-Ausgangswert und der normierten Apheresenanzahl.

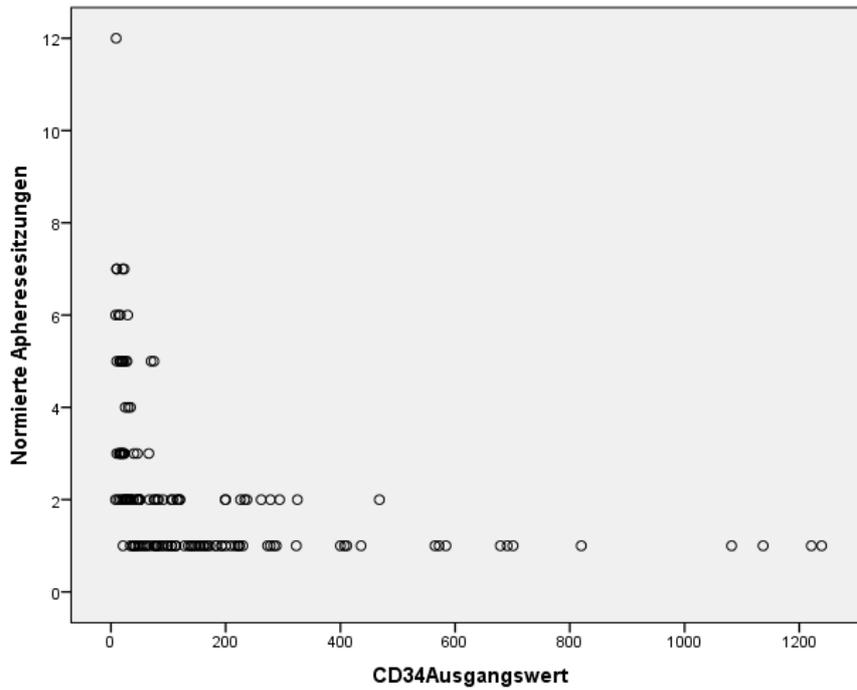


Abb. 21: CD34⁺-Ausgangswerte [CD34⁺-Zellen/μl Blut] dargestellt in Bezug auf die Anzahl der normierten Anzahl an Apheresesitzungen

Nach genauer Auswertung der Beziehung des CD34⁺-Ausgangswertes der Patient/innen zu der benötigten Anzahl an Apheresezyklen kann ein signifikanter Zusammenhang der beiden Variablen hergeleitet werden. Somit kann ein Einfluss des CD34⁺-Ausgangswertes auf die Apheresezyklen gezeigt werden.

5.4.2 Einfluss des CD34⁺-Ausgangswertes auf den CD34⁺-Ertrag

Im Anschluss soll noch der Einfluss des CD34⁺-Ausgangswertes der Patient/innen auf den durchschnittlichen CD34⁺-Ertrag überprüft werden. Der p-Wert (Chi²-Test nach Pearson) ist kleiner als 0,005. Es konnte also ein signifikanter Unterschied der CD34⁺-Ausgangswerte im Hinblick auf die durchschnittliche CD34⁺-Ausbeute hergeleitet werden, wie in der Abbildung 22 deutlich zu erkennen ist.

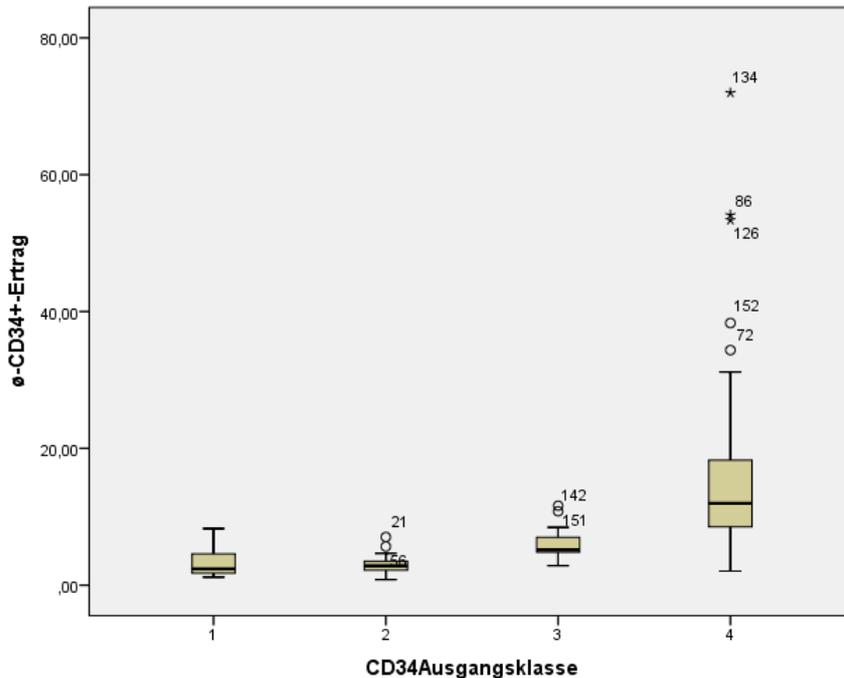


Abb. 22: CD34⁺-Ausgangsklassen dargestellt in Bezug zu dem erzielten durchschnittlichen CD34⁺-Gesamtertrag [n x 10⁶ CD34⁺Zellen/kg KG]

Betrachtet man den Zusammenhang des CD34⁺-Ausgangswertes (kategorisiert) mit dem normierten CD34⁺-Ertrag ist p (Chi²-Test nach Pearson) < 0,005. Es besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem CD34⁺-Ausgangswert und dem normierten CD34⁺-Gesamtertrag, wie die Abbildung 23 veranschaulicht.

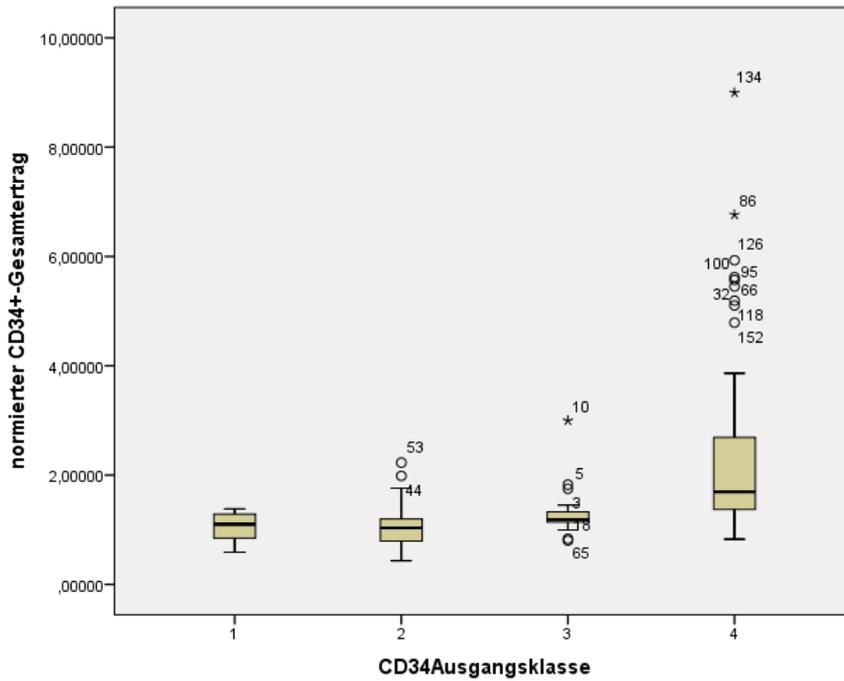


Abb. 23: Vergleich der CD34⁺-Ausgangsklassen in Bezug zu dem erzielten normierten CD34⁺-Gesamtertrag

Der detaillierte Zusammenhang zwischen dem normierten CD34⁺-Ertrag und dem exakten CD34⁺-Ausgangswert (nicht kategorisiert) wird im Punkt-/Streudiagramm (Abbildung 24) veranschaulicht. Der p-Wert ist kleiner als 0,005. Auch hier zeigt sich ein signifikanter Zusammenhang der beiden Messgrößen.

