

Aus der II. Medizinischen Klinik
Sektion für Stammzell- und Immuntherapie
Dr. Mildred-Scheel-Haus
(Leitender Arzt: Prof. Dr. med. Martin Gramatzki)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

ANALYSE VERSCHIEDENER EINFLUSSFAKTOREN AUF DAS
GESAMTÜBERLEBEN UND DAS REZIDIVFREIE ÜBERLEBEN SOWIE
AUF DAS LEUKOZYTEN- UND THROMBOZYTEN-ENGRAFTMENT
NACH AUTOLOGER ODER ALLOGENER TRANSPLANTATION
HÄMATOPOETISCHER STAMM- UND PROGENITORZELLEN

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
vorgelegt von
Skadi Hengstenberg
aus Aachen
Kiel 2013

Dekan: Prof. Dr. med. Ulrich Stephani

I. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Andreas Humpe

II. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Wolfram Klapper

Tag der mündlichen Prüfung: 24. Juli 2014

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 24. Juli 2014

gez. Prof. Dr. med. Martin Gramatzki
(Vorsitzender der Prüfungskommission)

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|-----------|
| 1 Einleitung | 5 |
| 1.1 Hämatopoetische Progenitorzellen und Hämatopoese | 5 |
| 1.2 Quellen hämatopoetischer Progenitorzellen und Nachweismethoden für diese Zellen | 6 |
| 1.3 Autologe und allogene Transplantation hämatopoetischer Stamm- und Progenitorzellen | 8 |
| 1.3.1 Autologe Transplantation hämatopoetischer Stamm- und Progenitorzellen | 8 |
| 1.3.2 Allogene Transplantation hämatopoetischer Stamm- und Progenitorzellen | 8 |
| 1.3.3 Indikationen zur Transplantation hämatopoetischer Stamm- und Progenitorzellen | 10 |
| 1.3.4 Komplikationen nach Transplantation hämatopoetischer Stamm- und Progenitorzellen | 11 |
| 1.3.4.1 Transplantatversagen (Graft failure) | 11 |
| 1.3.4.2 Spender-gegen-Wirt Erkrankung und Prophylaxe | 11 |
| 1.3.4.3 Infektionen | 12 |
| 1.4 Zielsetzung der Arbeit | 13 |
| 2 Material und Methoden | 15 |
| 2.1 Patientenkollektiv | 15 |
| 2.2 Statistische Auswertung | 15 |
| 3 Ergebnisse | 17 |
| 3.1 Autologe Transplantation hämatopoetischer Stamm- und Progenitorzellen | 17 |
| 3.1.1 Gesamtüberleben und rezidivfreies Überleben | 17 |
| 3.1.1.1 Einfluss des Konditionierungsschemas (Ganzkörperbestrahlung (TBI) versus Non-TBI) auf das Gesamtüberleben sowie das rezidivfreie Überleben | 17 |
| 3.1.1.2 Einfluss der Stammzelldosis ($CD34^+$ -Zellen/kg KG \leq oder $> 6 \times 10^6$ /kg KG) auf das Gesamtüberleben sowie das rezidivfreie Überleben | 17 |
| 3.1.1.3 Einfluss des Status vor Transplantation auf das Gesamtüberleben sowie das rezidivfreie Überleben | 18 |
| 3.1.1.4 Einfluss der Diagnose auf das Gesamtüberleben sowie das rezidivfreie Überleben | 18 |
| 3.1.2 Leukozyten- und Thrombozyten-Engraftment | 19 |
| 3.1.2.1 Einfluss des Konditionierungsschemas (Ganzkörperbestrahlung (TBI) versus Non-TBI) auf das Leukozyten- oder Thrombozyten- Engraftment | 19 |
| 3.1.2.2 Einfluss der Stammzelldosis ($CD34^+$ -Zellen/kg KG \leq oder $> 6 \times 10^6$ /kg KG) auf das Leukozyten- oder Thrombozyten-Engraftment | 19 |
| 3.2 Allogene Transplantation hämatopoetischer Stamm- und Progenitorzellen | 20 |
| 3.2.1 Gesamtüberleben und rezidivfreies Überleben | 20 |
| 3.2.1.1 Einfluss des Konditionierungsschemas (Ganzkörperbestrahlung (TBI) versus Non-TBI versus intensitätsreduzierte Konditionierung) auf das Gesamtüberleben sowie das rezidivfreie Überleben | 20 |
| 3.2.1.2 Einfluss der Stammzelldosis ($CD34^+$ -Zellen/kg KG \leq oder $> 6 \times 10^6$ /kg KG) auf das Gesamtüberleben sowie das rezidivfreie Überleben | 20 |
| 3.2.1.3 Einfluss der $CD3^+$ Zellldosis ($CD3^+$ -Zellen/kg KG \leq oder $> 3 \times 10^8$ /kg KG) auf das Gesamtüberleben sowie das rezidivfreie Überleben | 21 |
| 3.2.1.4 Einfluss des Status vor Transplantation auf das Gesamtüberleben sowie das rezidivfreie Überleben | 21 |

| | |
|--|-----------|
| 3.2.1.5 Einfluss des Lebensalters bei Transplantation auf das Gesamtüberleben sowie das rezidivfreie Überleben | 21 |
| 3.2.1.6 Einfluss der Cytomegalievirus (CMV)- Konstellation auf das Gesamtüberleben sowie das rezidivfreie Überleben | 22 |
| 3.2.1.7 Einfluss des Transplantationstyps (verwandt versus nichtverwandt) auf das Gesamtüberleben sowie das rezidivfreie Überleben | 22 |
| 3.2.2 Leukozyten- und Thrombozyten-Engraftment | 22 |
| 3.2.2.1 Einfluss des Konditionierungsschemas (Ganzkörperbestrahlung (TBI) versus Non-TBI versus intensitätsreduzierte Konditionierung) auf das Leukozyten- oder Thrombozyten-Engraftment | 22 |
| 3.2.2.2 Einfluss der Stammzelldosis ($CD34^+$ -Zellen/kg KG \leq oder $> 6 \times 10^6$ /kg KG) auf das Leukozyten- oder Thrombozyten-Engraftment | 23 |
| 4 Diskussion | 24 |
| 4.1 Autologe Transplantationen | 24 |
| 4.1.1 Einfluss des Konditionierungsschemas (Ganzkörperbestrahlung (TBI) versus Non-TBI) auf das Gesamtüberleben, das rezidivfreie Überleben oder die Engraftmentparameter | 24 |
| 4.1.2 Einfluss der Stammzelldosis ($CD34^+$ -Zellen/kg KG \leq oder $> 6 \times 10^6$ /kg KG) auf das Gesamtüberleben, das rezidivfreie Überleben oder die Engraftmentparameter | 25 |
| 4.1.3 Einfluss des Status vor Transplantation auf das Gesamtüberleben sowie das rezidivfreie Überleben | 26 |
| 4.1.4 Einfluss der Diagnose auf das Gesamtüberleben sowie das rezidivfreie Überleben | 27 |
| 4.2 Allogene Transplantationen | 28 |
| 4.2.1 Einfluss des Konditionierungsschemas (Ganzkörperbestrahlung (TBI) versus Non-TBI versus intensitätsreduzierte Konditionierung) auf das Gesamtüberleben, das rezidivfreie Überleben oder die Engraftmentparameter | 28 |
| 4.2.2 Einfluss der Stammzelldosis ($CD34^+$ -Zellen/kg KG \leq oder $> 6 \times 10^6$ /kg KG) sowie der $CD3^+$ Zell- dosis ($CD3^+$ -Zellen/kg KG \leq oder $> 3 \times 10^8$ /kg KG) auf das Gesamtüberleben, das rezidivfreie Überleben oder die Engraftmentparameter | 30 |
| 4.2.3 Einfluss des Status vor Transplantation auf das Gesamtüberleben sowie das rezidivfreie Überleben | 31 |
| 4.2.4 Einfluss des Lebensalters bei Transplantation auf das Gesamtüberleben sowie das rezidivfreie Überleben | 32 |
| 4.2.5 Einfluss der Cytomegalievirus (CMV)- Konstellation auf das Gesamtüberleben sowie das rezidiv- freie Überleben | 32 |
| 4.2.5 Einfluss des Transplantationstyps (verwandt versus nichtverwandt) auf das Gesamtüberleben sowie das rezidivfreie Überleben | 33 |
| 5 Zusammenfassung und klinische Konsequenzen | 34 |
| 6 Literaturverzeichnis | 36 |
| 7 Anhang | 42 |
| 7.1 Abbildungen: | 42 |
| Abbildung 1 Vereinfachtes Schema der adulten Hämatopoese | 42 |
| Abbildung 2 Einfluss des Konditionierungsschemas auf das Gesamtüberleben nach autologer Transplantation | 43 |
| Abbildung 3 Einfluss des Konditionierungsschemas auf das rezidivfreie Überleben nach autologer Transplantation | 44 |
| Abbildung 4 Einfluss des Status vor Transplantation auf das Gesamtüberleben nach autologer Transplantation | 45 |
| Abbildung 5 Einfluss des Status vor Transplantation auf das rezidivfreie Überleben nach autologer Transplantation | 46 |
| Abbildung 6 Einfluss der Diagnose auf das Gesamtüberleben nach autologer Transplantation | 47 |

| | |
|--|-----------|
| Abbildung 7 Einfluss der Diagnose auf das rezidivfreie Überleben nach autologer Transplantation | 48 |
| Abbildung 8 Einfluss des Konditionierungsschemas auf das Gesamtüberleben nach allogener Transplantation | 49 |
| Abbildung 9 Einfluss des Konditionierungsschemas auf das rezidivfreie Überleben nach allogener Transplantation | 50 |
| Abbildung 10 Einfluss des Status vor Transplantation auf das Gesamtüberleben nach allogener Transplantation | 51 |
| Abbildung 11 Einfluss des Status vor Transplantation auf das rezidivfreie Überleben nach allogener Transplantation | 52 |
| Abbildung 12 Einfluss des Konditionierungsschemas auf das Leukozytenengraftment nach allogener Transplantation | 53 |
| Abbildung 13 Einfluss des Konditionierungsschemas auf das Thrombozytenengraftment nach allogener Transplantation | 54 |
| 7.2 Tabellen | 55 |
| Tabelle 1 Übersicht Patienten- und Transplantationscharakteristika | 55 |
| Tabelle 2 Übersicht Patienten- und Transplantationscharakteristika | 56 |
| Tabelle 3 Ergebnisse autologe Transplantation | 57 |
| Tabelle 4 Ergebnisse allogene Transplantation | 58 |
| 8 Danksagung | 59 |
| 9 Lebenslauf | 60 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|--------|--|
| ACD-A | Acid-Citrate-Dextrose Formulation A |
| ALL | Akute lymphatische Leukämie |
| AML | Akute myeloische Leukämie |
| ATG | Anti-Thymozyten-Globulin |
| CFU-GM | Colony Forming Unit-Granulocyte Macrophage |
| CML | Chronisch myeloische Leukämie |
| CMV | Cytomegalivirus |
| CR | Komplette Remission |
| CSA | Ciclosporin A |
| D | Day (Tag) |
| DLI | Donor-Lymphocyte-Infusion (Spender-Lymphozyten-Infusion) |
| DFS | Disease-Free Survival (rezidivfreies Überleben) |
| DRST | Deutsches Register für Stammzelltransplantationen |
| G-CSF | Granulozyten-Kolonie Stimulierender Faktor |
| GM-CSF | Granulozyten Makrophagen-Kolonie stimulierender Faktor |
| GvHD | Graft-versus-Host disease (Spender-gegen-Wirt Erkrankung) |
| GvL | Graft-versus-Leukemia (Spender-gegen Leukämie) |
| HLA | Humanes Leukozyten Antigen |
| HPC | Hämatopoetische Progenitorzelle(n) |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| KG | Körpergewicht |
| KM | Knochenmark |
| MDS | Myelodysplastisches Syndrom |
| MH | Morbus Hodgkin |
| Mio | Millionen |
| MMF | Mycophenolat Mofetil |
| MRD | Minimal residual disease (Minimale Resterkrankung) |
| MTX | Metothrexat |
| NHL | Non Hodgkin Lymphom |
| OS | Overall survival (Gesamtüberleben) |
| Pt | Patient |
| PB | Peripheral blood (peripheres Blut) |
| PBSZ | Periphere Blutstammzellen |
| PCD | Plasma Cell Disease (Plasmazellerkrankung) |
| RIC | Reduced intensity conditioning (Reduzierte Konditionierung) |
| S | Spender |
| TBI | Total Body Irradiation (Ganzkörperbestrahlung) |
| TRM | Treatment Related Mortality (Erkrankungsassoziierte Mortalität) |
| Tx | Transplantation |

1 Einleitung

1.1 Hämatopoetische Progenitorzellen und Hämatopoese

Blut ist eines der am stärksten regenerativen Organe in erwachsenen Säugetieren. Vollständig ausdifferenzierte Blutzellen haben nur noch eine eingeschränkte Proliferationskapazität.

Für die stetige Neubildung neuer Zellen sind hämatopoetische Progenitorzellen (HPC) (Vorläuferzellen) verantwortlich, die sich beim erwachsenen Menschen fast ausschließlich im Knochenmark (KM), dem wichtigsten Ort der adulten Hämatopoese, und in geringer Zahl (0,05 %) auch im peripheren Blut (PB) befinden [1].

HPC besitzen die Fähigkeit sowohl sich selbst zu regenerieren und damit ihre Anzahl konstant zu halten, als auch in alle hämatopoetischen Zelllinien zu differenzieren [2]. Dazu zählen Erythrozyten, Thrombozyten, neutrophile, eosinophile sowie basophile Granulozyten, T- und B-Lymphozyten, natürliche Killerzellen, Mastzellen und Monozyten.