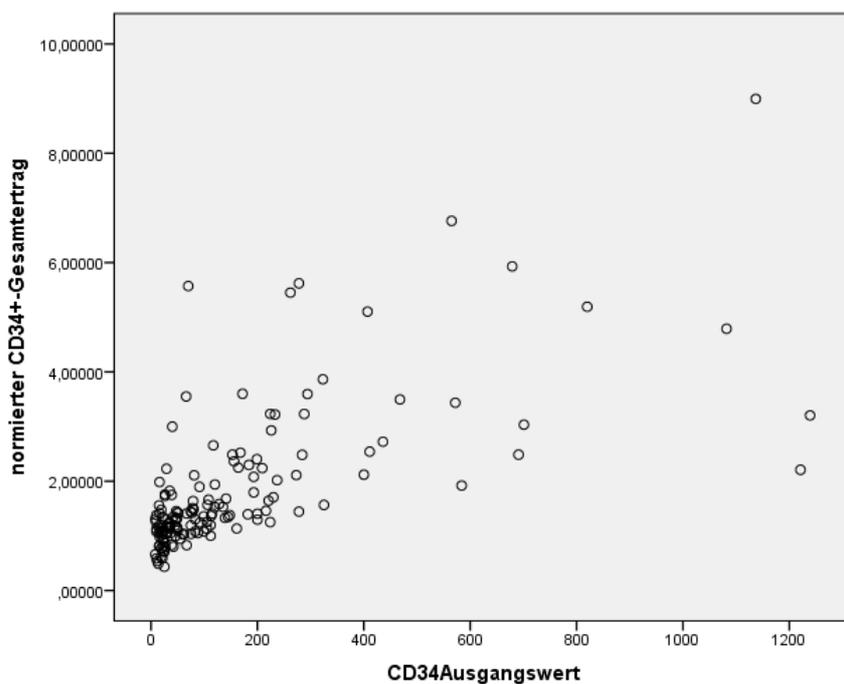


Abb. 24: CD34⁺-Ausgangswert [CD34⁺-Zellen/ μ l Blut] dargestellt in Bezug zu dem erzielten normierten CD34⁺-Gesamtertrag [$n \times 10^6$ CD34⁺Zellen/kg KG]

5.5 Formulierung eines Algorithmus zur CD34⁺-Ertragsvorhersage

Angesichts der Tatsache, dass das Patientenalter, das Geschlecht und der BMI weder in einem signifikanten Zusammenhang mit der Anzahl der benötigten Apheresesitzungen, noch mit dem Ertrag der CD34⁺-Zellen steht, kann anhand der vorliegenden Daten ein entsprechender Algorithmus nicht formuliert werden.

5.6 Vergleich der CD34⁺-Zellen bei Patient/innen vor und nach Plerixaforgabe

5.6.1 CD34⁺-Ausgangswert

Die Patient/innen der Plerixaforgruppe (n = 16) wurden zunächst konventionell mobilisiert. Da im Anschluss jedoch nicht genügend CD34⁺-Zellen in das periphere Blut ausgeschwemmt wurden, wählte man einen erneuten Mobilisationsversuch mittels Plerixafor. Ermittelt werden soll nun, ob der Ausgangswert der CD34⁺-Zellen [Anzahl/ μ l] mit Einnahme von Plerixafor statistisch signifikant erhöht ist.

In der statistischen Auswertung beträgt der jeweilige Mittelwert für den CD34⁺-Ausgangswert bei den Patient/innen bei konventioneller Mobilisierung 15,45/ μ l Blut (Standardabweichung = 9,38) und nach der Einnahme von Plerixafor 24,13/ μ l Blut (Standardabweichung = 12,89). Der Mittelwert der gepaarten Differenz beläuft sich auf 8,68/ μ l Blut (Standardabweichung = 12,95, Standardfehler des Mittelwertes 3,24). Der p-Wert (Chi²-Test nach Pearson) von 0,017 zeigt einen signifikanten Zusammenhang der beiden Messgrößen. Der CD34⁺-Ausgangswert ist demnach nach Einnahme von Plerixafor signifikant erhöht.

Die Betrachtung der beiden CD34⁺-Ausgangswerte in der Einheit [CD34⁺-Zellen/ μ l Blut] vor und nach Einnahme von Plerixafor liefert die Graphik in Abbildung 25.

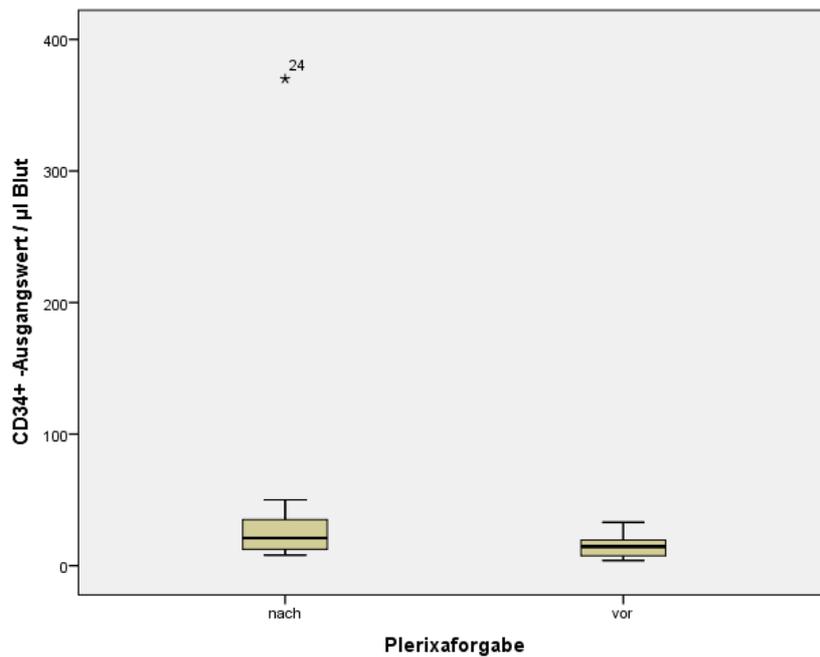


Abb. 25: Vergleich der Patient/innen vor und nach Einnahme von Plerixafor im Hinblick auf den CD34⁺-Ausgangswert [CD34⁺-Zellen/μl Blut]

5.6.2 CD34⁺- Zwischenmessung

Während der Stammzellapherese der 16 Patient/innen werden im Durchschnitt nach einem durchschnittlichen Sammelvolumen von 88,25 ml, einer durchschnittlichen Sammelzeit von 131,06 Minuten und einem durchschnittlichen Einlassvolumen von 10,14 l in der Apherese nach konventioneller Mobilisation, und nach einem durchschnittlichen Sammelvolumen von 104,68 ml, einer durchschnittlichen Sammelzeit von 137 Minuten und einem durchschnittlichen Einlassvolumen von 11,54 l in der Apherese nach Mobilisation mittels Plerixafor, eine Zwischenmessung des Ertrages an CD34⁺-Zellen vorgenommen.

In der statistischen Auswertung beträgt der Mittelwert für die CD34⁺-Zwischenmessung bei den Patient/innen bei konventioneller Mobilisierung $0,83 \times 10^6$ CD34⁺Zellen/kg KG (Standardabweichung = 0,54) und nach der Einnahme von Plerixafor $1,87 \times 10^6$ CD34⁺Zellen/kg KG (Standardabweichung = 2,41). Der Mittelwert der gepaarten Differenz belief sich auf $1,04 \times 10^6$ CD34⁺Zellen/kg KG (Standardabweichung = 1,99, Standardfehler des Mittelwertes = 0,50). Der p-Wert (Chi²-Test nach Pearson) lautete bei der 2-seitigen Betrachtung 0,54. Da jedoch die

Richtung bekannt ist und uns die einseitige Betrachtung ausreicht, folgt $p = 0,027$ und folglich sind die $CD34^+$ -Zellen in der Zwischenmessung nach Einnahme von Plerixafor signifikant erhöht (Abbildung 26).

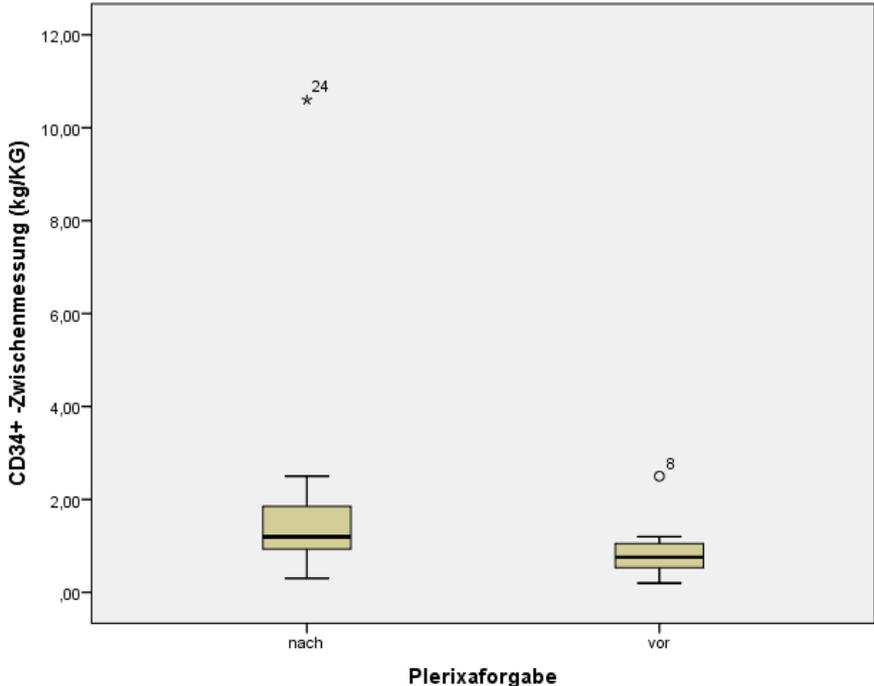


Abb. 26: Vergleich der Patient/innen vor und nach Einnahme von Plerixafor im Hinblick auf den $CD34^+$ -Wert in der Zwischenmessung [n x 10^6 $CD34^+$ Zellen/kg KG]

5.6.3 CD34⁺-Ertrag

Zum Schluss wird nun der CD34⁺-Ertrag bei den 16 Patient/innen zu den beiden Messzeitpunkten (vor und nach Einnahme von Plerixafor) betrachtet.

In der statistischen Auswertung beträgt der Mittelwert für den finalen CD34⁺-Ertrag bei den Patient/innen bei konventioneller Mobilisierung $1,79 \times 10^6$ CD34⁺Zellen/kg KG (Standardabweichung = 1,21) und nach der Einnahme von Plerixafor $4,30 \times 10^6$ CD34⁺Zellen/kg KG (Standardabweichung = 4,62). Der Mittelwert der gepaarten Differenz beläuft sich auf $2,50 \times 10^6$ CD34⁺Zellen/kg KG (Standardabweichung = 3,68, Standardfehler des Mittelwerts = 0,92). Der p-Wert (Chi2-Test nach Pearson) von 0,016 verrät, dass auch der finale Ertrag der CD34⁺-Zellen nach Einnahme von Plerixafor signifikant erhöht ist (Abbildung 27).

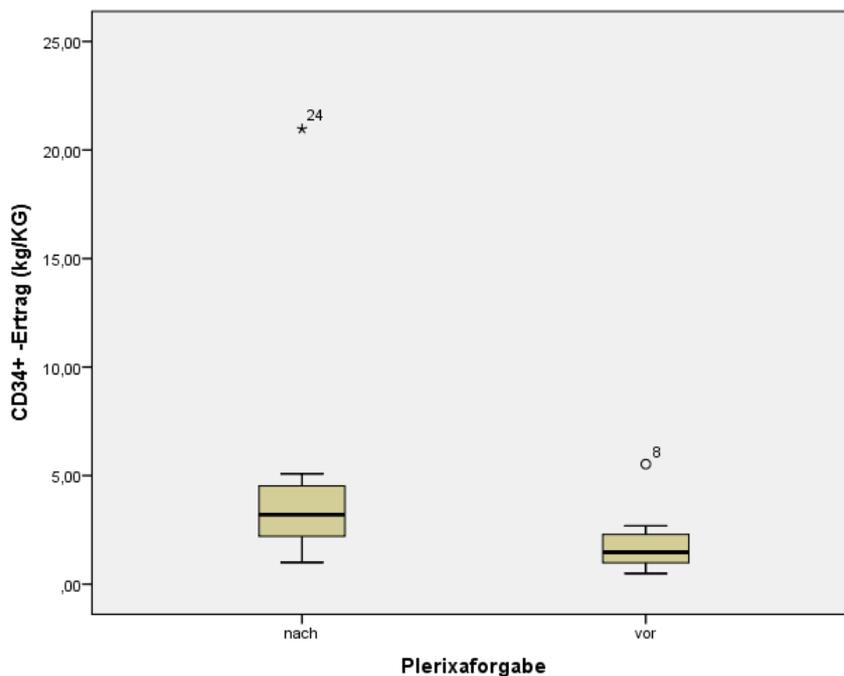


Abb. 27: Vergleich der Patient/innen vor und nach Einnahme von Plerixafor im Hinblick auf den finalen CD34⁺-Ertrag [n x 10⁶ CD34⁺Zellen/kg KG]

6. Diskussion

6.1 Einführung

Die Prognostizierung der Minimierung der erforderlichen Anzahl an autologen Stammzellapheresen war das Ziel dieser Studie. Die Inzidenz der Patient/innen, die nicht ausreichend mobilisiert werden können, beträgt 15-40% derjenigen, die sich einer autologen Stammzellspende unterziehen müssen^{95,117}.

Patientenspezifische Faktoren, wie das Geschlecht und das Alter können nicht beeinflusst werden. Andere Faktoren, wie der Body Mass Index und die quantitative Zusammensetzung des Transplantats (Ausgangswert der CD34⁺-Zellen), sind bis zu einem bestimmten Grad beeinflussbar. Wir haben für die Überprüfung eines möglichen Einflusses der genannten Faktoren die Anzahl der Apheresensitzungen und den finalen CD34⁺-Ertrag als Zielgröße gewählt. In der Literatur wurde bis jetzt jeweils nur eine dieser Zielgrößen überprüft. Bei einem signifikanten Zusammenhang der diagnoseunabhängigen Faktoren auf den Ausgang der Apherese könnten die Auswirkungen im Vorfeld berücksichtigt werden, um so die Wahl der medikamentösen Konditionierung zu optimieren. Ein vielversprechender Wirkstoff für die Mobilisierung der Stammzellen ist das Plerixafor. Ob eine signifikante Steigerung des CD34⁺-Ertrages mit dem Medikament gelingt, wurde ebenfalls überprüft. Diverse Studien haben dies bereits belegt^{37,45}.

6.2 Diskussion der Ergebnisse

Der Einfluss des Alters auf die erfolgreiche Kollektion von CD34⁺-Zellen wurde in vorherigen Studien kontrovers diskutiert. Das Alter sei der wichtigste prädiktive Faktor für die Stammzellausbeute¹¹⁶. Chabannon et al. nannten 35 Jahre als Altersschwelle für einen signifikant höheren Ertrag an Progenitorzellen²⁴. Weiter wurde über ein höheres Risiko des Mobilisierungsversagens bei Patient/innen älter als 55 Jahre berichtet³. Der gleiche Autor betonte jedoch, dass das Alter alleine nicht als prädiktiver Faktor gewertet werden darf. Basak et al. fanden heraus, dass ein Alter > 65 Jahre einen negativen Einfluss auf die Stammzellkollektion hat⁹. Andere berichteten von einem geringen signifikanten Einfluss des Alters auf den Stammzellertrag¹³⁰ bis hin zu keinem Einfluss^{2,43}. Die Anzahl der Apheresensitzungen, um die geforderten CD34⁺-Zellen zu sammeln, war nicht altersabhängig¹¹⁹. Bei den in dieser Studie untersuchten Patient/innen (n = 177) wurde auch das Alter als

möglicher Einflussfaktor auf die Anzahl der Apherese untersucht. Es wurde eine anforderungsnormierte Auswertung durchgeführt. Die Anzahl der Apherese-sitzungen wurde dafür in Bezug zu der geforderten Anzahl an CD34⁺-Zellen gesetzt. In diesem Fall lieferte der Chi²-Test nach Pearson keinen signifikanten Zusammenhang. Der Einfluss des Alters der Patient/innen auf den durchschnittlichen CD34⁺-Ertrag konnte ebenfalls nicht nachgewiesen werden. Der CD34⁺-Ertrag wurde daraufhin anforderungsnormiert ausgewertet und in Bezug zu der geforderten CD34⁺-Anzahl gesetzt. Es konnte kein signifikanter Zusammenhang dargestellt werden. Folglich konnte in unserer Studie kein signifikanter Einfluss des Alters auf die Anzahl der benötigten Apherese-sitzungen oder den CD34⁺-Ertrag gefunden werden. Wie die Uneinigkeit der Studien bereits antizipierte, sollte das Alter nicht als prädiktiver Faktor für eine erfolgreiche Apherese gewertet werden.

Beim Einfluss des Geschlechts auf eine erfolgreiche Apherese konnte in der Literatur ebenfalls keine Einigkeit erzielt werden. Es fanden sich viele Angaben, dass weibliche Spenderinnen eine geringere Ausbeute an CD34⁺-Zellen erzielten^{36, 130} und schwieriger zu mobilisieren seien als männliche Patienten²⁷. Andere behaupteten, dass Männer eine geringere Ausbeute an CD34⁺-Zellen erzielten²⁴ und Frauen eine erfolgreichere CD34⁺-Ausbeute erfuhren⁹. Weitere Studien fanden keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Geschlecht und Ausbeute an CD34⁺-Zellen^{2,30,81,139}. In unserer Studie wurde bei den Patient/innen (n = 177) ebenfalls geprüft, ob das Geschlecht im signifikanten Zusammenhang mit der Anzahl der benötigten Apheresezyklen steht. Die reine Aphereseanzahl stand in keinem signifikanten Zusammenhang mit dem Geschlecht der Patient/innen. Daraufhin wurde die Anzahl der Apherese-sitzungen in Bezug zu der geforderten Anzahl an CD34⁺-Zellen gesetzt, um eine anforderungsnormierte Auswertung zu erhalten. Diese standen in keinem signifikanten Zusammenhang zu dem Geschlecht. Bei der Überprüfung des Geschlechtseinflusses auf den durchschnittlichen CD34⁺-Ertrag und den normierten, also in Beziehung zu der angeforderten CD34⁺-Zellzahl gesetzten CD34⁺-Ertrag, konnten keine signifikanten Zusammenhänge beobachtet werden. So schließen wir uns der Mehrheit der Literatur an und stellen fest, dass das Geschlecht als prädiktiver Faktor für eine erfolgreiche Apherese ausscheidet.