Darüber hinaus ist es den HPC möglich einen dem Bedarf angepassten Differenzierungsweg einzuschlagen. So werden z.B. nach einer Blutung vermehrt Erythrozyten, im Falle eines entzündlichen Geschehens vermehrt Entzündungszellen, zum Beispiel Granulozyten, gebildet.

Die HPC durchlaufen während der Differenzierung unterschiedliche Vorläuferstadien, ausgehend von Zellen mit multiplem Differenzierungspotenzial bis hin zu linienspezifischen, unipotenten Vorläufern, aus denen später die ausdifferenzierten Blutzellen hervorgehen (*Abb.1*). Diese reifen Blutzellen besitzen kein Proliferationspotenzial mehr und werden nach ihrer genetisch festgelegten Lebensdauer durch den programmierten Zelltod (Apoptose) abgebaut.

Erythrozyten haben eine durchschnittliche Lebensdauer von 120 Tagen, Thrombozyten von 6-10 Tagen, Lymphozyten von 5-7 Tagen (Gedächtniszellen über Jahrzehnte) und Granulozyten von 10-18 Stunden. So müssen bei einem gesunden Erwachsenen von durchschnittlichem Gewicht und durchschnittlicher Größe ca. 2×10^{11} Erythrozyten und 10^{10} Leukozyten täglich neu gebildet werden, um eine stete Anzahl an Zellen im PB zu erhalten (Homöostase) [2]. In Ausnahmesituationen, wie beispielsweise bei akuten Entzündungen, wird die Produktionsrate um das 10- bis 100- fache gesteigert [3,4,5]. Der immense Bedarf an Zellen wird aus dem Stammzellpool des KM gedeckt. Dieser komplexe Vorgang wird

durch ein Zytokinnetzwerk gesteuert. Wachstumsfaktoren garantieren dabei durch ihre alleinige Freisetzung oder im Zusammenspiel mit anderen synergistischen, additiven oder auch inhibitorischen Faktoren dieses Netzwerks eine flexible und schnelle Reaktion der Hämatopoese auf die Erfordernisse des Organismus [6,7,8].

1.2 Quellen hämatopoetischer Progenitorzellen und Nachweismethoden für diese Zellen

Grundsätzlich können HPC aus drei unterschiedlichen Quellen gewonnen werden. Hierzu zählen das KM, das PB und das Nabelschnurblut.

Bis Anfang der Neunzigerjahre war das KM die einzige Quelle für die Gewinnung von HPC, sowohl für autologe als auch für allogene Stammzelltransplantationen. Die HPC werden hierbei unter Vollnarkose durch multiple Beckenkammpunktionen gewonnen, wobei regelhaft in Abhängigkeit vom Spendergewicht ein Volumen von 500 bis 1500 ml Knochenmarkblut entnommen wird. Das so gewonnene, mit Heparin und/oder Citrat (ACD-A) antikoagulierte Transplantat kann bei Major-Blutgruppenkompatibilität zwischen Empfänger und Spender direkt transfundiert werden. Alternativ besteht nach vorheriger Erythrozytendepletion auch die Möglichkeit der Kryokonservierung. Frisch sind HPC-Produkte bei 4 (\pm 2) $^{\circ}$ C maximal 72 Stunden lagerbar, nach erfolgter Kryokonservierung unter Verwendung geeigneter Gefrierschutzlösungen sind HPC-Produkte bei Temperaturen unterhalb von -140 $^{\circ}$ C jahrelang lager- und verwendbar.

Die heutzutage bevorzugte Methode zur Gewinnung von HPC ist sowohl für allogene als auch für autologe Transplantationen die sogenannte periphere Blutstammzell-(PBSZ) Apherese nach vorausgegangener Mobilisierungstherapie.

Noch im Jahr 1998 war die Anzahl der durchgeführten allogenen Blutstammzelltransplantationen in Deutschland unter Verwendung von HPC aus dem PB nahezu identisch mit der durchgeführten Anzahl dieser Transplantationen unter Verwendung von HPC aus dem KM. Demgegenüber wurden im Jahre 2005 nur noch 15 % der allogenen Ersttransplantationen mit HPC aus dem KM durchgeführt [9].

Da unter physiologischen Bedingungen im PB nur geringe Mengen an HPC zirkulieren, die es nicht erlauben, eine ausreichende Menge an HPC für eine anschließende Transplantation zu sammeln, ist es notwendig, HPC aus dem KM in das PB zu „verschieben“. Diesen Vorgang bezeichnet man auch als Stammzellmobilisation. Die Mobilisierung erfolgt bei

gesunden Spendern durch mehrtägige Gabe des Wachstumsfaktors G-CSF (Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor) und bei erkrankten Patienten durch die Gabe von Chemotherapie und/ oder G-CSF [1]. Dies ermöglicht die Stammzellsammlung mittels Leukapherese durch Zellseparatoren.

Der Gebrauch von G-CSF bei gesunden Spendern geht meist mit geringen bis mittelschweren Knochenschmerzen, Kopfschmerzen und Müdigkeit einher. Schwere Nebenwirkungen wie thrombembolische Ereignisse, Milzrupturen oder anaphylaktoide Reaktionen werden nur sehr selten beobachtet [1].

Für die periphere Blutstammzellentnahme ist keine Narkose notwendig. Sie kann somit ambulant durchgeführt werden.

Eine Alternative zur unverwandten Knochenmark- oder Blutstammzelltransplantation ist die Verwendung von Stammzellen aus Nabelschnurblut. Ein Vorteil dieser Stammzellquelle ist die sofortige Verfügbarkeit. Außerdem besitzen die im Nabelschnurblut enthaltenen T-Zellen einen deutlich niedrigeren Proliferationseffekt nach allogener Stimulation, wodurch es zu weniger ausgeprägten Spender-gegen-Wirt-Reaktionen (GvHD) kommt. Zudem kann ein höherer Grad an HLA-(Humanes Leukozyten Antigen) Inkompatibilität toleriert werden [10]. Jedoch werden Transplantationen mit HPC aus Nabelschnurblut selten durchgeführt, da die in Nabelschnurbluttransplantaten enthaltene Menge an HPC für Erwachsene meist nicht ausreichend ist, bzw. die Transplantation dann mit einem deutlich verzögertem Engraftment und einem höheren Risiko eines Transplantatversagens assoziiert ist [1].

Den spezifischen Parameter für die Messung von hämatopoetischen Stamm- und Progenitorzellen gibt es nicht. Daher bedient man sich sogenannter Surrogatmarker in der täglichen, etablierten Routine. Zum einen sind HPC mittels Testsystemen quantifizierbar, die sich die Eigenschaft der Proliferationsfähigkeit dieser Zellen zunutze machen. In solchen, sogenannten klonogenen Stammzell-Assays (Anlegen einer Zellkultur) wird die proliferative Kapazität der Zellen unter Zugabe verschiedenster Wachstumsfaktoren getestet, wobei der gängigste Test der CFU-GM- (Colony Forming Unit-Granulocyte Macrophage) Assay ist [11]. Zum anderen stellt die durchflusszytometrische Messung von CD34⁺-Zellen nach Antikörperfärbung eine etablierte, deskriptive Analyse dar [12]. Aufgrund des deutlich geringeren methodischen Aufwandes letzterer Messung, ist diese in der Regel die Methode der Wahl zur quantitativen Messung von HPC.

Die besondere Eigenschaft der HPC ist die Fähigkeit, nach intravenöser Transfusion ins Knochenmark zu gelangen, sich dort anzusiedeln, zu differenzieren und ein komplettes und anhaltendes lymphohämatopoetisches System beim Patienten aufzubauen.

1.3 Autologe und allogene Transplantation hämatopoetischer Stamm- und Progenitorzellen

1.3.1 Autologe Transplantation hämatopoetischer Stamm- und Progenitorzellen

Bei der autologen Transplantation von HPC werden dem Patienten zunächst die HPC entnommen und nach einer hochdosierten Chemo- und/ oder Strahlentherapie wieder reinfundiert. Durch diese Vorgehensweise wird eine intensive zytostatische Therapie mit der Folge einer irreversiblen oder langanhaltenden Schädigung der Hämatopoese erst ermöglicht. Am Anfang des Behandlungskonzepts steht meist eine konventionell dosierte Induktionschemotherapie, durch die eine möglichst gute Remission erreicht werden soll.

Die nach einer Mobilisationstherapie gewonnenen HPC-Produkte werden kryokonserviert und gelagert. Nach Applikation der Hochdosischemotherapie (Konditionierung) erfolgt die Retransfusion des HPC-Produktes. Dabei liegt in der Regel zwischen letzter Chemotherapiegabe und Applikation der Zellen ein Zeitintervall von mindestens 24 Stunden, damit die transplantierten Zellen nicht durch Rückstände der Chemotherapie geschädigt werden. Die Dauer der nachfolgenden Aplasiephase ist abhängig von Quantität und Qualität der applizierten CD34⁺-Zellen. Mindestens sollten $2,0 \times 10^6$ CD34⁺-Zellen pro kg Körpergewicht (KG) transfundiert werden. Höhere Zellzahlen sollen jedoch die Zeit bis zum Engraftment (immunologische Rekonstitution) verkürzen [13].

1.3.2 Allogene Transplantation hämatopoetischer Stamm- und Progenitorzellen

Bei der allogenen Transplantation von HPC sind Spender und Patient nicht identisch. Eine Sonderform stellt dabei die syngene Transplantation von HPC zwischen genetisch identischen Zwillingen dar.

Die HPC stammen bei einer allogenen Transplantation von einem passenden verwandten (Familien-) oder nichtverwandten (Fremd-) Spender.

Der grundlegende Unterschied zwischen der autologen und der allogenen Transplantation besteht darin, dass bei der allogenen Transplantation von HPC im Empfänger nicht nur die Hämatopoese sondern auch das Immunsystem des Spenders etabliert wird.

Dabei müssen Spender und Empfänger ein möglichst übereinstimmendes HLA-Muster bezüglich der Merkmale A, B, C, DRB1 und DQB1 haben. HLA-Inkompatibilität ist mit einem verzögerten Engraftment, einem hohen Risiko der Transplantatabstoßung und einem vermehrten Auftreten von akuter GvHD, sowie schlechterem Langzeitüberleben im Vergleich zu Transplantationen mit HLA-kompatiblen Spendern, verbunden [14].

Für 10-20% der Patienten wird ein genotypisch HLA-kompatibler Geschwisterspender gefunden. Bei 70-80% der Patienten kann durch Fremdspendersuche ein potentieller Spender identifiziert werden, der in den obigen 5 Antigenen des HLA-Systems mit dem Empfänger auf entsprechendem Auflösungslevel möglichst komplett übereinstimmt [15].

Ist ein geeigneter Spender gefunden, kann mit der Konditionierung des Empfängers begonnen werden.

Vor der Gabe der allogenen HPC wird der Empfänger einer Konditionierungstherapie unterzogen, die zum einen den Zweck einer Tumorzellreduktion haben kann, und zum anderen eine Immuntoleranz gegenüber dem Transplantat etablieren muss.

Man unterscheidet hier zwischen den sogenannten Standard-Konditionierungsregimen und der dosisreduzierten Konditionierung (RIC= Reduced Intensity Conditioning), auch „Mini-Transplantation“ oder „nicht-myeloablative Transplantation“ genannt.

Zwischen dem letzten Tag der Konditionierungstherapie und der Gabe der allogenen HPC liegen auch hier mindestens 24 Stunden. Die transfundierten Zellen gelangen über den Blutstrom ins KM und nisten sich dort ein („homing“).

Die Dauer der sich anschließenden Aplasiephase ist zum einen von der Intensität der Konditionierung, und zum anderen, wie bei der autologen Transplantation, von Quantität und Qualität der applizierten CD34⁺-Zellen des Spenders abhängig.

Die wichtigsten akuten, durch die Konditionierung bedingten, Nebenwirkungen, sind bei allogener und autologer Stammzelltransplantation zum einen schwere Mukosiden (Schleimhautentzündungen), die im gesamten Gastrointestinaltrakt auftreten können. Die orale Mukositis, auch Stomatitis genannt, ist die schmerzhafteste und häufigste Form der Mukositis, welche eine parenterale Ernährung und die Gabe von Opiaten erforderlich

machen kann. Zum anderen können in der Aplasiephase schwere Infektionen bis hin zur letal verlaufenden Sepsis auftreten, die eine sofortige breitgefächerte antibiotische Therapie erfordern. Des Weiteren kann es zu Anämie und Thrombozytopenie mit starker Blutungsneigung kommen, welche die Substitution von Blutprodukten erforderlich machen können [13].

1.3.3 Indikationen zur Transplantation hämatopoetischer Stamm- und Progenitorzellen

Die Transplantation von HPC wird ausschließlich zur Behandlung hämatologischer und/oder onkologischer Erkrankungen eingesetzt. Hierzu gehören vor allem maligne Erkrankungen der Hämatopoese, insbesondere Leukämien, Lymphome (eingeschlossen das Multiple Myelom), Störungen der Blutbildung und des Immunsystems (z.B. aplastische Anämien/Fanconi-Anämien, angeborene kombinierte Immundefizite), angeborene Stoffwechselerkrankungen (Enzymdefekte) und einige solide Tumoren (Keimzelltumoren, Weichteilsarkome) [9].

Bei diesen Erkrankungen kann die Transplantation von HPC das einzige Therapieverfahren mit kurativem Ansatz sein.

Laut des Jahresberichts 2011 der Deutschen Gesellschaft für Stammzelltransplantationen (DRST) wurden 90% der autologen Transplantationen bei lymphoproliferativen Erkrankungen durchgeführt. Allen voran steht das Multiple Myelom, das mit mehr als der Hälfte aller autologen Transplantationen die führende Indikation darstellt [16].