Als nächster möglicher prädiktiver Faktor für eine erfolgreiche Apherese wurde der BMI der Patient/innen ausgewertet. Es wurde zuvor keine signifikante Korrelation zur

CD34⁺-Ausbeute beschrieben⁵⁰. Dieses Patientenmerkmal wurde allerdings im Zusammenhang mit der Vorhersage eines Aphereseerfolges seltener untersucht. Das reine Gewicht der Patient/innen stand in negativem Zusammenhang mit der CD34⁺-Ausbeute². Neue Studien beobachteten keinen signifikanten Einfluss des reinen Gewichts auf den Stammzellertrag¹³⁹. Das ideale Gewicht könnte aber einen positiven Einfluss auf die CD34⁺-Ausbeute haben⁸⁷. Bei gesunden allogenen Stammzellspendern stand ein niedriger BMI in signifikantem Zusammenhang mit einem höheren CD34⁺-Ertrag^{116,141}. In unserer Studie wurden bei den Patient/innen (n = 177) kein signifikanter Zusammenhang mit der Anzahl der benötigten reinen Apheresezyklen gefunden und der anforderungsnormierten Anzahl der Apheresensitzungen. Bei der Überprüfung des BMI auf den durchschnittlichen CD34⁺-Ertrag und den normierten CD34⁺-Ertrag konnten auch keine signifikanten Zusammenhänge benannt werden. Folglich lässt sich der BMI nicht als prädiktiver Faktor einer erfolgreichen Apherese nutzen. Allerdings wurde der BMI und ein ideales Gewicht in signifikanten Zusammenhang mit schnellerem und besserem Engraftment nach der Stammzellspende gebracht^{82,87}. Somit sollte seitens der Patient/innen der ideale BMI angestrebt werden.

Als letzter potenzieller prädiktiver Faktor wurde in dieser Studie der CD34⁺-Ausgangswert untersucht. Laut vorherigen Untersuchungen erlaubt dieser Wert eine signifikante Vorhersagen hinsichtlich der benötigten Aphereseanzahl und dem finalen CD34⁺-Ertrag^{46,55,140}. Bereits 1994 stellten Haas et al. fest, dass der CD34⁺-Ausgangswert bei Lymphompatienten und Lymphompatientinnen mit dem finalen CD34⁺-Ertrag korrelierte⁵⁷. Bei Kindern lag der Schwellenwert bei 10 Zellen/µl Blut, um in einer einzigen Apheresesitzung ausreichend CD34⁺-Zellen zu ernten⁷³. In anderen Studie konnten erwachsene Patient/innen erfolgreich apheresiert werden, die einen Ausgangswert > 20 Zellen/µl hatten^{5,40}. Patient/innen mit einer geringen Anzahl an Zellen/µl Blut werden als „Mobilisierungsversager“ bezeichnet^{88,94,28}. Unsere Studie reiht sich in die vorherigen Untersuchungen ein. Zunächst wurden die Patient/innen, die zuvor das Medikament Plerixafor erhalten haben, extrahiert. Grund dafür ist die nachweislich effektivere Mobilisierung der CD34⁺-Zellen und folglich ein höherer Ausgangswert. Der Einfluss des Ausgangswertes auf den CD34⁺-Ertrag sollte jedoch unabhängig von der Mobilisierung analysiert werden. Die Anzahl der Patient/innen betrug n = 154. Die reine Apheresenanzahl und die Anzahl der anforderungsnormierten Apheresensitzungen standen in einem signifikanten

Zusammenhang mit dem CD34⁺-Ausgangswert der Patient/innen. Der durchschnittliche CD34⁺-Ertrag und der normierten CD34⁺-Ertrag standen im signifikanten Zusammenhang zum CD34⁺-Ausgangswert. Somit kann der CD34⁺-Ausgangswert als prädiktiver Faktor für eine erfolgreiche Apherese gewertet werden.

Die gesteigerte Effektivität des Wirkstoffs Plerixafor wurde anhand eines Vergleichs von Patient/innen demonstriert, bei denen zunächst eine konventionelle Mobilisierung (Chemotherapie + G-CSF) misslang und im Anschluss Plerixafor verabreicht wurde. Der T-Test für gepaarte Stichproben ergab bei dem CD34⁺-Ausgangswert, bei der CD34⁺-Zwischenmessung und beim CD34⁺-Ertrag nach Mobilisation mit Plerixafor signifikant höhere Werte als zuvor nach der konventionellen Mobilisierung. So konnte nach erfolgreicher Apherese die Therapie mit anschließender Stammzelltransplantation durchgeführt werden. Die Wirksamkeit des Medikaments zeigten diPersio et al. in einer randomisierten doppelblinden Phase-III-Studie. Plerixafor ermöglichte in Kombination mit G-CSF bei 298 NHL-Patient/innen eine signifikant effektivere Mobilisierung der CD34⁺-Zellen als das Placebo mit G-CSF. Das Ertragsziel an CD34⁺-Zellen ($\geq 5 \times 10^6$ CD34⁺Zellen/kg KG) wurde bei 59% der Patienten der Plerixafor-Gruppe und 20% der Patienten der Placebo-Gruppe erreicht³⁴. Ähnliche Ergebnisse lieferten Stiff et al.. In deren Studie konnten bei 40% der Patient/innen mit NHL und MM, die zuvor als Mobilisierungsversager galten, das Ziel von $> 2 \times 10^6$ CD34⁺Zellen/kg KG gesammelt werden¹¹⁴. Die Konsequenz dieser Studien war die Zulassung von Plerixafor in Kombination mit G-CSF in der europäischen Union. In einer aktuellen Studie von Abhyankar et al. (2011) filterten die Forscher mit einem eigenen Risikoalgorithmus Mobilisierungsversager heraus. Nach dem 1. und 4. Tag der Gabe von G-CSF wurde anhand des CD34⁺-Ausgangswertes die Mobilisierbarkeit und somit die Notwendigkeit des Einsatzes von Plerixafor bestimmt. Nur 35% der Patient/innen brauchten Plerixafor. Bei diesen Mobilisationsversagern konnte die Anzahl einer Remobilisierung dann aber von 19 auf 5% reduziert werden. So konnten die Kosten während der Apheresen reduziert werden, da weniger Remobilisationen nötig waren, die Apheresesitzungen reduziert wurden und nicht alle Patienten mit Plerixafor mobilisiert werden mussten.¹

6.3 Perspektive

In der Übersicht der Ergebnisse unserer Studie lassen sich folgende Thesen formulieren:

- Das Geschlecht der Patient/innen hat keinen signifikanten Einfluss auf den Aphereseerfolg
- Das Alter der Patient/innen hat keinen signifikanten Einfluss auf den Aphereseerfolg
- Der BMI der Patient/innen hat keinen signifikanten Einfluss auf den Aphereseerfolg
- Der CD34⁺-Ausgangswert der Patient/innen hat einen signifikanten Einfluß auf den Aphereseerfolg

Der CD34⁺-Ausgangswert ist nach unseren Ergebnissen der einzige prädiktive Faktor, anhand dessen man die Anzahl der benötigten Apheresen und den Erfolg der CD34⁺-Ausbeute vorhersagen kann. Die bereits im Vorfeld kontrovers diskutierten Faktoren Patientenalter, Patientengeschlecht und der BMI können keine signifikante Vorhersage hinsichtlich eines Mobilisierungsversagens machen. Liegt ein geringer CD34⁺-Ausgangswert zu Grunde, sollte die medikamentöse Mobilisierung der Patient/innen modifiziert werden. Nach Durchsicht der aktuellen Literatur lassen sich mit Plerixafor 63 – 75% der Patient/innen erfolgreich mobilisieren^{8,20,39,63,137}. Die Gabe von Plerixafor muss nicht lange im Vorfeld geplant werden, da die biologische Wirkung rasch eintritt. Der peak der CD34⁺-Zellmobilisation ist 10-12 Stunden nach Injektion erreicht²⁸. Es besteht also die Möglichkeit, bei schlecht mobilisierbaren Patient/innen Plerixafor kurzfristig einzusetzen. Wegen der höheren Kosten im Vergleich zu anderen Medikamenten wurde die Gabe von Plerixafor bisher eng kontrolliert. Eine Kostenanalyse von Beyer et al. beschrieb Kosten zwischen 9 987 Dollar – 26 263 Dollar pro Patient für die Evaluation, die Mobilisierung, die Apheresen und die Kryopreservation¹⁵. Die große Variation der Kosten wurde durch die unterschiedlich benötigten Apheresezyklen bestimmt. Liegt nun ein geringer CD34⁺-Ausgangswert vor, könnte man mit dem gezielten Einsatz von Plerixafor wirtschaftlicher haushalten. Da jedoch auch Plerixafor nicht bei allen Patient/innen zu einer erfolgreichen Kollektion von CD34⁺-Zellen führt, wird weiter an der Medikation

zur Stammzellmobilisierung geforscht. Vor allem die Wirkung der Inhibition der CXCR4/SDF-1 α -Bindung wird mit alternativen CXCR4-Antagonisten ergründet, wie z.B. mit POL6326 und BTK140 in einer Phase-I-Studie bei MM-Patient/innen. Auch die Wirkung von Natalizumab und anderer α 4-Integrin-Hemmer wird bei Plerixafor-Versagern untersucht ¹⁰.

In naher Zukunft gelingt hoffentlich durch den prädiktiven CD34⁺-Ausgangswert eine zielgerichtete Mobilisierung der CD34⁺-Zellen und somit eine erfolgreiche Stammzelltransplantation bei allen Patient/innen mit einer Minimierung der Apheresezyklen.

7. Literaturverzeichnis

- 1.) Abhyankar S, DeJarnette S, Aljitawi O et al. A risk-based approach to optimize autologous hematopoietic stem cell (HSC) collection with the use of plerixafor. *Bone Marrow Transplant*, 2012, 47: 483-487.
- 2.) Ameen RM, Alshemmari SH, Alqallaf D. Factors associated with successful mobilization of progenitor hematopoietic stem cells among patients with lymphoid malignancies. *Clin Lymphoma Myeloma*, 2008; 8: 106-110.
- 3.) Anderlini P, Przepiorka D, Seong C et al. Factors affecting mobilization of CD34⁺-cells in normal donors treated with filgrastim. *Transfusion*, 1997; 37: 507-512.
- 4.) Andrews RG, Singer JW, Bernstein ID. Monoclonal antibody 12-8 recognizes a 115-kd molecule present on both unipotent and multipotent hematopoietic colony-forming cells and their precursors. *Blood*, 1986; 67: 842-845.
- 5.) Armitage S, Hargreaves R, Samson D et al. CD34 counts to predict the adequate collection of peripheral blood progenitor cells. *Bone Marrow Transplantation*, 1997; 20: 587-591.
- 6.) Baldomero H, Gratwohl M, Gratwohl A et al. European Group for Blood and Marrow Transplantation EBMT. The EBMT activity survey 2009: trends over the past 5 years. *Bone Marrow Transplant*, 2011; 46: 485-501.
- 7.) Barnes DW, Loutit JF. Effects of Irradiation and Antigenic Stimulation on Circulating Haemopoietic Stem Cells of the Mouse. *Nature*, 1967; 213: 1142-1143.
- 8.) Basak GW, Knopinska-Posluszny W, Matuszak M et al. Hematopoietic stem cell mobilization with the reversible CXCR4 receptor inhibitor Plerixafor (AMD3100)- Polish compassionate use experience. *Ann Hematol*, 2011; 90: 557-568.
- 9.) Basak GW, Jaksic O, Koristek Z et al. Identification of prognostic factors for plerixafor-based hematopoietic cell mobilization. *American Journal of Hematology*, 2011; 86: 550-553.
- 10.) Basara N Mobilisierung der Stammzellen. *Onkologisch*, 2012; 1: 14.
- 11.) Bearman SI. The syndrome of hepatic veno-occlusive disease after bone marrow transplantation. *Blood*, 1995; 85: 3005 - 3020.
- 12.) Bensinger WI, Longin K, Appelbaum F et al. Peripheral blood stem cells (PBSCs) collected after recombinant granulocyte colony-stimulating factor (rhG-CSF): An analysis of factors correlating with the tempo of engraftment after transplantation. *Br J Haematol*, 1994; 87: 825-831.
- 13.) Bensinger W, Appelbaum F, Rowley S et al. Factors that influence collection and engraftment of autologous peripheral-blood stem cells. *J Clin Oncol*, 1995; 13: 2547-2555.
- 14.) Berenson RJ, Andrews RG, Bensinger WI et al. Antigen CD34⁺ marrow cells engraft lethally irradiated baboons. *J Clin Invest*, 1988; 81: 951-955.
- 15.) Beyer J, Schwella N, Zingsem J et al. Hematopoietic rescue after high-dose chemotherapy using autologous peripheral-blood progenitor cells or bone marrow: A randomized comparison. *J Clin Oncol*, 1995; 13: 1328-1335.

- 16.) Bishop MR, Anderson JR, Jackson JD et al. High-dose therapy and peripheral blood progenitor cell transplantation: effects of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on the autograft. *Blood*, 1994; 83: 610-616.
- 17.) Blystad AK, Delabie J, Kvaloy S et al. Infused CD34 cell dose, but not tumor cell content of peripheral blood progenitor cell grafts, predicts clinical outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma and follicular lymphoma grade 3 treated with high dose therapy. *Br J Haematol*, 2004; 125: 605 - 612.
- 18.) Bodey GP Infection in cancer patients. A continuing association (Review). *Am J Med*, 1986; 81: 11-26.
- 19.) Broxmeyer HE, Orschell CM, Clapp DW et al. Rapid mobilization of murine and human hematopoietic stem and progenitor cells with AMD3100, a CXCR4 antagonist. *J Exp Med*, 2005; 201: 1307-1318.
- 20.) Calandra G, McCarty J, McGuirk J et al. AMD3100 plus G-CSF can successfully mobilize CD34+ cells from non-Hodgkin's lymphoma, Hodgkin's disease and multiple myeloma patients previously failing mobilization with chemotherapy and/or cytokine: compassionate use data. *Bone Marrow Transplantation*, 2008; 41: 331-338.
- 21.) Cashen A, Lopez S, Gao F et al. A phase II study of plerixafor (AMD3100) plus G-CSF for autologous hematopoietic progenitor cell mobilization in patients with Hodgkin lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2008; 14: 1253-1261.
- 22.) Cavins JA, Scheer SC, Thomas ED et al. The Recovery of Lethally Irradiated Dogs Given Infusion of Autologous Leukocytes Preserved an -80 C. *Blood*, 1964; 23: 38-42.
- 23.) Gratwohl A, Baldomero H, Aljurf M et al. Hematopoietic stem cell transplantation: a global perspective. *JAMA*, 2010; 303:1617-1624.
- 24.) Chabannon C, LeCoroller AG, Faucher C et al. Patient condition affects the collection of peripheral blood progenitors after priming with recombinant granulocyte colony-stimulating factor. *J Hematother*, 1995; 4: 171 – 179.
- 25.) Chao NJ, Schriber JR, Grimes K et al. Granulocyte colony-stimulating factor „mobilized“ peripheral blood progenitor cells accelerate granulocyte and platelet recovery after high-dose chemotherapy. *Blood*, 1993; 81: 2031 – 2035.
- 26.) Civin CI, Strauss LC, Brovall C et al. Antigenic analysis of hematopoiesis III. A hematopoietic progenitor cell surface antigen defined by a monoclonal antibody raised against KG-1a cells. *J Immunol*, 1984; 133: 157-165.
- 27.) Cottler-Fox M, Lapidot T Mobilizing the older patient with myeloma. *Blood Rev*, 2006; 20: 43-50.
- 28.) D'Addio A, Curti A, Worel N et al. The addition of plerixafor is safe and allows adequate PBSC collection in multiple myeloma and lymphoma patients poor mobilizers after chemotherapy and G-CSF. *Bone Marrow Transplant*, 2011; 46: 356-363.
- 29.) DeClercq E. The AMD3100 story: the path to discovery of a stem cell mobilizer (Mozobil). *Biochem Pharmacol*, 2009; 77: 1655-1664.