Die Hauptentitäten für die Indikation einer allogenen Transplantation von HPC sind die akuten Leukämien (ALL, AML). Der DRST- Jahresbericht 2011 zeigt, dass die Zahl der allogenen Ersttransplantationen bei ALL und AML in erster kompletter Remission (CR) 2011 weiter zunahm [16].

Entscheidende Kriterien für die Indikationsstellung zur Transplantation sind die Krankheitsprognose, der körperliche Zustand des Patienten (zum Beispiel gemessen mit dem Karnofsky-Index), die Wirksamkeit und Verträglichkeit der medikamentösen Therapie und das Risiko der transplantationsassoziierten Morbidität und Mortalität.

1.3.4 Komplikationen nach Transplantation hämatopoetischer Stamm- und Progenitorzellen

1.3.4.1 Transplantatversagen (Graft failure)

Graft failure ist eine der Hauptursachen für Morbidität und Mortalität nach Transplantation allogener HPC. Normalerweise kommt es 12-28 Tage nach Konditionierung und erfolgter allogener Stammzelltransplantation zu einem Engraftment, das heißt zu konstanten Werten der neutrophilen Granulozyten ($>500/\mu\text{L}$) bzw. Leukozyten ($>1.000/\mu\text{L}$) und der Thrombozyten ($>20.000/\mu\text{L}$ ohne Transfusion) über mindestens 3 aufeinanderfolgende Tage [17;18;19;20;21].

Bei einem Nichterreichen des Engraftments spricht man von primärem Graft failure, bei bereits erfolgtem Engraftment und späterem Abfall der Leukozyten von sekundärem Graft failure.

Risikofaktoren für das Eintreten eines Transplantatversagens sind eine niedrige Dosis an $\text{CD}34^+$ -Zellen [22], eine HLA-Inkompatibilität und unverwandte Spender, eine virale Infektion (z.B. Cytomegalievirus) des Empfängers und/ oder des Spenders, eine Transplantation eines T-Zell-depletierten Transplantats [23;24], eine vorherige Alloimmunisierung durch Bluttransfusionen oder Schwangerschaften, [22] sowie eine unzureichende Immunsuppression.

Die Therapie beinhaltet eine Modifizierung bzw. Intensivierung der immunsuppressiven Therapie, Spender-Lymphozyten-Infusionen (= Donor Lymphocyte Infusion (DLI)), um das Engraftment zu unterstützen [25;26], G-CSF-Gabe oder, in refraktären Fällen, eine zweite Transplantation allogener HPC [27;28].

1.3.4.2 Spender-gegen-Wirt Erkrankung und Prophylaxe

Eine der gefährlichsten Komplikationen nach Transplantation allogener HPC ist die Spender-gegen-Wirt-Erkrankung (= Graft-versus-Host Disease (GvHD)) die mit hoher Morbidität und Mortalität behaftet ist.

Nach dem Zeitpunkt des Auftretens vor, bzw. nach Tag +100 nach Transplantation allogener HPC, differenziert man zwischen akuter und chronischer GvHD. Die GvHD ist eine Alloimmunreaktion, gekennzeichnet durch zytotoxische Aktivität immunkompetenter T-Lymphozyten, die mit dem Transplantat (Graft) auf den Empfänger (Host) übertragen

wurden. Hauptzielorgane sind Haut, Leber und Darm. Gerichtet ist diese Immunreaktion gegen die fremden Histokompatibilitätsantigene des Empfängers.

1966 wurden von Billingham drei Bedingungen für das Auftreten einer GvHD formuliert: die Übertragung von immunkompetenten Zellen, eine Histoinkompatibilität zwischen Spender und Empfänger, und das Unvermögen des Empfängers, die transplantierten Zellen zu inaktivieren [29].

Die Haupttodesursache bei chronischer GvHD sind Infektionen, wobei es sich wegen der verzögerten Immunrekonstitution gehäuft um opportunistische Infektionen handelt.

Die GvHD bedarf einer strengen medikamentösen Prophylaxe, die in der Regel in den ersten Monaten nach Transplantation durchgeführt wird.

Für Prophylaxe und Therapie werden vor allem immunsuppressive Medikamente wie Steroide, Ciclosporin A (CSA), Methotrexat (MTX), Mycophenolat Mofetil (MMF), Antithymozytenglobulin (ATG) und Tacrolimus (FK605) eingesetzt.

1.3.4.3 Infektionen

Nach der Transplantation allogener HPC sind die Patienten anfällig für Neuinfektionen oder die Reaktivierung bestimmter Infektionen. Diese bilden eine wesentliche Ursache für Morbidität und Mortalität.

Bakterien, Viren, Parasiten und Pilze können in den verschiedenen Phasen der Posttransplantationszeit schwere bis letale Infektionen hervorrufen.

Die Posttransplantationszeit lässt sich grob in drei Phasen einteilen, in denen eine erhöhte Anfälligkeit für bestimmte Erreger vorliegt [30].

Die erste Phase bildet die frühe Post-Transplantationsphase bis Tag 30 nach Transplantation. Diese ist gekennzeichnet durch Neutropenie, Mukosiden, Toxizität der Konditionierungstherapie, akute GvHD und die Versorgung der Patienten mit zentralen Venenkathetern. Hier treten Infektionen durch vor allem grampositive Organismen, Viren (vor allem Herpes-simplex-Viren) und Pilze (Aspergillus und Candida) auf. Hauptmortalitätsgründe sind in dieser Phase die schwere bakterielle Sepsis, Pneumonien oder systemische Pilzinfektionen.

Die zweite Phase ist die Post-Engraftmentphase von Tag 30 bis Tag 100 nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation.

Durch kompromittierte zelluläre und humorale Immunität, akute GvHD und evtl. Verwendung von zentralen Venenkathetern stehen in dieser Phase virale Infektionen, vor allem durch das Cytomegalievirus (CMV), im Vordergrund. In den meisten Fällen handelt es sich um die Reaktivierung einer latenten Infektion. Das Risiko für eine Reaktivierung hängt von der CMV-Konstellation von Patient und Spender ab. Die Reaktivierung kann sich als interstitielle Pneumonie, als Myelosuppression mit Leuko- und Thrombozytopenie und/oder als Gastroenteritis darstellen.

Die dritte Phase bildet die Spätphase ab Tag 100 bis zur vollständigen Immunrekonstitution. Hier bestehen trotz fortschreitender Immunrekonstitution weiterhin eine kompromittierte zelluläre und humorale Immunität und die Möglichkeit des Auftretens einer chronischen GvHD. Die Patienten sind in dieser Phase besonders anfällig gegenüber bekapselten Erregern wie *Haemophilus influenzae* und *Streptococcus pneumoniae*.

Insgesamt hängt das Ausmaß der Infektionen stark von der Geschwindigkeit der Immunrekonstitution nach überstandener Aplasie ab [31].

1.4 Zielsetzung der Arbeit

In dieser Arbeit wurden alle Transplantationen autologer oder allogener HPC retrospektiv betrachtet, die zwischen dem 01. Januar 2004 und dem 31. Dezember 2007 in der Sektion für Stammzell- und Immuntherapie, Dr. Mildred-Scheel-Haus, des Universitätsklinikums, Campus Kiel, durchgeführt wurden.

Das Patientenkollektiv umfasst Patienten mit verschiedenen hämatoonkologischen Erkrankungen. Insgesamt wurden in diesem Zeitraum 224 autologe und 209 allogene Transplantationen durchgeführt.

Analysiert wurden die Auswirkungen verschiedener Einflussfaktoren auf die Ergebnisse der Transplantation von HPC. Hierbei wurden autologe und allogene Transplantationen getrennt betrachtet.

Bei der Transplantation autologer HPC wurde untersucht, ob der Erkrankungsstatus vor Transplantation (Komplette Remission (CR) oder Non-CR), die Art des Konditionierungsschemas (Total Body Irradiation (TBI) oder Non-TBI), die Stammzelldosis ($CD34^+$ -Zelldosis \leq oder $> 6 \times 10^6/\text{kg KG}$) sowie die Erkrankungsdiagnose

(Plasmazellerkrankungen (PCD), Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) oder Myelodysplastische Syndrome (MDS)/ Leukämien/ M. Hodgkin) einen Einfluss auf das Gesamtüberleben (OS) oder auf das rezidivfreie Überleben (DFS) haben. Das OS ist definiert als die Zeit zwischen dem Tag der Transplantation und dem Tag des Todes jeglicher Genese, sowie bei Überlebenden die Zeit zwischen Transplantation und dem letzten „Follow-up“. Das DFS gilt als Zeit zwischen Transplantation und Diagnose des Rezidivs der Erkrankung.

Außerdem wurde ein möglicher Einfluss des Konditionierungsschemas oder der Stammzellendosis auf die Engraftmentparameter (Leukozyten/ Thrombozyten) untersucht, also wann Werte der Leukozyten $> 1.000/\mu\text{L}$ oder der Thrombozyten $> 20.000/\mu\text{L}$ ohne Transfusionsunterstützung an mindestens drei aufeinanderfolgenden Tagen verzeichnet wurden und somit die hämatologische Rekonstitution nach Transplantation erreicht wurde.

Bei der Transplantation allogener HPC wurde analysiert, ob der Erkrankungsstatus vor Transplantation (CR oder Non-CR), die Art des Konditionierungsschemas (TBI, Non-TBI oder Reduced Intensity Conditioning (RIC)), die verabreichte Stammzellendosis ($\text{CD}34^+$ -Zellen-Dosis \leq oder $> 6 \times 10^6/\text{kg}$ KG sowie die $\text{CD}3^+$ -Zellen-Dosis \leq oder $> 3 \times 10^8$ Zellen/kg KG), das Alter bei Transplantation (\leq oder > 50 Jahre), der Transplantationstyp (verwandt/nicht verwandt) sowie die Cytomegalievirus-Konstellation (Patient CMV-positiv und Spender CMV-negativ versus übrige CMV-Konstellationen) eine Auswirkung auf das OS oder das DFS hatten.

Außerdem wurde, wie bei der autologen Transplantation, der Einfluss des Konditionierungsschemas und der Stammzellendosis auf das Engraftment geprüft.

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Auf der Basis von ambulanten und stationären Patientenakten sowie mikroverfilmten Daten (Optimal System) wurden retrospektiv alle autologen oder allogenen Transplantationen von HPC analysiert, die zwischen dem 01. Januar 2004 und dem 31. Dezember 2007 in der Sektion für Stammzell- und Immuntherapie, Dr. Mildred-Scheel-Haus, des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel, durchgeführt wurden.

Stichtag für die Evaluation des „Follow-up“ war der 01.04.2009. Die mediane Beobachtungszeit betrug nach autologer Transplantation 486,5 Tage, nach allogener Transplantation 561 Tage.

Die Datenerfassung erfolgte im Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft® Excel 2000.

Eine Übersicht über Patienten- und Transplantationscharakteristika geben *Tabelle 1 (autolog)* und *2 (allogen)* wieder.

Es handelte sich um insgesamt 224 autologe (158 Männer, 66 Frauen) und 209 allogene (125 Männer, 84 Frauen) Transplantationen von HPC.

Das mediane Alter bei allogener Transplantation lag bei 46 Jahren (Minimum: 4; Maximum: 71), bei autologer Transplantation bei 56 Jahren (Minimum: 2; Maximum: 72).

99,6 % der autologen Transplantationen und 89,5 % der allogenen Transplantationen wurden mit HPC aus dem PB durchgeführt. Für die restlichen Transplantationen wurde Knochenmark verwendet.

2.2 Statistische Auswertung

Die Datenauswertung erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS® für Windows (Version 13.0.1) und wurde als retrospektive Datenanalyse durchgeführt.

Für die statistische Analyse wurden verteilungsunabhängige, nichtparametrische Tests gewählt. Ein Signifikanzniveau von $p \leq 0,05$ wurde als signifikant erachtet.

Je nach Fragestellung wurden verschiedene Testmethoden angewandt.

Zunächst wurden bestimmte Faktoren deskriptiv analysiert und dargestellt. Alle Daten werden in der beschreibenden Statistik als Median mit Minimum und Maximum angegeben.

Bei Vergleichen, bei denen in den Variablen ein nominales Skalenniveau gegeben war, wurde der Chi-Quadrat-Test nach Pearson angewandt. Bei den Variablen mit mindestens ordinalskalierten Daten, kam der Kruskal-Wallis-Test für mehr als 2 unabhängige Gruppen zur Anwendung.

Analysen zur Überlebenszeit wurden mittels Kaplan-Meier-Analysen berechnet und mit entsprechenden Kurven dargestellt.

Die Ergebnisse wurden mithilfe des Log-Rank (Mantel-Cox) Tests statistisch verglichen.

Die Textverarbeitung sowie die Anfertigung der Tabellen erfolgte mit Microsoft® Word 2000. Die Graphiken wurden mit Microsoft® Excel 2000 für Windows angefertigt.

3 Ergebnisse

(siehe Tabelle 3 und 4)

3.1 Autologe Transplantation hämatopoetischer Stamm- und Progenitorzellen

3.1.1 Gesamtüberleben und rezidivfreies Überleben

Der Zielfaktor Überleben wurde in dieser Arbeit unterteilt in das Gesamtüberleben (overall survival= OS) einerseits, sowie das rezidivfreie Überleben (disease-free-survival= DFS) andererseits.

Der Mittelwert für das OS nach autologer Stammzelltransplantation betrug 45,7 Monate, der Mittelwert für das DFS 28,3 Monate bei einer medianen Beobachtungszeit von 16,2 Monaten.