- 30.) de la Rubia J, Arbona C, de Arriba F et al. Analysis of factors associated with low peripheral blood progenitor cell collection in normal donors. *Transfusion*, 2002; 42: 49.
- 31.) de la Rubia J, Sanz MA. Autologous peripheral blood stem cell transplantation for acute leukaemias. *Res Clin Haematol*, 1999; 12: 139 – 150.
- 32.) Demirer T, Buckner CD, Gooley T et al. Factors influencing collection of peripheral blood stem cells in patients with multiple myeloma. *Bone Marrow Transplantation*, 1996; 17: 937-941.
- 33.) Demirer T, Ilhan O, Ayli M et al. Monitoring of peripheral blood CD34+ cell counts on the first day of apheresis is highly predictive for efficient CD34+ cell yield. *Ther Apher*, 2002; 6: 384-389.
- 34.) DiPersio JF, Micallef IN, Stiff PJ et al. 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*, 2009; 27: 4767-4773.
- 35.) Donahue RE, Jin P, Bonifacino AC et al. Plerixafor (AMD3100) and granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) mobilize different CD34+ cell population based on global gene and microRNA expression signatures. *Blood*, 2009; 114: 2530-2541.
- 36.) Donmez A, Arik B, Tombuloglu M et al. Risk factors for adverse events during collection of peripheral blood stem cells. *Transfus Apher Sci*, 2011; 45: 13-16.
- 37.) Douglas KW, Parker AN, Hayden PJ et al. Plerixafor for PBSC mobilisation in myeloma patients with advanced renal failure: safety and efficacy data in a series of 21 patients from Europe and the USA. *Bone Marrow Transplant*, 2012; 47: 18-23.
- 38.) Dreger P, Klöss M, Petersen B et al. Autologous progenitor cell transplantation: Prior exposure to stem cell-toxic drugs determines yield and engraftment of peripheral blood progenitor cell but not of bone marrow grafts. *Blood*, 1995; 86: 3970-3978.
- 39.) Duarte RF, Shaw BE, Marin P et al. Plerixafor plus granulocyte CSF can mobilize hematopoietic stem cells from multiple myeloma and lymphoma patients failing previous mobilization attempts: EU compassionate use data. *Bone Marrow Transplant*, 2011; 46: 52-58.
- 40.) Elliott C, Samson DM, Armitage S et al. 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. *Journal of Clinical Oncology*, 1996; 14: 970-973.
- 41.) English D, Klingemann HG The foundation of cellular therapy: Barnes and Loutit, 1957. *J Hematother Stem Cell Res*, 2001; 10: 323-324.
- 42.) Ergene Ü, Cagircan S, Pehlivan M et al. Factors influencing engraftment in autologous peripheral hematopoietic stem cell transplantation (PBSCT). *Transfus Apher Sci*, 2007; 36: 23-29.

- 43.) Ferrara F, Viola A, Copia C et al. Age has no influence on mobilization of peripheral blood stem cells in acute myeloid leukemia. *Hematol Oncol*, 2007; 25: 84-89.
- 44.) Fina L, Molgaard HV, Robertson D et al. Expression of the CD34 gene in vascular endothelial cells. *Blood*, 1990; 75: 2417-2426.
- 45.) Flomenberg N, Devine SM, Dpersio JF et al. The use of AMD3100 plus G-CSF for autologous hematopoietic progenitor cell mobilization is superior to G-CSF alone. *Blood*, 2005; 106: 1867-1874.
- 46.) Fontao-Wendel R, Lazar A, Melges S et al. The absolute number of circulating CD34+ cells as the best predictor of peripheral hematopoietic stem cell yield. *J Hematother*, 1999; 8: 255-262.
- 47.) Froberg MK, Garg UC, Stroncek DF et al. Changes in serum osteocalcin and bone-specific alkaline phosphatase are associated with bone pain in donors receiving granulocyte-colony-stimulating factor for peripheral blood stem and progenitor cell collection. *Transfusion*, 1999; 39: 410-414.
- 48.) Flomberg N, Devine SM, Dpersio JF et al. The use of AMD3100 plus G-CSF for autologous hemopoietic progenitor cell mobilization is suoerior to G-CSF alone. *Blood*, 2005; 106: 1876-1874.
- 49.) Frühauf S, Seeger T, Buss EC et al. Ausreichende Stammzellmobilisierung peripherer Blutstammzellen durch einmalige Gabe von pegyliertem Granulozyten-Kolonie-stimulierendem Faktor (Pegfilgrastim) bei Patienten mit Multiplem Myelom. *American Society of Hematology*, 2007; 39: 743-750.
- 50.) Gambell P, Herbert K, Dickinson M et al. Peripheral Blood CD34+ Cell enumeration as a predictor of apheresis yield: an analysis of more than 1000 collections. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2012; 18: 763-772.
- 51.) Gertz MA, Kumar SK, Lacy MQ et al. Comparison of high-dose CY and growth factor with growth factor alone for mobilization of stem cells for transplantation in patients with multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant*, 2009; 43: 619-625.
- 52.) Gianni AM, Bregni M, Tarella C et al. Granulozyte-macrophage colony-stimulating factor to harvest circulating haemopoietic stem cells for autotransplantation. *Lancet*, 1989; 2: 580-585.
- 53.) Gianni AM, Bregni M, Siena S et al. Recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor reduces hematologic toxicity and widens clinical applicability of high-dose cyclophosphamide treatment in breast cancer and non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.*, 1990; 5: 768-778.
- 54.) Gordon MY, Clarke D, Atkinson J et al. Hemopoietic progenitor cell binding to the stromal microenvironment in vitro. *Experimental Hematology*, 1990; 18: 837-842.
- 55.) Gutensohn K, Magens M, Kuehnl P et al. Increasing the economic efficacy of peripheral blood progenitor cell collections by monitoring peripheral blood CD34+ concentrations. *Transfusion*, 2010; 50: 656-662.

- 56.) Haas R, Ho AD, Bredthauer U et al. Successful autologous transplantation of blood stem cells mobilized with recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Exp Hematol*, 1990; 18: 94-98.
- 57.) Haas R, Möhle R, Frühauf S et al. Patient characteristics associated with successful mobilizing and autografting of peripheral blood progenitor cells in malignant lymphoma. *Blood*, 1994; 83: 3787-3794.
- 58.) Haas R, Kronewett R. Fragen und Antworten zur hämatopoetischen Stammzelle. Deutscher Ärzteverlag, Köln 2005: 12–15.
- 59.) Hartmann O, Galle Le Corroller A, Blaise D et al. Peripheral blood stem cell and bone marrow transplantation for solid tumors and lymphomas: Hematologic recovery and costs. *Ann Intern Med*, 1997; 126: 600-607.
- 60.) Hendrix CW, Flexner C, MacFarland RT et al. Pharmacokinetics and safety of AMD-3100, a novel antagonist of the CXCR-4 chemokine receptor, in human volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*, 2000; 44: 1667-16673.
- 61.) Hill CP, Osslund TD, Eisenberg D. The structure of granulocyte-colony-stimulating factor and its relationship to other growth factors. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1993; 90: 5167-71.
- 62.) Hohaus S, Goldschmidt H, Ehrhardt R et al. Successful autografting following myeloablative conditioning therapy with blood stem cells mobilized by chemotherapy plus rhG-CSF. *Exp Hematol*, 1993; 21: 508 – 512.
- 63.) Hübel K, Fresen MM, Salwender H et al. Plerixafor with and without chemotherapy in poor mobilizers: results from German compassionate use program. *Bone Marrow Transplant*, 2011; 46: 1045-1052.
- 64.) Jones AL The IBM blood cell separator and blood cell processor: A personal perspective. *J Clin Apheresis*, 1988; 4: 171- 182.
- 65.) Kotasek D, Shepherd KM, Sage RE et al. Factors affecting blood stem cell collection following high dose cyclophosphamide mobilization in lymphoma, myeloma and solid tumors. *Bone Marrow Transplant*, 1992; 9: 11-17.
- 66.) Kubota N, Orita T, Hattori K et al. Structural characterization of natural and recombinant human granulocyte colony-stimulating factors. *Journal of Biochemistry*, 1990; 107: 486-492.
- 67.) Kröger MN Optimierung der Mobilisierung von hämatopoetischen Progenitorzellen mit G-CSF bei Patienten mit hämatologischen oder soliden Neoplasien. *Shaker Verlag*, Herzogenrath 2001: 18-23.
- 68.) Kessans MR, Gatesman ML, Kockler DR. Plerixafor: a peripheral blood stem cell mobilizer. *Pharmacotherapy*, 2010; 30: 485-492.
- 69.) Kotasek D, Shepherd KM, Sage RE et al. Factors affecting blood stem cell collection following high dose cyclophosphamide mobilization in lymphoma, myeloma and solid tumors. *Bone Marrow Transplant*, 1992; 9: 11-17.