3.1.1.1 Einfluss des Konditionierungsschemas (Ganzkörperbestrahlung (TBI) versus Non-TBI) auf das Gesamtüberleben sowie das rezidivfreie Überleben

Die Kaplan-Meier-Statistik zeigte zwar ein längeres mittleres OS nach TBI (48,9 Monate) als nach Non-TBI (40,6 Monate), dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant ($p= 0,271$) (siehe Abbildung 2).

Anders zeigten sich die Auswirkungen auf das DFS. Hier ergab sich ein statistisch signifikantes ($p= 0,014$) längeres mittleres DFS nach TBI (42,2 Monate) als nach Non-TBI (26,2 Monate) (siehe Abbildung 3).

3.1.1.2 Einfluss der Stammzelldosis ($CD34^+$ -Zellen/kg KG \leq oder $> 6 \times 10^6$ /kg KG) auf das Gesamtüberleben sowie das rezidivfreie Überleben

Die Anzahl der $CD34^+$ -Zellen wurde als Maß für die Anzahl transplantiertes HPC angesehen. Die Stammzelldosis wurde, bei im Median $6,3 \times 10^6$ /kg KG verabreichten $CD34^+$ -Zellen, mit abgerundet 6×10^6 /kg KG $CD34^+$ -Zellen dichotom verglichen ($CD34^+$ -Zellen/kg KG \leq oder $> 6 \times 10^6$ /kg KG).

Bei der Betrachtung des OS ergab sich im Vergleich der unterschiedlichen Stammzell Dosen kein nennenswerter Unterschied in Abhängigkeit von der Zelldosis ($CD34^+$ -Zellen/kg KG $\leq 6 \times 10^6$ /kg KG: 45,1 Monate, $> 6 \times 10^6$ /kg KG: 43,3 Monate, $p= 0,253$).

Die Untersuchung des DFS zeigte einen besseren Ausgang bei Transfusion einer höheren Stammzell dosis ($CD34^+$ -Zellen/kg KG $> 6 \times 10^6$ /kg: 29,7 Monate, $CD34^+$ -Zellen/kg KG $\leq 6 \times 10^6$ /kg: 20,6 Monate, $p= 0,067$), wobei dies statistisch nicht signifikant war.

3.1.1.3 Einfluss des Status vor Transplantation auf das Gesamtüberleben sowie das rezidivfreie Überleben

Der Erkrankungsstatus vor Transplantation wurde in dieser Arbeit unterteilt in das Vorliegen einer kompletten Remission (CR) sowie das Nicht-Vorliegen einer kompletten Remission (Non-CR). Der Grad der Remission diente als Erfolgsparameter der Vorbehandlung vor Transplantation.

In der Auswertung zeigte sich bei Transplantation im Status einer kompletten Remission sowohl ein längeres mittleres OS (CR 48,9 Monate, Non- CR 43,5 Monate, $p= 0,095$) als auch ein längeres mittleres DFS (CR 40,2 Monate, Non-CR 27,5 Monate, $p= 0,196$), wobei dies für beide Parameter statistisch nicht signifikant war (*siehe Abbildungen 4/5*).

3.1.1.4 Einfluss der Diagnose auf das Gesamtüberleben sowie das rezidivfreie Überleben

Die Erkrankungen, bei denen eine autologe Transplantation durchgeführt worden war, wurden in 3 Diagnosegruppen unterteilt: 1. Plasmazellerkrankungen (132 Patienten), 2. Non-Hodgkin-Lymphome (58 Patienten) und 3. Leukämien/ Myelodysplastische Syndrome/ Morbus Hodgkin/ solide Tumoren (34 Patienten).

Betrachtet man das OS, war festzustellen, dass sowohl Patienten mit NHL (46,7 Monate) als auch Patienten mit PCD (43,6 Monate) der dritten Diagnosegruppe (28,8 Monate) bezüglich des Gesamtüberlebens überlegen waren. Der Log-Rank Test ergab jedoch einen statistisch nicht signifikanten p-Wert von 0,064 (*siehe Abbildung 6*).

Anders zeigte sich der Einfluss der Diagnose beim DFS. Hier ergab sich ein statistisch signifikant ($p=0,006$) längeres DFS bei Patienten mit NHL (49,5 Monate) im Vergleich zu Patienten mit PCD (23,4 Monate), oder Patienten mit Zugehörigkeit zur dritten Diagnosegruppe (28,2 Monate) (*siehe Abbildung 7*).

3.1.2 Leukozyten- und Thrombozyten-Engraftment

Der Median des Leukozyten-Engraftments lag bei 10 Tagen (d) (8-13), der Median des Thrombozyten-Engraftments bei 12d (9-17).

3.1.2.1 Einfluss des Konditionierungsschemas (Ganzkörperbestrahlung (TBI) versus Non-TBI) auf das Leukozyten- oder Thrombozyten-Engraftment

Insgesamt zeigte sich nach Konditionierung mit TBI im Mittel ein etwas rascheres Engraftment sowohl der Leukozyten (TBI: 10d, Non-TBI: 10,5d, $p=0,091$) als auch der Thrombozyten (TBI:10d, Non-TBI: 11d), dieses jedoch ohne statistische Signifikanz.

3.1.2.2 Einfluss der Stammzelldosis ($CD34^+$ -Zellen/kg KG \leq oder $>$ 6×10^6 /kg KG) auf das Leukozyten- oder Thrombozyten-Engraftment

Eine Stammzelldosis von mehr als 6×10^6 $CD34^+$ -Zellen/kg KG ergab mit 10d insgesamt ein rascheres Engraftment sowohl von Leukozyten ($\leq 6 \times 10^6$ /kg KG: 11d) als auch von Thrombozyten ($\leq 6 \times 10^6$ /kg KG: 11d). Dieser Unterschied war aber nicht signifikant.

3.2 Allogene Transplantation hämatopoetischer Stamm- und Progenitorzellen

3.2.1 Gesamtüberleben und rezidivfreies Überleben

Ebenso wie bei den Transplantationen autologer HPC wurde der Zielfaktor Überleben in dieser Arbeit unterteilt in das OS sowie das DFS. Der Mittelwert für das OS nach Transplantation allogener HPC betrug 35,3 Monate, der Mittelwert für das DFS 35,5 Monate bei einer medianen Beobachtungszeit von 19,6 Monaten.

3.2.1.1 Einfluss des Konditionierungsschemas (Ganzkörperbestrahlung (TBI) versus Non-TBI versus intensitätsreduzierte Konditionierung) auf das Gesamtüberleben sowie das rezidivfreie Überleben

Wie bei den Transplantationen autologer HPC wurde auch bei den Transplantationen allogener HPC der Einfluss des Konditionierungsschemas auf das Überleben analysiert.

Hier wurde jedoch neben den sogenannten Standard-Konditionierungsregimen (TBI und Non-TBI) auch die dosisreduzierte Konditionierung (RIC= Reduced Intensity Conditioning), auch „Mini- Transplantation“ oder „nicht-myeloablative Transplantation“ genannt, berücksichtigt.

Die statistische Auswertung zeigte ein signifikant ($p= 0,04$) längeres mittleres OS nach RIC (39,3 Monate) als nach TBI (33,5 Monate) und Non-TBI (30,1 Monate) (*siehe Abbildung 8*).

Ein längeres DFS wurde nach TBI-Konditionierung erreicht (TBI: 46,0 Monate, Non-TBI 33,0 Monate, RIC 34,5 Monate, $p= 0,076$), dieses jedoch ohne statistische Signifikanz (*siehe Abbildung 9*).

3.2.1.2 Einfluss der Stammzelldosis ($CD34^+$ -Zellen/kg KG \leq oder $> 6 \times 10^6$ /kg KG) auf das Gesamtüberleben sowie das rezidivfreie Überleben

Die Stammzelldosis wurde ebenso wie bei den autologen Transplantationen, bei im Median 6×10^6 /kg KG verabreichten $CD34^+$ -Zellen, dichotom verglichen ($CD34^+$ -Zellen/kg KG \leq oder $> 6 \times 10^6$).

Weder im Bezug auf das OS noch auf das DFS zeigte sich ein statistisch signifikanter Einfluss der Stammzelldosis.

(OS: CD34⁺-Zellen/kg KG $\leq 6 \times 10^6$ /kg KG: 32,1 Monate, $>6 \times 10^6$ /kg KG: 36,8 Monate, $p=0,225$; DFS: CD34⁺-Zellen/kg KG $\leq 6 \times 10^6$ /kg KG: 34,8 Monate, $>6 \times 10^6$ /kg KG: 35,2 Monate, $p=0,9$)

3.2.1.3 Einfluss der CD3⁺ Zelldosis (CD3⁺-Zellen/kg KG \leq oder $> 3 \times 10^8$ /kg KG) auf das Gesamtüberleben sowie das rezidivfreie Überleben

Es wurde untersucht, ob die Anzahl von CD3⁺-Zellen im Transplantat Auswirkungen auf das Überleben hat. Der Vergleich erfolgte, bei im Median $2,4 \times 10^8$ /kg KG transplantierten CD3⁺-Zellen, bei aufgerundet 3×10^8 /kg KG dichotom (CD3⁺-Zellen/kg KG \leq oder $> 3 \times 10^8$).

Die Auswertungen zeigten, dass die Dosis der transplantierten CD3⁺-Zellen statistisch weder signifikanten Einfluss auf das OS noch auf das DFS hat.

3.2.1.4 Einfluss des Status vor Transplantation auf das Gesamtüberleben sowie das rezidivfreie Überleben

Die statistische Analyse zeigte ein signifikant längeres OS bei kompletter Remission (CR) vor Transplantation (CR: 39,0 Monate, Non-CR: 28,7 Monate, $p=0,02$) (*siehe Abbildung 10*). Auf das DFS hatte der Status vor Transplantation jedoch keinen statistisch signifikanten Einfluss (CR: 36,6 Monate, Non-CR: 31,6 Monate, $p=0,34$) (*siehe Abbildung 11*).

3.2.1.5 Einfluss des Lebensalters bei Transplantation auf das Gesamtüberleben sowie das rezidivfreie Überleben

Das mediane Alter bei allogener Stammzelltransplantation betrug 46 Jahre (Minimum: 4; Maximum: 71).

Das Alter wurde in der Statistik dichotom betrachtet (\leq oder > 50 Jahre).

Weder auf das OS noch auf das DFS zeigte sich ein statistisch signifikanter Einfluss des Lebensalters bei Transplantation.

3.2.1.6 Einfluss der Cytomegalievirus (CMV)- Konstellation auf das Gesamtüberleben sowie das rezidivfreie Überleben

Es wurde geprüft, ob die CMV-Konstellation einen entscheidenden Einfluss auf das OS oder DFS nimmt.

Unterschieden wurde zwischen der Konstellation Patient (P) positiv (+) und Spender (S) negativ (-) und den übrigen Konstellationen (P+S+/ P-S+/ P-S-). Die statistische Analyse zeigte jedoch keinen relevanten Einfluss der CMV-Konstellation auf das Überleben.

3.2.1.7 Einfluss des Transplantationstyps (verwandt versus nichtverwandt) auf das Gesamtüberleben sowie das rezidivfreie Überleben

Insgesamt wurden 70% der allogenen Transplantationen mit nichtverwandten Spendern, 30% mit verwandten Spendern durchgeführt.

Die statistische Analyse zeigte keinen signifikanten Einfluss des Transplantationstyps auf das OS bzw. DFS.

3.2.2 Leukozyten- und Thrombozyten-Engraftment

3.2.2.1 Einfluss des Konditionierungsschemas (Ganzkörperbestrahlung (TBI) versus Non-TBI versus intensitätsreduzierte Konditionierung) auf das Leukozyten- oder Thrombozyten-Engraftment

Bei der Betrachtung des Leukozyten-Engraftments, ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied in der Wahl des Konditionierungsregimes (*siehe Abbildung 13*).

Es zeigte sich jedoch ein erheblich rascheres Thrombozyten-Engraftment nach Non-TBI (13,0 d) und RIC (13,0 d) im Vergleich zur TBI (17,5 d) mit statistischer Signifikanz ($p=0,011$) (*siehe Abbildung 13*).

3.2.2.2 Einfluss der Stammzelldosis (CD34⁺-Zellen/kg KG \leq oder $>$ 6×10^6 /kg KG) auf das Leukozyten- oder Thrombozyten-Engraftment

Im Median kam es nach Gabe von $> 6 \times 10^6$ /kg CD34⁺-Zellen/kg KG sowohl bei Leukozyten als auch bei Thrombozyten mit 13d zu einem einen Tag schnelleren Engraftment als nach Gabe von $\leq 6 \times 10^6$ /kg CD34⁺-Zellen/kg KG (14d). Dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant.

4 Diskussion

4.1 Autologe Transplantationen

4.1.1 Einfluss des Konditionierungsschemas (Ganzkörperbestrahlung (TBI) versus Non-TBI) auf das Gesamtüberleben, das rezidivfreie Überleben oder die Engraftmentparameter

Betrachtet man das Konditionierungsschema, so wurden 19 Patienten mit und 204 Patienten ohne TBI vorbehandelt. Patienten, die mit TBI vorbehandelt wurden, zeigten ein längeres OS (TBI 48,9 Monate/ Non-TBI 40,6 Monate; statistisch nicht signifikant) sowie ein signifikant längeres rezidivfreies Überleben (TBI 42,15 Monate/ Non-TBI 26,2 Monate; $p=0,014$) als Patienten die keine TBI erhalten hatten. Eine Erklärung findet sich ggf. darin, dass durch die aggressive Bestrahlung vorab maligne Zellen erfolgreich vernichtet werden konnten und somit das rezidivfreie Überleben verlängert wurde. Das Gesamtüberleben war möglicherweise durch Langzeitschäden/ Nebenwirkungen der aggressiven Vorbehandlung nicht statistisch signifikant länger.

Koreth et al. sahen ebenfalls ein längeres DFS nach aggressiver Vortherapie [32].

Für das Leukozyten- oder Thrombozyten-Engraftment hatte die Art des Konditionierungsschemas keine statistische Relevanz.

Die Verlässlichkeit der Ergebnisse mag jedoch durch eine niedrige Fallzahl an TBI-vorbehandelten Patienten eingeschränkt sein. Gleichzeitig waren in der Gruppe der TBI-vorbehandelten Patienten präferentiell Patienten mit einem NHL und keine Patienten mit PCD. Letztere Patientengruppe wird fast ausschließlich ohne TBI konditioniert und repräsentierte im untersuchten Patientengut 59% aller autolog transplantierten Patienten. Gleichzeitig wird bei Patienten mit PCD nach der Transplantation nicht zwangsläufig eine CR erreicht, sodass das DFS bei dieser Patientengruppe im Gegensatz zum OS von untergeordneter Bedeutung ist. Diese Verteilungen könnten den Unterschied hinsichtlich DFS und OS in Abhängigkeit von der Konditionierung erklären.

4.1.2 Einfluss der Stammzelldosis ($CD34^+$ -Zellen/kg KG \leq oder $> 6 \times 10^6$ /kg KG) auf das Gesamtüberleben, das rezidivfreie Überleben oder die Engraftmentparameter

Die Literatur besagt, dass eine hohe $CD34^+$ -Zelldosis zu schnellerem Engraftment und somit zu weniger behandlungsbedingter Mortalität (Infektionen, Blutungen, etc.) führt [33;34].

Zwar besteht über die optimale $CD34^+$ -Zelldosis noch Uneinigkeit, in der Literatur werden jedoch 2×10^6 /kg KG als Minimaldosis [35;36] sowie $4-6 \times 10^6$ /kg KG als Optimaldosis für erfolgreiches Engraftment beschrieben[37].

In unserer retrospektiven Erhebung zeigte sich bei Betrachtung der Stammzelldosis kein statistisch signifikanter Einfluss - weder auf das Engraftment noch auf das OS oder das DFS. Jedoch war das DFS nach Gabe von $> 6 \times 10^6$ $CD34^+$ -Zellen/kg KG mit im Mittel 29,7 Monaten deutlich länger als nach Gabe von $\leq 6 \times 10^6$ /kg KG $CD34^+$ -Zellen mit 20,6 Monaten ($p= 0,067$). Möglicherweise zeigten sich keine signifikanten Unterschiede nach Applikation der unterschiedlichen Stammzell Dosen, da bei im Median $6,3 \times 10^6$ /kg KG verabreichten $CD34^+$ - Zellen die Dosis mit abgerundet 6×10^6 /kg KG dichotomisiert betrachtet wurde und somit weit über der gängigen Minimaldosis liegt.

Bensinger et al haben gezeigt, dass Dosierungen $< 2 \times 10^6$ /kg KG $CD34^+$ - Zellen mit langsamerer hämatologischer Rekonstitution assoziiert sind und dass Patienten, die $> 5 \times 10^6$ /kg KG erhielten, ein viel schnelleres und robusteres Engraftment zeigten [38]. Dies entspricht den von Kiss et al. und Weaver et al. publizierten Daten [34;39].

Oran et al. bestätigen ebenfalls ein rascheres Engraftment bei Gabe von $> 5 \times 10^6$ /kg KG, zeigten jedoch keinen Vorteil für weitaus höhere Stammzell Dosen [40].

Ketterer et al. sowie Benedetti et al. haben beschrieben, dass durch Gabe von $> 15 \times 10^6$ $CD34^+$ - Zellen/kg KG nach Hochdosis-Melphalan-Konditionierung schwere Thrombozytopenien, welche die Gabe von Thrombozytenkonzentraten erfordert hätten, durch raschere hämatopoetische Rekonstruktion abgewendet werden konnten. Zudem benötigten diese Patienten weniger antibiotische Abdeckung und hatten einen kürzeren Krankenhausaufenthalt [41;42].

Einige Studien zeigen sogar bessere Überlebensraten nach Applikation noch höherer Stammzell Dosen [43;44].

Dies könnte durch die Theorie erklärt werden, dass eine dadurch frühzeitigere Immunrekonstruktion möglicherweise einen protektiven Effekt gegen einen

Erkrankungsprogress hat, entsprechend dem Graft-versus-Leukemia-Effekt nach allogener Transplantation [45;46;47].

Außerdem besteht wie o.g. bei rascherem Engraftment eine geringere behandlungsbedingte Mortalität.

In dieser sowie in oben genannten Studien wurden immer die CD34⁺-Zellen direkt nach Stammzellgewinnung und somit vor Kryokonservierung gemessen. Humpe et al. haben die CD34⁺-Zelldosis zu verschiedenen Zeitpunkten des Prozesses, den die HPC durchlaufen (vor Kryokonservierung, nach Kryokonservierung und nach Kryokonservierung korrigiert mit der Vitalität der Zellen) gemessen und den Einfluss auf das Engraftment untersucht. Die Messung der CD34⁺-Zelldosis nach Kryokonservierung ergab signifikant niedrigere Zahlen als direkt nach HPC-Gewinnung. Sie kamen zu dem Schluss, dass die CD34⁺-Zelldosis nach Kryokonservierung das Engraftment beeinflussen kann und dass die Messung nach Kryokonservierung als zusätzliche Routine in der Qualitätskontrolle vor HPC-Transplantation etabliert werden sollte [48].

Insgesamt ist es essentiell, das Verständnis für die optimale Stammzelldosis zu erweitern, um ideale Bedingungen für ein erfolgreiches Engraftment sowie ein langes und rezidivfreies Überleben zu schaffen.

4.1.3 Einfluss des Status vor Transplantation auf das Gesamtüberleben sowie das rezidivfreie Überleben

Vor autologer Transplantation befanden sich 191 Patienten in Nicht-kompletter-Remission (Non-CR). Lediglich 33 Patienten wiesen zum Zeitpunkt der Transplantation eine komplette Remission (CR) auf. Zwar zeigte sich ein deutlich längeres DFS (CR 40,2 Monate/ Non-CR 27,5 Monate) sowie ein längeres OS (CR 48,9 Monate/ Non-CR 43,5 Monate) für Patienten in CR vor Transplantation, beide Unterschiede waren jedoch statistisch nicht signifikant.

In der Literatur wird eine CR vor Transplantation als Prädiktor für längeres Gesamt- und rezidivfreies Überleben beschrieben [49]. Möglicherweise konnte in der vorliegenden

Erhebung aufgrund der unterschiedlich starken Vergleichsgruppen kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden.

4.1.4 Einfluss der Diagnose auf das Gesamtüberleben sowie das rezidivfreie Überleben

Der Einfluss der Diagnose auf das OS sowie DFS nach Transplantation autologer HPC wurde retrospektiv untersucht.

Gegenübergestellt wurden dabei drei Diagnosegruppen:

1. Plasmazellerkrankungen (132 Patienten),
2. Non-Hodgkin-Lymphome (58 Patienten) und
3. Leukämien/ Myelodysplastische Syndrome/ Morbus Hodgkin/ solide Tumoren (34 Patienten).

Auf das Gesamtüberleben zeigte sich in unserer Auswertung kein signifikanter Einfluss der unterschiedlichen Diagnosegruppen. Jedoch sollte bemerkt werden, dass Patienten der NHL-Gruppe (46,7 Monate) im Mittel 18 Monate länger gelebt haben, als Patienten aus der dritten Diagnosegruppe (28,8 Monate).

Die Gruppe der Patienten mit NHL wies ein signifikant längeres mittleres DFS (49,5 Monate, $p=0,006$) sowohl gegenüber der Patientengruppe mit PCD (23,4 Monate) als auch gegenüber der dritten Diagnosegruppe (28,2 Monate) auf.

Xiaoyan et al. haben 2001 den Langzeiteffekt der autologen Stammzelltransplantation bei der Behandlung verschiedener hämatologischer Malignitäten untersucht und festgestellt, dass die autologe periphere Blutstammzelltransplantation signifikant die Prognose von NHL-Patienten verbessern kann [50]. Da jedoch nur 6 NHL-Patienten in die Studie einbezogen wurden, ist die Aussagekraft dieser Daten fraglich.

Auch in unserer Studie, in der weitaus mehr Patienten eingeschlossen wurden, ist das Ergebnis kritisch zu betrachten, da klinische Gruppierung, Staging der Erkrankung, Alter des Patienten, körperlicher Allgemeinzustand und Begleitsymptomatik in den unterschiedlichen Diagnosegruppen nicht berücksichtigt wurden.

Es bleibt allerdings zu konstatieren, dass die Gruppe der NHL-Patienten im Vergleich mit den anderen hier untersuchten Patientengruppen das signifikant längste ereignisfreie Überleben

aufwies und somit am meisten von der Transplantation autologer HPC hinsichtlich der Krankheitskontrolle zu profitieren scheint.

4.2 Allogene Transplantationen

4.2.1 Einfluss des Konditionierungsschemas (Ganzkörperbestrahlung (TBI) versus Non-TBI versus intensitätsreduzierte Konditionierung) auf das Gesamtüberleben, das rezidivfreie Überleben oder die Engraftmentparameter

Die Entwicklung der intensitätsreduzierten, nicht-myeloablativen Konditionierung ermöglicht es Patienten, die aufgrund hohen Alters, schlechten Allgemeinzustands oder diversen Begleiterkrankungen nicht für eine konventionelle Therapie geeignet sind, sich einer notwendigen allogenen Stammzelltransplantation zu unterziehen [51].

Insgesamt wurden 91 Patienten vor allogener peripherer Blutstammzelltransplantation mit intensitätsreduzierter, nicht-myeloablativer Konditionierung (RIC) und 116 Patienten mit konventioneller Hochdosistherapie, davon 34 mit Ganzkörperbestrahlung (TBI) und 82 ohne TBI (Non-TBI), vorbehandelt. Bei zwei Patienten fehlen diesbezüglich die Daten.

Es zeigte sich ein signifikant längeres OS nach Vorbehandlung mit RIC (39,3 Monate, $p=0,04$) im Vergleich zur konventionellen Behandlung mit TBI (33,5 Monate) oder Non-TBI (30,1 Monate).

Bei Betrachtung des DFS ergab sich eine Tendenz für längeres rezidivfreies Überleben nach TBI (46,0 Monate, $p=0,067$), als nach Non-TBI (33,0 Monate) und RIC (34,5 Monate), jedoch ohne statistische Signifikanz.

Insgesamt sind unsere Ergebnisse mit denen diverser anderer Studien vergleichbar.

Konventionelle Hochdosistherapie geht aufgrund hoher Toxizität mit einem erhöhten Risiko für eine Sepsis in Neutropenie mit einem erhöhten Blutungsrisiko sowie einem schlechteren Gesamtüberleben einher [52;53;54].

TBI-kombinierte Konditionierung wurde von Dreger et al. 2003 als signifikanter Marker für eine erhöhte Sterblichkeit beschrieben [55].

RIC dagegen reduziert maßgeblich die behandlungsbedingte Mortalität (TRM) und kann dadurch zu einer Verbesserung des Gesamtüberlebens führen [56].

Diaconescu et al. haben RIC als den stärksten Prädiktor für eine niedrige TRM beschrieben [57].

Eine weit verbreitete Meinung ist, dass je geringer die Intensität des Konditionierungsschemas ist, desto niedriger sei auch das Risiko für das Auftreten von GvHD [58].

Ferrara J.L. hat 2000 beschrieben, dass durch die milde extrazelluläre Toxizität der RIC weniger Gewebeschäden, vor allem der gastrointestinalen Schleimhaut, entstehen und durch geringere Zellyse weniger Zytokine und inflammatorische Mediatoren freigesetzt werden, die die Entstehung einer GvHD induzieren können [59].

Außerdem entwickelt sich häufig nach RIC ein gemischter Chimärismus, d.h. eine Persistenz der Empfänger-Hämatopoese neben der des Spenders, was ebenfalls das Risiko für das Auftreten einer GvHD senkt [60;61;62].

Einige Autoren beschreiben jedoch ein erhöhtes Rückfallrisiko nach RIC, da durch die niedrige Toxizität residuelle Tumorzellen verbleiben können und somit eine minimale Resterkrankung (MRD) persistieren kann [63;64].

Darüber hinaus kann auch der häufig bestehende gemischte Chimärismus mit einem höheren Rückfallrisiko vergesellschaftet sein [60;61;62]. Spender-Lymphozyten-Infusionen (Donor-Lymphocyte-Infusions (DLI)) können bei vorliegendem gemischtem Chimärismus und MRD einen manifesten Erkrankungsrückfall verhindern [65].

Eine weitere Therapieoption zur Reduktion der MRD bilden Immuntherapeutika, die zielgerichtet gegen Tumorzellen eingesetzt werden können.

Perez-Simon et al. haben 2002 in ihrer Arbeit über die Dringlichkeit von molekularem Monitoring zur frühen Erkennung von MRD berichtet, damit eine frühzeitige Intervention mit z.B. DLI möglich wird und damit der richtige Zeitpunkt derartiger Transfusionen und die optimale Dosis abschätzbar wird [66].

Eine Erklärung für unser Ergebnis eines nicht signifikanten, aber längeren DFS nach konventioneller Hochdosiskonditionierung plus TBI findet sich möglicherweise darin, dass mit dieser Methode durch stärkere Zytotoxizität und hohe Bestrahlungsintensität Tumorzellen effektiver vernichtet wurden und somit die Rückfallrate reduziert werden konnte.