- 70.) Lapidot T, Kollet O. The essential roles of the chemokine SDF-1 and its receptor CXCR4 in human stem cell homing and repopulation of transplanted immune-deficient NOD/SCID and NOD/SCID/B2m(null) mice. *Leukemia*, 2002; 16: 1992-2003.
- 71.) Laporte JP, Gorin NC, Feuchtenbaum J et al. Relapse after autografting with peripheral blood stem cells. *Lancet*, 1987; 2: 1393.
- 72.) Lee J, Lee MH, Park KW et al. Influential factors for the collection of peripheral blood stem cells and engraftment in acute myeloid leukemia patients in first complete remission. *Int J Hematol*, 2005; 81: 258-263.
- 73.) Leibundgut K, von Rohr A, Brühlhart K et al. The number of circulating CD34+ blood cells predicts the colony-forming capacity of leukapheresis products in children. *Bone Marrow Transplant*, 1995; 15: 25-31.
- 74.) Levin RH, Whang J, Tijo JH et al. Persistent mitosis of transfused homologous leukocytes in children receiving antileukemia therapy. *Science*, 1963; 142: 1305-1307.
- 75.) Liles WC, Broxmeyer HE, Rodger E et al. Mobilization of hematopoietic progenitor cells in healthy volunteers by AMD3100, a CXCR4 antagonist. *Blood*, 2003; 102: 2728-2730.
- 76.) Limat S, Woronoff-Lemsi MC, Milpied N et al. Effect of cell determinant (CD)34+ cell dose on the cost and consequences of peripheral blood stem cell transplantation for non-Hodgkin's lymphoma patients in front-line therapy. *Eur J Cancer*, 2000; 36: 2360 – 2367.
- 77.) Link H, Kolb HJ, Ebell W et al. Transplantation of hematopoietic stem cells II: Indications for transplantation of hematopoietic stem cells after myeloablative therapy. *Med Klein*, 1997; 92: 534-554.
- 78.) Link DC Mechanism of granulocyte colony-stimulating factor-induced hematopoietic progenitor-cell mobilization. *Semin Hematol*, 2000; 37: 25-32.
- 79.) Linker CA. Autologous stem cell transplantation for acute myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant*, 2003; 31: 731 -738.
- 80.) Loetscher M, Geiser T, O'Reilly T et al. Cloning of a human seven-transmembrane domain receptor, LESTER, that is highly expressed in leukocytes. *J Biol Chem*, 1994; 269: 232-237.
- 81.) Lysak D, Kozta V, Jindra P. Factors affecting PBSC mobilization and collection in healthy donors. *Transfu Apher Sci*, 2004; 33: 275-283.
- 82.) Maclean P, Parker A, McQuaker I et al. Ideal body weight correlates better with engraftment after PBSC autograft than actual body weight, but is underestimated in myeloma patients, possibly due to disease-related height loss. *Bone Marrow Transplant*, 2007; 40: 665-669.
- 83.) McCredie KB, Hersh EM, Freireich EJ. Cells capable of colony formation in the peripheral blood of man. *Science*, 1971; 171: 293-294.

- 84.) McDonald GB, Hinds MS, Fisher LD et al. Veno-occlusive disease of the liver and multiorgan failure after bone marrow transplantation: a cohort study of 355 patients. *Ann. Intern. Med.*, 1993; 118: 255-267.
- 85.) McLeod BC, Price TH, Drew MJ. Apheresis: Principles and Practice, 1. Auflage, MD: AABB (American Association of Blood Banks) Press 1997; Bethesda, Maryland, USA: 1-40, 85-106, 465-470.
- 86.) Mehta J, Powles R, Singhal S et al. Peripheral blood stem cell transplantation may result in increased relapse of acute myeloid leukaemia due to reinfusion of a higher number of malignant cells. *Bone Marrow Transplant.*, 1995; 15: 652-653.
- 87.) Mi Y, Oyama Y, Monreal J et al. Ideal or actual body weight to calculate CD34+ cell doses for autologous hematopoietic stem cell transplantation? *Bone Marrow Transplant*, 2003; 31: 861-864.
- 88.) Morris CL, Siegel E, Barlogie B et al. 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*, 2003; 120: 413-423.
- 89.) Moskowitz CH, Glassman JR, Wuest D et al. Factors affecting mobilization of peripheral blood progenitor cells in patients with lymphoma. *Clin Cancer Res*, 1998; 4: 311-316.
- 90.) Nakamura R, Auayporn N, Smith DD et al. Impact of graft cell dose on transplant outcomes following unrelated donor allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: higher CD34⁺ cell doses are associated with decrease relapse rates. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2008; 14: 449-457.
- 91.) Nielson OS, Judson I, van Hoesel Q et al. Effect of high-dose ifosfamide in advanced soft tissue sarcomas. A multicentre phase II study of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *European Journal of Cancer*, 2000; 36: 61-67.
- 92.) Ogawa M Differentiation and proliferation of hematopoietic stem cells. *Blood*, 1993; 81: 2844-2853.
- 93.) Osawa M, Nakamura K, Nishi N et al. In vivo selfrenewal of c-Kit +Sca-1+ Lin(low/-) hemopoietic stem cells. *J Immunol*, 1996; 156: 3207-3214.
- 94.) Perea G, Sureda A, Martino R et al. Predictive factors for a successful mobilization of peripheral blood CD34⁺ cells in multiple myeloma. *Ann Hematol*, 2001; 80: 592-597.
- 95.) Perry AR, Watts MJ, Peniket AJ et al. Progenitor cells yields are frequently poor in patients with histologically indolent lymphomas especially when mobilized within 6 months of previous chemotherapy. *Bone Marrow Transplant*, 1998; 21: 1201-1205.
- 96.) Pettengell R, Testa NG, Swindell R et al. Transplantation potential of hematopoietic cells released into the circulation during routine chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma. *Blood*, 1993; 82: 2239-2248.
- 97.) Pettengell R. Expanding the role of blood progenitor cells. *Annals of Oncology*, 1995; 6: 759-767.

- 98.) Platzer E. Human hemopoietic growth factors. *Eur J Haematol*, 1989; 42: 1-15.
- 99.) Pluznik DH, Sachs L. The cloning of normal mast cells in tissue culture. *J Cellul Compar Physiol*, 1965, 66; 319-326.
- 100.) Rabinowe SN, Soiffer RJ, Tarbell NJ et al. Hemolytic-uremic syndrome following transplantation in adults for hematologic malignancies. *Blood*, 1991; 91: 1837-1844.
- 101.) Reiffers J, Korbling M, Labopin M et al. Autologous blood stem cell transplantation versus autologous bone marrow transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission. The EBMT Group Working Party for Autologous Bone Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 1991; 7: 144.
- 102.) Richman CM, Weiners RS, Yankee RA. Increase in circulating stem cells following chemotherapy in man. *Blood*, 1976; 1: 1310-1313.
- 103.) Roberts AW, DeLuca E, Begley CG et al. Broad inter-individual variations in circulating progenitor cell numbers induced by granulocyte colony-stimulating factor therapy. *Stem Cells*, 1995; 13: 512-516.
- 104.) Russell NH, Pacey S. Economic evaluation of peripheral blood stem cell transplantation for lymphoma. *Lancet*, 1992; 340: 1290.
- 105.) Salman H, Lazarus HM. Plerixafor for autologous CD34 cell mobilization. *Core Evid*, 2011; 6: 23-29.
- 106.) Schmidt F. Lymphozytäre Immunrekonstruktion nach allogener Stammzelltransplantation. Med. Dissertation der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität, Jena 2010.
- 107.) Smith C. Hematopoietic stem cells and hematopoiesis. *Cancer Control*, 2003; 10: 9-16.
- 108.) Schulman KA, Birch R, Zhen B et al. Effect of CD34 (+) cell dose on resource utilization in patients after high-dose chemotherapy with peripheral-blood stem-cell support. *J Clin Oncol*, 1999; 17: 1227-1233.
- 109.) Schwartzberg LS, Birch R, Hazelton B et al. Peripheral blood stem cell mobilization by chemotherapy with and without recombinant human granulocyte colony-stimulating factor. *J Hematother*, 1992; 1: 317-327.
- 110.) Schwella N. Periphere Blutstammzellen: Mobilisation, Separation und hämatopoetische Rekonstitution nach Hochdosischemotherapie bei Patienten mit Keimzelltumoren. Med. Dissertation der Medizinischen Fakultät Charité der Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin 1999.
- 111.) Sheridan WP, Begley CG, Juttner CA et al. Effect of peripheral-blood progenitor cells mobilized by filgrastim (G-CSF) on platelet recovery after high-dose chemotherapy. *Lancet*, 1992; 339: 640-644.
- 112.) Simmons PJ, Masinovsky B, Longenecker BM. Vascular cell adhesion molecule-1 expressed by bone marrow stromal cells mediates the binding of hematopoietic progenitor cells. *Blood*, 1992, 80: 388-395.

- 113.) Smith TJ, Hillner BE, Schmitz N et al. Economic analysis of a randomized clinical trial to compare filgrastim-mobilized peripheral-blood progenitor-cell transplantation and autologous bone marrow transplantation in patients with Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*, 1997; 15: 5-10.
- 114.) Stiff P, Micallef I, McCarthy P et al. Treatment with plerixafor in non-Hodgkin's lymphoma and multiple myeloma patients to increase the number of peripheral blood stem cells when given a mobilizing regimen of G-CSF: implications for the heavily pretreated patient. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2009; 15: 249-256.
- 115.) Stroncek DF, Clay ME, Petzoldt ML et al. Treatment of normal individuals with granulocyte-colony-stimulating factor: Donor experiences and the effects of peripheral blood CD34+ cell counts on the collection of peripheral blood stem cells. *Transfusion*, 1996; 36: 601.
- 116.) Suzuya H, Watanabe T, Nakagawa R et al. Factors associated with granulocyte colony-stimulating factor-induced peripheral blood stem cell yield in healthy donors. *Vox Sang*, 2005; 89: 229-235.
- 117.) Tarella C, Di Nicola M, Caracciolo D et al. High dose ARA-C with autologous peripheral blood progenitor cell support induces a marked progenitor cell mobilization. *Bone Marrow Transplant*, 2002; 30: 725-732.
- 118.) Tayef N Retrospektive Untersuchungen zu Todesursachen bei Patienten nach Hochdosis-Chemotherapie und autologer Blutstammzell-Transplantation (ABSZT) im Autopsiematerial des Instituts für Pathologie des Klinikums Bad Saarow. Med. Dissertation der Medizinischen Fakultät Charité der Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin 2007.
- 119.) Tempescul A, Ianotto JC, Hardy E et al. Peripheral blood stem cell collection in elderly patients. *Ann Hematol*, 2010; 89: 317-321.
- 120.) To LB, Roberts MM, Haylock DN et al. Comparison of hematological 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 Transplantation*, 1992; 9: 277-284.
- 121.) To LB, Haylock DN et al. The biology and clinical uses of blood stem cells. *Blood*, 1997; 89: 2233-2258.
- 122.) Toor AA, Ayers J, Strupeck J et al. Favourable results with a single autologous stem cell transplant following conditioning with busulfan and cyclophosphamide in patients with multiple myeloma. *Al. Br. J. Hem.*, 2004; 124: 769-776.
- 123.) Tricot G, Jagannath S, Vesole D et al. Peripheral blood stem cell transplants for multiple myeloma: Identification of favorable variables for rapid engraftment in 225 patients. *Blood*, 1995; 85: 588-596.
- 124.) Tricot G, Cottler-Fox MH, Calandra G et al. Safety and efficacy assessment of plerixafor in patients with multiple myeloma proven or predicted to be poor mobilizers, including assessment of tumor cell mobilization. *Bone Marrow Transplant*, 2010; 45: 63-68.
- 125.) Udomsakdi C, Lansdorp PM, Hogge DE et al. Characterization of primitive hematopoietic cells in normal human peripheral blood. *Blood*, 1992; 80: 2513-2521.

- 126.) Ulich TR, del Castillo J, Souza L et al. Kinetics and mechanism of recombinant human granulocyte-colony stimulating factor-induced neutrophilia. *Am J Pathol*. 1988; 133: 630-638. Und *Am J Pathol*, 1989; 134: 236.
- 127.) Vishnu P, Roy V, Paulsen A et al. Efficacy and cost-benefit analysis of risk-adaptive use of plerixafor for autologous hematopoietic progenitor cell mobilization. *Transfusion*, 2012; 52: 55-62.
- 128.) Vose JM, Sharp G, Chan WC et al. Autologous transplantation for aggressive non-Hodgkin's lymphoma: results of a randomized trial evaluating graft source and minimal residual disease. *J Clin Oncol*, 2002; 20: 2344-2352.
- 129.) Wagner T, Feyerabend T, Schultz C et al. Hochdosischemotherapiekonzepte und Stammzelltransplantation in Hämatologie und Onkologie. *Focus MUL*, 1999; 16: 278-289.
- 130.) Wang TF, Wen SH, Chen RL et al. Factors associated with peripheral blood stem cell yield in volunteer donors mobilized with granulocyte colony-stimulating factors: the impact of donor characteristics and procedural settings. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2008; 14: 1305-1311.
- 131.) Watts MJ, Sullivan AM, Jamieson E et al. 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*, 1997; 15: 535-546.
- 132.) Weaver CH, Hazelton B, Birch R et al. An analysis of engraftment kinetics as a function of the CD34 content of peripheral blood progenitor cell collections in 692 patients after the administration of myeloablative chemotherapy. *Blood*, 1995; 86: 3961- 3969.
- 133.) Weißinger, F Grundlagen der autologen peripheren Stammzelltransplantation, Unimedverlag, Bremen 1999: 22.
- 134.) Welte K, Gabrilove J, Bronchud MH et al. Filgrastim (r-metHuG-CSF): The first 10 years. *Blood*, 1996; 88: 1907-1929.
- 135.) Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer. Richtlinien zur Transplantation peripherer Blutstammzellen. *Deutsches Ärzteblatt* 94(A), 1997, Heft 23; 1584-1592.
- 137.) Worel N, Roskopf K, Neumeister P et al. Plerixafor and granulocyte-colony-stimulating factor (G-CSF) in patients with lymphoma and multiple myeloma previously failing mobilization with G-CSF with or without chemotherapy for autologous hematopoietic stem cell mobilization: The Austrian experience on a named patient program. *Transfusion*, 2011; 51: 968-975.
- 138.) Wright DE, Cheshier SH, Wagers AJ et al. Cyclophosphamid/granulocyte colony-stimulating factor causes selective mobilization of bone marrow hematopoietic stem cells into the blood after M phase of the cell cycle. *Blood*, 2001; 97: 2278-2285.
- 139.) Yang S, Chen H, Chen Y et al. The more, the less: age and chemotherapy load are predictive of poor stem cell mobilization in patients with hematologic malignancies. *Chin Med J*, 2012; 125: 593-598.

140.) Yu L, Leisenring W, Bensinger W et al. The predictive value of white cell or CD34+ cell count in the peripheral for timing apheresis and maximizing yield. *Transfusion*, 1999; 39: 442-450.

141.) Zhu L, Zhou L, Xue M et al. Factors Impacting Yields of CD34⁺ Cells from Healthy Donors Mobilized with rhG-CSF. *Journal of Experimental Hematology*, 2009; 17: 1541-1545.

142.) Wirkstoff Aktuell, www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/WA/Archiv/G-CSF.pdf (18. Mai 2012, 21.20 Uhr)

143.) www.drst.de (Deutsches Register für Stammzelltransplantation, 3. Mai 2012, 8.55 Uhr)

144.) www.ebmt.org/Contents/Research/TransplantActivitySurvey/Results/Documents/Survey2009dataset.pdf (6. April 2012, 9.20 Uhr)

145.) http://www.google.de/imgres?q=Wirkmechanismus+Plerixafor&sa=X&biw=1489&bih=865&tbnid=Z_KEzMoAel5SYM:&imgrefurl=http://www.rotekreuz.at/fileadmin/user_upload/PDF/Blut/33.BSZ-Infotag/Worel_Stammzellen_Mobilisation.pdf&docid=5AlbQG6zha4VXM&imgurl=x-raw-image:///5e7a00cacc84f267593d260eadd2d05104fe80e762ffcf16af52bd8eb2755095&w=489&h=390&ei=VKdjUpiVlufP0QXAt4DgCQ&zoom=1&iact=hc&vpx=762&vpy=187&dur=2&hovh=200&hovw=251&tx=80&ty=121&page=1&tbnh=133&tbnw=158&star=0&ndsp=41&ved=1t:429,r:4,s:0,i:94 (29. März 2012, 10.15 Uhr)

8. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Dijana Pohl (geb. Slijepcevic)

Wohnort: Köln

Geburtsort: Gütersloh, 07.08.1979

Familienstand: verheiratet, 2 Kinder

Konfession: russisch orthodox

Schulbesuch

1986 – 1990 Grundschule Sundern, Gütersloh

1990 – 1999 Städtisches Gymnasium, Gütersloh

Hochschulstudium der Zahnmedizin

10 / 2002 – 04/2006 Vorklinischer Abschnitt

03/2006 Zahnärztliches Physikum

04/2006 – 07/2009 Klinischer Abschnitt

06/2009 Zahnärztliches Examen

9. Danksagung

Ich möchte mich bei vielen Menschen bedanken, die geholfen haben, diese Studie erfolgreich abzuschließen. Zunächst möchte ich Herrn Professor Dr. Dr. Günther Giers danken, dass er mir das Dissertationsthema überlassen hat und stets wohlgesonnen die Anfertigung der Arbeit verfolgt hat. Des Weiteren danke ich Herrn PD Dr. Folker Wenzel für die engagierte und zeitintensive Betreuung. Ausserdem gilt mein Dank Herrn Professor Dr. Erhard Godehardt, dessen konstruktive Kritik und Ermutigungen wesentlich zum Gelingen der Arbeit beigetragen haben. Und natürlich schulde ich meiner Familie einen herzlichen Dank. Vor allem meiner Schwester Mirjana und meiner Mutter Ljubica Slijepcevic, die mir stets zur Seite standen und meinem Mann Andreas, der viel Geduld und Fürsorge für die vielen Stunden Arbeit aufgebracht hat.

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt worden ist und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen Medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

24.10.2012, Dijana Pohl

Unterschrift