Zudem präsentierte sich ein signifikant ($p=0,011$) rascheres Thrombozyten-Engraftment nach Non-TBI und RIC (jeweils 13d) als nach TBI (17,5d). Dieses Ergebnis ist am ehesten damit zu erklären, dass nach TBI das Engraftment, in dem aufgrund starker Toxizität durch hohe Bestrahlungsintensität beeinträchtigten Gewebe, erschwert ist.

Auch das Leukozyten-Engraftment zeigte sich nach Non-TBI (13d) und RIC (14d) im Median rascher als nach TBI (15,5d), jedoch ohne statistische Signifikanz ($p=0,111$).

4.2.2 Einfluss der Stammzelldosis ($CD34^+$ -Zellen/kg KG \leq oder $> 6 \times 10^6$ /kg KG) sowie der $CD3^+$ Zelldosis ($CD3^+$ -Zellen/kg KG \leq oder $> 3 \times 10^8$ /kg KG) auf das Gesamtüberleben, das rezidivfreie Überleben oder die Engraftmentparameter

In der vorliegenden Studie zeigte sich kein nennenswerter Einfluss der Stammzelldosis oder der $CD3^+$ -Zelldosis auf das OS oder DFS. Das Leukozyten- und Thrombozyten-Engraftment zeigten im Median ein um einen Tag schnelleres Engraftment nach Gabe von $>6 \times 10^6$ $CD34^+$ -Zellen/kg KG (13d) als nach Gabe von $\leq 6 \times 10^6$ $CD34^+$ -Zellen/kg KG (14d), dies jedoch ohne statistische Signifikanz.

Bei der Untersuchung von Knochenmark als Stammzellquelle wurde ein positiver Effekt hoher Stammzell Dosen auf rascheres Engraftment, das Auftreten weniger Therapie-bedingter Mortalität und für ein besseres Überleben beschrieben [67;68].

Im Unterschied dazu, sowie zur autologen Transplantation, fand sich sowohl in der Literatur als auch in unserer Erhebung keine klare Korrelation zwischen der $CD34^+$ - und $CD3^+$ -Zelldosis und der Geschwindigkeit des Engraftments, sowie des OS und DFS bei Transplantation allogener HPC [69;70;71;72;73;74].

Heimfeld S. hat 2003 festgestellt, dass Patienten, die eine Intermediär-Dosis an $CD34^+$ -Zellen erhielten, ein besseres „Outcome“ nach peripherer Blutstammzelltransplantation hatten als diejenigen, die geringe oder hohe Stammzell Dosen erhielten [75].

Singhal et al. haben berechnet, dass die Gabe von $\geq 2 \times 10^6$ $CD34^+$ -Zellen/kg KG mit weniger behandlungsbedingter Mortalität und längerem OS und DFS einhergehen [76].

Einige Studien zeigen jedoch bei hohen $CD34^+$ -Zelldosen eine erhöhte Inzidenz für das Auftreten von akuter und vor allem chronischer Spender-gegen-Wirt Erkrankung (GvHD) durch den hohen Gehalt an T-Zellen [70;77].

Dies wiederum kann je nach Schwere der GvHD eine erhöhte Therapie-bedingte Mortalität nach sich ziehen [78], andererseits auch durch einen gleichzeitigen „Transplantat-gegen-Leukämie“-Effekt die Rückfallquote reduzieren und somit das Überleben verbessern.

Cao et al. widerlegten, dass hohe CD34⁺-Zelldosen das Auftreten von GvHD, insbesondere der chronisch-extensiven GvHD, signifikant beeinflussen. Sie stimmen jedoch sowohl mit unserer Erhebung als auch o.g. Studien darin überein, dass CD34⁺-Zelldosis und CD3⁺-Zelldosis nicht signifikant prädiktiv für Engraftment sowie OS und DFS sind [79].

Tsirigotis et al. konnten ebenfalls keinen sicheren Zusammenhang zwischen hohen Stammzell Dosen und erhöhtem Risiko für chronische GvHD herstellen. Sie erklären die Ergebnisse damit, dass in ihrer Studie hohe Stammzell Dosen nach dosisreduzierter Konditionierung verabreicht wurden, welche wiederum das Auftreten von GvHD reduziert. Zudem wurde Anti-Thymozyten-Globulin (ATG) mit seinem anti-GvHD-Effekt als GvHD-Prophylaxe verabreicht, was ebenfalls den Einfluss der Stammzell Dosis auf die GvHD-Entwicklung mindern kann [80].

Insgesamt bleibt es kontrovers, ob die Stammzell Dosis das Auftreten von GvHD, die Geschwindigkeit des Engraftments oder das Überleben signifikant beeinflusst.

Festzuhalten bleibt, dass der Einfluss der Stammzell Dosis auf das „outcome“ nach allogener peripherer Blutstammzelltransplantation von diversen Faktoren, wie Konditionierungsschema, GvHD-Prophylaxe/ T-Zell-Depletion, Status vor Transplantation, etc., abhängig ist.

4.2.3 Einfluss des Status vor Transplantation auf das Gesamtüberleben sowie das rezidivfreie Überleben

Vor allogener Stammzelltransplantation befanden sich 116 Patienten in kompletter Remission (CR) und 93 Patienten in nicht-kompletter Remission (Non-CR).

Die statistische Analyse zeigte ein signifikant längeres OS bei CR vor Transplantation, als bei Non-CR (CR: 39,0 Monate, Non-CR: 28,7 Monate, $p= 0,02$) (*siehe Abbildung 11*). Auf das DFS hatte der Status vor Transplantation jedoch keinen statistisch signifikanten Einfluss (CR: 36,6 Monate, Non-CR: 31,6 Monate, $p= 0,34$) auch wenn die Patienten bei CR vor Transplantation im Mittel 5 Monate länger rezidivfrei blieben als bei Non-CR.

Diese Erhebung zeigt, dass eine komplette Remission vor Transplantation ein starker Prädiktor für einen erfolgreichen Transplantationsausgang mit längerem Gesamtüberleben ist. Die vorliegenden Ergebnisse decken sich mit denen anderer Studien [55;81].

4.2.4 Einfluss des Lebensalters bei Transplantation auf das Gesamtüberleben sowie das rezidivfreie Überleben

Das mediane Alter bei allogener Transplantation betrug 46 Jahre und wurde aufgerundet dichotom (\leq / $>$ 50 Jahre) betrachtet.

Weder auf das OS noch auf das DFS zeigte sich ein statistisch signifikanter Einfluss des Lebensalters bei Transplantation. Damit wird das Ergebnis von Dreger et al. unterstützt, die ebenfalls keinen nachteiligen Effekt des Alters >50 Jahre auf das OS/DFS fanden [55].

4.2.5 Einfluss der Cytomegalievirus (CMV)- Konstellation auf das Gesamtüberleben sowie das rezidivfreie Überleben

Es wurde geprüft, ob die CMV- Konstellation einen entscheidenden Einfluss auf das OS oder DFS nimmt.

Unterschieden wurde zwischen der Konstellation Patient (P) positiv (+) und Spender (S) negativ (-), welche als die Konstellation mit höchstem Risiko für den Empfänger gewertet wird, und den übrigen Konstellationen (P+S+/ P-S+/ P-S-).

In der Literatur wird der Einfluss des CMV Serostatus sowohl vom Empfänger als auch vom Spender auf das OS und DFS kontrovers diskutiert. Chen et al. schreiben, dass CMV-Infektionen mit einer erhöhten Mortalität bei immunkompromittierten Patienten vor allem nach Transplantation allogener HPC assoziiert sind [82].

Auf der Basis von DRST-Daten (DRST-Jahresbericht 2011) hat Schmidt-Hieber den Einfluss des CMV Serostatus bei 544 Patienten mit sekundärer akuter Leukämie nach allogener Stammzelltransplantation untersucht. Er kam zu dem Schluss, dass CMV Seropositivität des Empfängers und/oder des Spenders mit einem ungünstigen DFS und OS assoziiert ist. Die ungünstigste Prognose bildete die Kombination CMV seropositiver Empfänger mit seropositivem Spender [83].

Unsere statistische Analyse zeigte keinen relevanten Einfluss der CMV-Konstellation auf das Überleben und unterstützt somit die Ergebnisse von Valcarcel et al., die 2005 keinen signifikanten Einfluss des CMV Serostatus auf das OS feststellen konnten. Jedoch waren in dieser Studie auch nur 12 Patienten seronegativ für CMV, was sicherlich die Aussagekraft einschränkt. Zumindest ist in der Studie kein CMV-seronegativer Patient nach Transplantation von allogenen HPC eines CMV-seronegativen Spenders verstorben [56].

4.2.5 Einfluss des Transplantationstyps (verwandt versus nichtverwandt) auf das Gesamtüberleben sowie das rezidivfreie Überleben

Insgesamt wurden 70% der Transplantationen allogener HPC mit nichtverwandten Spendern und 30% mit verwandten Spendern durchgeführt. In 82,3% der Fälle waren Spender und Empfänger HLA-kompatibel.

Die statistische Analyse zeigte keinen signifikanten Einfluss des Transplantationstyps auf das OS bzw. DFS.

Laut DRST-Jahresbericht 2011 konnte in den letzten 10 Jahren eine kontinuierliche Zunahme der Transplantationen von Stammzellen unverwandter Spender verzeichnet werden [84].

Unsere Ergebnisse decken sich mit den meisten Ergebnissen in der Literatur. Zum Beispiel hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2011 30 Studien zu allogenen Stammzelltransplantationen untersucht, deren Ergebnisse verglichen, und festgestellt, dass in den Studien, in denen verwandte mit nichtverwandten Spendern verglichen wurden, weder ein Vor- noch ein Nachteil durch den jeweiligen Transplantationstyp auf das OS und DFS entstand [85].

Dreger et al. kamen 2003 zu einem anderen Ergebnis und zwar, dass der Einsatz nichtverwandter Spender mit einem frühen Erkrankungsrückfall korreliert. In dieser Studie wurden allerdings zum einen nur in 19% der Fälle nichtverwandte Spender eingesetzt, und zum anderen fand in der Zwischenzeit eine Weiterentwicklung der immunsuppressiven und supportiven Therapien statt, was die Aussagekraft dieser Studie einschränken mag.

5 Zusammenfassung und klinische Konsequenzen

Bei vielen malignen und nichtmalignen Erkrankungen ist die autologe oder die allogene Transplantation hämatopoetischer Stamm- und Progenitorzellen (HPC) eine potenziell kurative Therapie. Ziel dieser Arbeit war es, die Auswirkungen verschiedener Einflussfaktoren auf das Gesamt- (OS) und das rezidivfreie Überleben (DFS) sowie auf die immunologische Rekonstitution nach autologer oder allogener Transplantation von HPC retrospektiv zu analysieren, die zwischen dem 01. Januar 2004 und dem 31. Dezember 2007 im Dr. Mildred-Scheel-Haus des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel, durchgeführt worden sind. Insgesamt wurden 224 autologe und 209 allogene Transplantationen von HPC untersucht.

Bei den Transplantationen autologer HPC zeigte sich ein statistisch signifikant längeres DFS nach Konditionierung mit Ganzkörperbestrahlung (TBI) als nach Konditionierung ohne TBI (Non-TBI). Auch zeigte sich ein signifikant längeres DFS in der Gruppe der Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom im Vergleich zu Patienten mit Plasmazellerkrankungen oder mit Leukämien/ Myelodysplastischen Syndromen/ Morbus Hodgkin/ soliden Tumoren.

Auf das OS zeigte sich kein statistisch signifikanter Einfluss des Konditionierungsschemas, der Stammzelldosis, des Status vor Transplantation sowie der Erkrankungsdiagnose. Wobei zu bemerken ist, dass das Gesamtüberleben nach TBI im Mittel 8,3 Monate länger war als nach Non-TBI und dass Patienten, die im Status einer kompletten Remission (CR) transplantiert wurden, im Mittel 5,4 Monate länger lebten. Auch Patienten, die $>6 \times 10^6$ CD34⁺-Zellen/kg KG erhielten, lebten im Schnitt über 9 Monate länger rezidivfrei als Patienten die eine niedrigere Stammzelldosis erhalten hatten.

Das Leukozyten- und Thrombozytenengraftment zeigte sich sowohl von der Wahl des Konditionierungsschemas als auch von der Stammzelldosis unbeeinflusst.

Es gilt festzuhalten, dass eine aggressive Bestrahlung signifikant das DFS verlängern kann. Um eventuelle gravierende Langzeitnebenwirkungen, wie z.B. das Auftreten von Zweitmalignomen, Lungen-, Darm- und Schilddrüsenfunktionsstörungen, etc. beurteilen zu können, bedarf es weiterer Studien mit längerer Beobachtungszeit.

Die in dieser Studie gefundene starke Tendenz zu besserem Überleben bei CR vor Transplantation unterstreicht die Bedeutung, Patienten vor Transplantation in den Status der kompletten Remission bzw. einer bestmöglichen Krankheitskontrolle zu bringen.

Auch die Tendenz zu einem längerem DFS nach Applikation von $>6 \times 10^6$ CD34⁺-Zellen/kg KG zeigt, dass es essentiell ist, das Verständnis für die optimale Zelldosis auszubauen, um

ideale Bedingungen für eine erfolgreiche Transplantation mit für den Patienten langem Überleben zu schaffen. Zusätzliche Verfahren, wie zum Beispiel die Messung der CD34⁺-Zellen zu verschiedenen Zeitpunkten der Prozessierung, sollten als Routine in der Qualitätskontrolle vor HPC-Transplantation etabliert werden.

Stärkster Prädiktor für ein statistisch signifikant längeres OS nach Transplantation allogener HPC war zum einen die Vorbehandlung mit reduziertem Konditionierungsschema (RIC) im Vergleich zu TBI und Non-TBI Schemata, zum anderen die CR vor Transplantation im Vergleich mit Non-CR. CD34⁺-und CD3⁺-Zelldosis, Alter des Patienten, die CMV-Konstellation sowie der Transplantationstyp (verwandt/ nicht-verwandt) zeigten keinen statistisch signifikanten Einfluss auf OS und DFS. Auch ergab sich kein statistisch signifikanter Einfluss der CD34⁺-Zelldosis auf das Engraftment. Statistisch signifikant zeigte sich ein im Median um 4,5 d späteres Thrombozyten-Engraftment nach TBI-Konditionierung im Vergleich zur Vorbehandlung mit RIC und Non-TBI Schemata.

Schlussfolgern lässt sich somit, dass ein deutlicher Vorteil für das Gesamtüberleben durch den Einsatz von RIC sowie ein Vorteil für rascheres Thrombozyten-Engraftment nach RIC und Non-TBI Schemata besteht. Hier sind weitere Studien mit längerer Beobachtungszeit sinnvoll, um z.B. die Gefahr des Erkrankungsrückfalls nach RIC besser einschätzen zu können. Das signifikant längere OS bei CR vor Transplantation zeigt, analog zu den autologen Transplantationen, die Dringlichkeit, möglichst viele Patienten vor einer allogenen Transplantation in eine komplette Remission bzw. in den Zustand einer bestmöglichen Kontrolle der Grunderkrankung zu bringen. Wie bei den autologen ist es auch bei den allogenen Transplantationen wichtig, das Verständnis für die ideale Stammzelldosis auszubauen, um optimale Voraussetzungen für erfolgreiches Engraftment und Überleben zu schaffen. Auch die Relevanz für die optimale CD3⁺-Zelldosis sollte in weiteren Studien geprüft werden.

6 Literaturverzeichnis

- [1] Kröger N., Zander A. (2004): *Allogene Stammzelltherapie- Grundlagen, Indikationen und Perspektiven*. 1. Aufl., pp 30,31,96 UNI-MED SCIENCE, Bremen
- [2] Rieger M., Schroeder T. (2007): *Hämatopoetische Stammzellen*. BioSpektrum, 13. Jahrgang, 03.07, pp254-256
- [3] Beutler B., Cerami A. (1988): Tumor necrosis, cachexia, shock and inflammation: a common Mediator. *Ann Rev Biochem* 57, pp505-519
- [4] Tobler A. (1993): Die Bedeutung der Zytokine in der normalen und leukämischen Hämatopoese. *Schweiz Med. Wochenschr.* 123, pp44-52
- [5] Wahl S., Wong H., Mc Cartney- Francis N. (1989): Role of growth factors in inflammation and repair. *J Cell Biology* 40, pp193-199
- [6] Metcalf D. (1987): The Wellcome foundation lecture, 1986. The molecular control of normal and leukaemic granulocytes and macrophages. *Proc.R.Soc.Lond (Biol.)* 230, pp389-423
- [7] Metcalf D. (1991): The Florey lecture, 1991. The colony- stimulating factors: discovery to clinical Use. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B* 333, pp147-173
- [8] Metcalf D. (1997): the Charlotte friend memorial lecture. The role of haematopoetic growth factors in the development and suppression of myeloid leukemias. *Leukemia* 11, pp1599-1604
- [9] Oettinger H., Müller C., Beelen D., Ehninger G., Schmitz N., Zander A., Schrezenheimer H.(2006) Entwicklung in der hämatopoetischen Stammzelltransplantation, *Dtsch. Ärztebl.* 2006; 103(37): pp2381-6
- [10] Siegmund-Schultze N. (2009): Allogene Stammzelltransplantation: Nachschub aus der Nabelschnur, *Dtsch. Ärztebl.* 2009; 106(3): p75
- [11] Serke S., Arseniev L., Watts M., Fritsch G., Ingles-Esteve J., Johnsen H.E., Linch D., Cancelas J.A., Meyer O., Kadar J.G., Huhn D. and Matcham J. Imprecision of counting CFU- GM colonies and CD34-expressing cells. *Bone Marrow Transplantation* 1997; 20: pp 57–61
- [12] Herbert D.J., Miller D.T., Bagwell C.B.. Automated analysis of flow cytometric data for CD34+ stem cell enumeration using a probability state model. *Cytometry Part B* 2012; 82B: pp313–318.
- [13] Klinker E., Weißinger F. (2004): Autolge Stammzelltransplantation. *Bayrisches Ärztebl.* 2/2004, pp118-120
- [14] Zhang Y.U., Chen Y.K., Fan Z.P., Xu D., Jiang Q.L., Sun J., Liu Q.F. Department of Hematology, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China. Impact of HLA compatibility on the outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia. *J South Med Univ*; 2011; 31: p3
- [15] Hochhaus A., Fischer Th., Beelen D. (2006): Chronisch myeloische Leukämie (CML), *DGHO*, April 2006, p6
- [16] Jahresbericht 2011 des Deutschen Registers für Stammzelltransplantationen: 4.Transplantationsstandort Deutschland 1998-2011; pp21-30
- [17] Bensinger W.I., Martin P.J., Storer B., Clift R., Forman S.J., Negrin R., et al. Transplantation of bone marrow as compared with peripheralblood cells from HLA-identical relatives in patients with hematologic cancers. *N Engl J Med* 2001; 344: pp175-81.
- [18] Özcan M., Stüin C., Akcaglayan E., Akan H., Arslan O., Ilhan O., et al. Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (rh-GCSF) may accelerate hematopoietic recovery after HLA-identical sibling allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2001;27: pp 499-505.
- [19] Laughlin M.J., Barker J., Bambach B., Koc O.N., Rizzieri D.A., Wagner J.E., et al. Hematopoietic engraftment and survival in adult recipients of umbilical-cord blood from unrelated donors. *New England Journal Med* 2001;344: pp 1815-22.
- [20] Powles R., Mehta J., Kulkarni S., Treleaven J., Millar B., Marsden J., et al. Allogeneic blood and bone-marrow stem-cell transplantation in haematological malignant diseases: a randomised trial. *Lancet* 2000;355: pp 1231-7.

- [21] Siena S., Schiavo R., Pedrazzoli P., Carlo-Stella C. Therapeutic relevance of CD34+ cell dose in blood cell transplantation
- [22] Pick T. (1990): Graft rejection In: Johnson FL, Pochedly C (eds), Bone marrow transplantation in children. Raven Press, New York, pp341-348
- [23] Exner B., Domenick M., Bergheim M. et al. (1999): Clinical applications of mixed chimerism. *Ann N.Y. Acad Sci* 30: pp377-385
- [24] Ho V., Soiffer R. (2001): The history and future of T-cell-depletion as GvHD- prophylaxis for Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 98: pp3192-3204
- [25] Aker M., Kapelushnik J., Pugatsch T. et al. (1998): Donor lymphocyte infusion to displace residual host haematopoietic cells after allogeneic bone marrow transplantation for beta-thalassaemia major. *J Pediatric Hematol Oncol* 20: pp145-148
- [26] Dazzi F., Goldmann J. (1999): Donor lymphocyte infusions. *Curr Opin Hematol* 6: pp394-399
- [27] Grandage V., Cornish J., Pamphilon D. et al. (1998): Second allogeneic bone marrow transplants From unrelated donors for graft failure following initial unrelated donor bone marrow. *Bone Marrow transplant* 21: pp687-690
- [28] Gaziev D., Polchi P., Lucarelli G. et al. (1999): Second marrow transplants for graft failure In patients with thalassemia. *Bone marrow transplant* 24: pp1299-1306
- [29] Billingham, R.(1966): The biology of graft-versus-host reactions, *Harvey Lect* (vol. 62), pp21-78
- [30] Kröger N., Zander A. (2004): *Allogene Stammzelltherapie- Grundlagen, Indikationen und Perspektiven*. 1. Aufl., pp 102-108, UNI-MED SCIENCE Bremen
- [31] Einsele, H.; Bertz, H.; Beyer, J.; Kiehl, M. G.; Runde, V.; Kolb, H. J.; Holler, E.; Beck, R.; Schwerdfeger, R.; Schumacher, U.; Hebart, H.; Martin, H.; Kienast, J.; Ullmann, A. J.; Maschmeyer, G.; Kruger, W.; Niederwieser, D.; Link, H.; Schmidt, C. A.; Oettle, H. and Klingebiel, T. (2003): Infectious complications after allogeneic stem cell transplantation: epidemiology and interventional therapy strategies--guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO), *Ann Hematol* (vol. 82 Suppl 2), pp175-85.
- [32] Koreth J., Cutler C.S., Djulbegovic B., Behl R., Schlossmann R.L., Munshi N.C., Richardson P.G. et al.
High dose therapy with single autologous transplantation versus chemotherapy for newly diagnosed multiple myeloma: a systemic review and meta- analysis of randomized controlled trials. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007; 3: pp183-196
- [33] Perez-Simon J.A., Martin A., Caballero D., Corral M., Nieto M.J., Gonzalez M., et al. Clinical significance of CD34+ cell dose in long term engraftment following autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Bone marrow Transplantation* 1999; 24: pp1279-1283
- [34] Kiss J.E., Rybka W.B., Winkelstein A., de Magalhaes- Silverman M., Lister J,D'Andrea P., Ball E.D.
Relationship of CD34+ cell dose to early and late haematopoiesis following autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Bone marrow Transplantation* 1997; 19: pp303-310
- [35] Bender J.G., To L.B., Williams S., Schwartzberg L.S.: Defining a therapeutic dose of peripheral blood stem cells. *J Hematother* 1992; 1:pp329
- [36] Schiller G., Vescio R., Freytes C., Spitzer G., Sahebi F., Lee M., Wu C.H., Cao J., Lee J.C., Hong C.H.,
Lichtenstein A., Lill M., Hall J., Berenson R., Berenson J.: Transplantation of CD34+ peripheral blood progenitor cells after high-dose chemotherapie for patients with advanced multiple myeloma. *Blood* 1995; 86:p390
- [37] Desikan K.R., Tricot G., Munshi N.C., Annaissie E., Spoon D., Fassas A. et al. Preceding chemotherapie, tumor load and age influence engraftment in multiple myeloma patient mobilized with granulocyte colony stimulating- factor alone. *Br J Haematol* 2001; 112: pp242-247

- [38] Bensinger W., Appelbaum F., Rowley S., Storb R., Sanders J., Lilleby K. et al. Factors that influence collection and engraftment of autologous peripheral blood stem cells. *J Clin Oncol* 1995; 13: pp2547-2555
- [39] Weaver C.H., Hazelton B., Birch R., Palmer P., Allen C., Schwartzberg L., West W.: 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: p3961
- [40] Oran B., Malek K., Sanchowala V., Wright D.G., Quillen K., Finn K.T., La Valley M., Skinner M., Seldin D.C.; Bone marrow Transplantation 2005; 35: p572).
- [41] Ketterer N., Salles G., Raba M., Espinouse D., Sonet A., Tremisi P. et al. High CD34+ cell counts decrease hematologic toxicity of autologous peripheral blood progenitor cell transplantation. *Blood* 1998; 91: pp3148-3155
- [42] Benedetti G., Patoia L., Giglietti A., Alessio M., Pelicci P., Grignani F. Very large amounts of peripheral blood progenitor cells eliminate severe thrombocytopenia after high-dose melphalan in advanced breast cancer patients. *Bone marrow transplant* 1999; 24: pp971-979
- [43] Gordan L.N., Sugrue M.W., Lynch J.W., Williams K.D., Kahn S.A., Wigard J.R. et al.; Poor mobilization of peripheral blood stem cells is a risk factor for worse outcome in lymphoma patients undergoing autologous stem cell transplantation. *Leuk Lymphoma* 2003; 44: pp815-820
- [44] Toor A.A., Ayers J., Strupeck J., Parthasarathy M., Creech S., Rodriguez T. et al. Favourable result with a single autologous stem cell transplant following conditioning with busulfan and cyclophosphamide in patients with multiple myeloma. *Br J Hematol* 2004; 124: pp769-776
- [45] Porrata L.F., Litzow M.R., Tefferi A., Letendre L., Kumar S., Geyer S.M. et al. Early lymphocyte recovery is a predictive factor for prolonged survival after autologous hematopoietic stem cell transplantation for acute myelogenous leukemia. *Leukemia* 2002; 16: pp1311-1318
- [46] Porrata L.F., Markovic S.N. Timely reconstitution of immune competence affects clinical outcome following autologous stem cell transplantation. *Clin Exp Med* 2004; 4: pp78-85
- [47] Guillaume T., Rubinstein D.B., Symann M. Immune reconstitution and immunotherapy after autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 1998; 92: pp1471-1490
- [48] Humpe A., Hengstenberg S., Hedderich J., Buwitt-Beckmann U., Günther A., Gramatzki M. CD34+cell dose is different at different steps of HPC processing and affects engraftment kinetics of autologous HPC transplantation: An analysis of 203 transplantations 2010; 36th annual meeting of the EBMT Group, Vienna, Austria 03/2010; Poster No. P582
- [49] Sohn B.S., Park I., Yoon D.H., Lee S.S., Kang B.W., Jang G., Choi Y.H., Kim C., Lee D.H., Kim S., Huh J., Suh C. Comparison of clinical outcome after autologous stem cell transplantation between Patients with peripheral T-cell lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma. *Bone Marrow Transplantation* 2009; pp1-7
- [50] Xiaoyan K.E., Yuhua YANG, Xin ZHAO, Liangxu WANG. *Chinese medical Journal* 2001; 114 No.2: pp196-199
- [51] Slavin S., Nagler A., Naparstek E., Kapelushnik Y., Aker M., Cividalli G. et al. Non-myeloablative stem cell transplantation and cell therapy as an alternative to conventional bone marrow transplantation with lethal cytoreduction for the treatment of malignant and non-malignant hematologic diseases. *Blood* 1998; 91: pp756-763
- [52] Kotasek D.D., Shepherd K.M., Sage R.E., Dale B.M., Norman J.E., Charles P., Gregg C.A., Pillow A., Bolton A. Factors affecting blood stem cell collections following high dose cyclophosphamide mobilization in lymphoma, myeloma and solid tumors. *Bone Marrow Transplantation* 1992; 9: p11
- [53] Jagannath S., Vesole D.H., Glenn L., Crowley J., Barlogie B. Low risk intensive therapy for multiple myeloma with combined autologous bone marrow and blood stem cell support. *Blood* 1992; 80: p1666
- [54] To L.B., Haylock D.N., Simmons P.J., Juttner C.A. The Biology and clinical use of blood stem cells. *Blood* 1997; 89: p2235
- [55] Dreger P., Brand R., Hansz J., Milligan D., Corradini P., Finke J., Deliliers G.L., Martino R.,

- Russel N., van Biezen A., Michallet M., Niederwieser D. Treatment-related mortality and graft-versus-leukemia activity after allogeneic stem cell transplantation for chronic lymphocyte leukemia using intensity-reduced conditioning. *Leukemia* 2003; 17: pp841-848
- [56] Valcarcel D., Martino R., Sureda A., Canals C., Altes A., Briones J., Sanz M.A., Parody R., Constans M., Vilella S.L., Brunet S., Sierra J. Conventional versus reduced-intensity conditioning regimen for allogeneic stem cell transplantation in patients with hematological malignancies. *European Journal of Haematology* 2005; 74: pp144-151)
- [57] Diaconescu R., Flowers C.R., Storer B., Sorror M.L.; Maris M.B., Maloney D.G., Sandmaier B.M., Storb R. Morbidity and mortality with nonmyeloablative compared to myeloablative conditioning before hematopoietic cell transplantation from HLA-matched related donors. *Blood* 2004; 104: pp1550-1558)
- [58] Aoudjhane M., Labopin M., Gorin N.C., Shimoni A., Ruutu T., Kolb H.J. et al. Comparative outcome of reduced intensity and myeloablative conditioning regime in HLA identical sibling allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients older than 50 years of age with acute myeloblastic leukaemia: a retrospective survey from the Acute Leukaemia working part (ALWP) of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Leukemia* 2005; 19: pp2304-2312)
- [59] Ferrara J.L. Pathogenesis of acute graft-versus-host disease: cytokines and cellular effectors. *J Hemtotherapy Stem Cell Res* 2000; 9: pp299-306
- [60] Slavin S., Nagler A., Naparstek E., Kapelushnik Y., Aker M., Cividalli G., Varadi G., Kirschbaum M., Ackerstein A., Samuel S., Amar A., Brautbar C., Ben-Tal O., Eldor A., Or R. Nonmyeloablative stem cell transplantation and cell therapy as an alterantive to conventional bone marrow transplantation with lethal cytoreduction fort the treatment of malignant and nonmalignant hematologic diseases. *Blood* 1998; 91: pp756-763
- [61] Kottaridis P.D., Milligan D., Chopra R., Chakraverty R., Chakrabarti S., Robinson S., Peggs K., Verfuert S., Pettengell R., Marsh J.C., Shey M.S., Mahendra P., Morgan G.J., Hale G., Waldmann H., Ruiz de Elvira C., Williams C.D., Devereux S., Linch D. In vivo CAMPATH-1H prevents graft-versus-host disease following non-myeloablative stem cell transplantation. *Blood* 200; 96: pp2419-2425
- [62] McSweeney P., Niederwieser D., Shizuru J., Sandmeier B.M., Moliina A.J., Maloney D.G., Chauncey T.R., Gooley T.A., Hegenbart U., Nash R.A., Radish J., Wagner J.L., Minor S., Appelbaum F., Bensinger W.I., Bryant E., Flowers M.E., Georges G.E., Grumet F.C., Kiem H.P., Torok-Storb B., Yu C., Blume K., Storb R. Hematopoietic cell transplantation in older patients with hematologic malignancies: replacing high-dose cytotoxic therapy with graft versus tumor effect. *Blood* 2001; 97: pp3390-3400
- [63] Mackinnon S., Barnett L., Heller G., O'Reilly R.J. Minimal residual disease is more common in patients who have mixed T-cell-chimaerism after bone marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia. *Blood* 1994; 83: pp3409-3416
- [64] Roux E., Helg C., Chapuis B. Mixed chimerism after bone marrow transplantation and the risk of relapse. *Blood* 1994; 83: pp4385-4386
- [65] Bader P., Klingebiel T., Schaudt A., Theurer-Mainka U., Handgretinger R., Lang P., Niethammer D., Beck J.F. Prevention of relapse in pediatric patients with acute leukemias and MDS after allogeneic SCT by early immunotherapy initiated on the basis of increasing mixed chimerism: a single center experience of 12 children. *Leukemia* 1999; 13: pp2079-2086
- [66] Perez-Simon, Caballero D., Diez-Campelo M., Lopez-Perez R., Mateos G., Canizo C., Vazquez L., Vidriales B., Mateos M.V., Gonzales M., San Miguel J.F. Chimerism and minimal residual disease monitoring after reduced intensity conditioning (RIC) allogeneic transplantation. *Leukemia* 2002; 16: pp1423-1431
- [67] Bittencourt H., Rocha V., Chevret S., Socie G., Esperou H., Devergie A. et al. Association of CD34+cell dose with hematopoietic recovery, infections and other outcomes after HLA-identical sibling bone-marrow transplantation. *Blood* 2002; 99: pp2726-2733

- [68] Dominietto A., Lamparelli T., Railoa A.M., Van Lint M.T., Gualandi F., Berisso G. et al. Transplant-related mortality and long-term graft function are significantly influenced by cell dose in patients undergoing allogeneic marrow transplantation. *Blood* 2002; 100: pp3930-3994
- [69] Schmitz N., Beksac M., Hasenclever D., Bacigalupo A., Ruutu T., Nagler A. et al. Transplantation of mobilized peripheral blood cells to HLA- identical siblings with standard- risk leukemia. *Blood* 2002; 100: pp761-767
- [70] Przepiora D., Smith T.L., Folloder J., Khouri I., Ueno N.T., Mehra R. et al. Risk factors for acute graft-versus-host disease after allogeneic blood stem cell transplantation. *Blood* 1999; 94: pp1465-1470
- [71] Przepiora D., Anderlini P., Saliba R., Cleary K., Mehra R., Kouhri I. et al. Chronic graft-versus-host disease after allogeneic blood stem cell transplantation. *Blood* 2001; 98: pp1695-1700
- [72] Zaucha J.M., Gooley T., Bensinger W.I., Heimfeld S., Chauncey T.R., Zaucha R. et al. CD 34 cell dose in granulocyte colony-stimulating factor- mobilized peripheral blood mononuclear cell graft affects engraftment kinetics and development of extensive chronic graft-versus-host disease after human leucocyte antigen-identical sibling transplantation. *Blood* 2001; 98: pp3221-3227
- [73] Mothy M., Bilger K., Jourdan E., Kuentz M., Michallet M., Bourhis J.H. et al. Higher doses of CD34+ peripheral blood stem cells are associated with increased mortality from chronic graft-versus-host disease after allogeneic HLA- identical sibling transplantation. *Leukemia* 2003; 17: pp869-875
- [74] Urbano-Ispizua A., Carreras E., Marin P., Rovira M., Martinez C., Fernandez-Aviles F. et al. Allogeneic transplantation of CD34+ selected cells from peripheral blood from human leucocyte antigen-identical siblings: detrimental effect of a high number of donor CD34+ cells? *Blood* 2001; 98: pp2352-2357
- [75] Heimfeld S., HLA-identical stem cell transplantation: is there an optimal CD34+ cell dose? *Bone Marrow Transplantation* 2003; 31: pp839-845
- [76] Singhal S., Powles R., Treleaven J., Kulkarni S., Sirohi B., Horton C., Millar B., Shepherd V., Tait D., Saso R., Rowland A., Long S., Mehta J. et al. A low CD34+ cell dose results in higher mortality and poorer survival after blood and marrow stem cell transplantation from HLA- identical siblings: should 2×10^6 CD34+ cells/kg be considered the minimum threshold? *Bone Marrow Transplantation* 2000; 26,5: pp489-496
- [77] Diez-Campelo M., Perez-Simon J.A., Ocio E.M., Castilla C., Gonzales-Porrás J.R., Sanchez-Guijo F.M., Vazquez L., Caballero M.D., Canizo M.C., San Miguel J.F. et al. CD34+ cell dose and outcome of patients undergoing reduced-intensity- conditioning allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Leukemia and Lymphoma* 2005; 46(2): pp177-183
- [78] Urbano-Ispizua A., Rozman C., Pimentel P., Solano C., de la Rubia J., Brunet S. et al. the number of CD3+ cells is the most important factor for graft-failure after allogeneic transplantation of CD34+ selected cells from peripheral blood from HLA-identical siblings. *Blood* 2001; 97: pp383-387
- [79] Cao T.M., Wong R.M., Sheehan K., Laport G.G., Stockerl-Goldstein K.E., Johnston L.J., Shizuru J.A., Negrin R.S., Lowsky R. et al. CD34, CD4 and CD8 cell doses do not influence engraftment, graft-versus-host disease or survival following myeloablative human leucocyte antigen-identical peripheral blood allografting for hematologic malignancies. *Experimental Hematology* 2005; 33: pp279-285
- [80] Tsigotis P., Shapira M.Y., Or R., Bitan M., Samuel S., Gesundheit B., Ackerstein A., Abdul-Hai A., Slavin S., Resnick I.B. et al. The number of infused CD34+ cells does not influence the incidence of GvHD or the outcome of allogeneic PBSC transplantation, using reduced- intensity conditioning and antithymocyte globulin. *Bone Marrow Transplantation* 2010; 45: pp1189-1196
- [81] Bruno B., Rotta M., Patriarca F., Mattei D., Allione B., Carnevale-Schainca F., Sorasio R., Rambaldi A., Casini M., Parma M., Bavaro P., Onida F., Busca A., Castagna L., Bendetti E., Iori AP., Giaccone L., Palumbo A., Corradini P., Fanin R., Maloney D., Storb R., Baldi I., Ricardi U., Boccadoro M. Nonmyeloablative allografting for newly diagnosed multiple myeloma: the experience of the Gruppo Italiano Trapianti di Midollo; *Blood* 2009; 113,14: pp3375-3382
- [82] Chen Y., Rocha V., Bittencourt H., Scieux C., Loiseau P., Esperou H., Devergie A., Guardiola P., Socie G., Chevret S., Charron D., Gluckman E., Ribaud P. Relationship between HLA alleles and

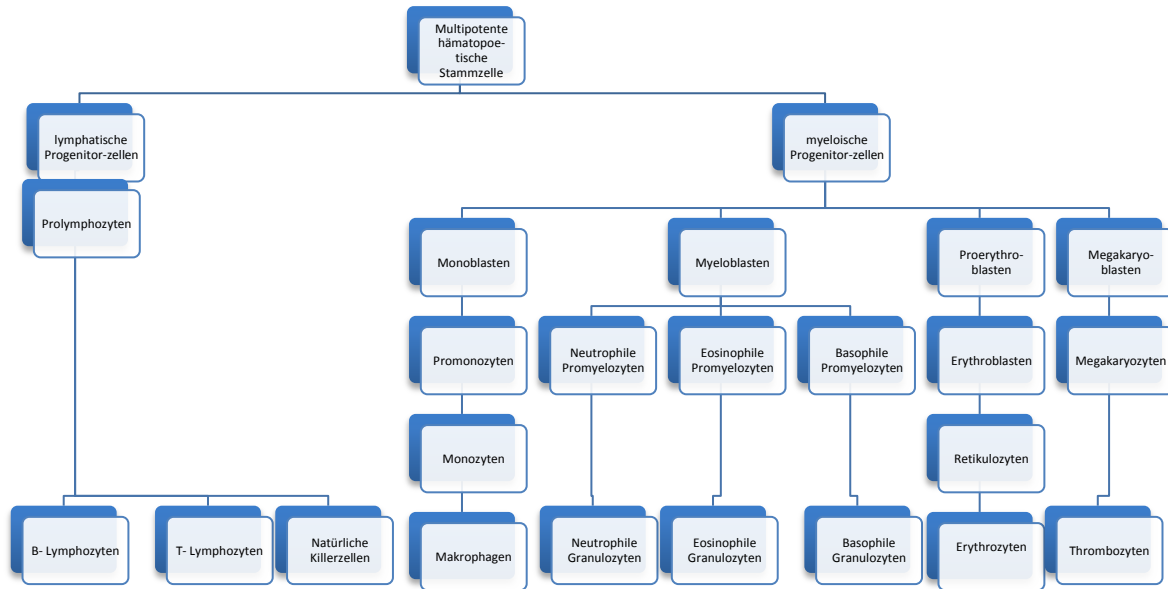
cytomegalievirus infection after allogeneic hematopoetic stem cell transplantat. Blood 2001; 98,2: p500

- [83] Schmidt-Hieber M. Einfluss des CMV Serostatus bei Patienten mit sekundärer akuter Leukämie nach allogener Stammzelltransplantation. DRST-JB 2011; pp16-17
- [84] Jahresbericht 2011 des Deutschen Registers für Stammzelltransplantationen: 4.Transplantationsstandort Deutschland 1998-2011; p24
- [85] IQWiG. Unrelated donor allogeneic stem cell transplantation for Hodgkins's lymphoma. Executive summary of final report N05-03F, Version 1.1, 4th of April 2011

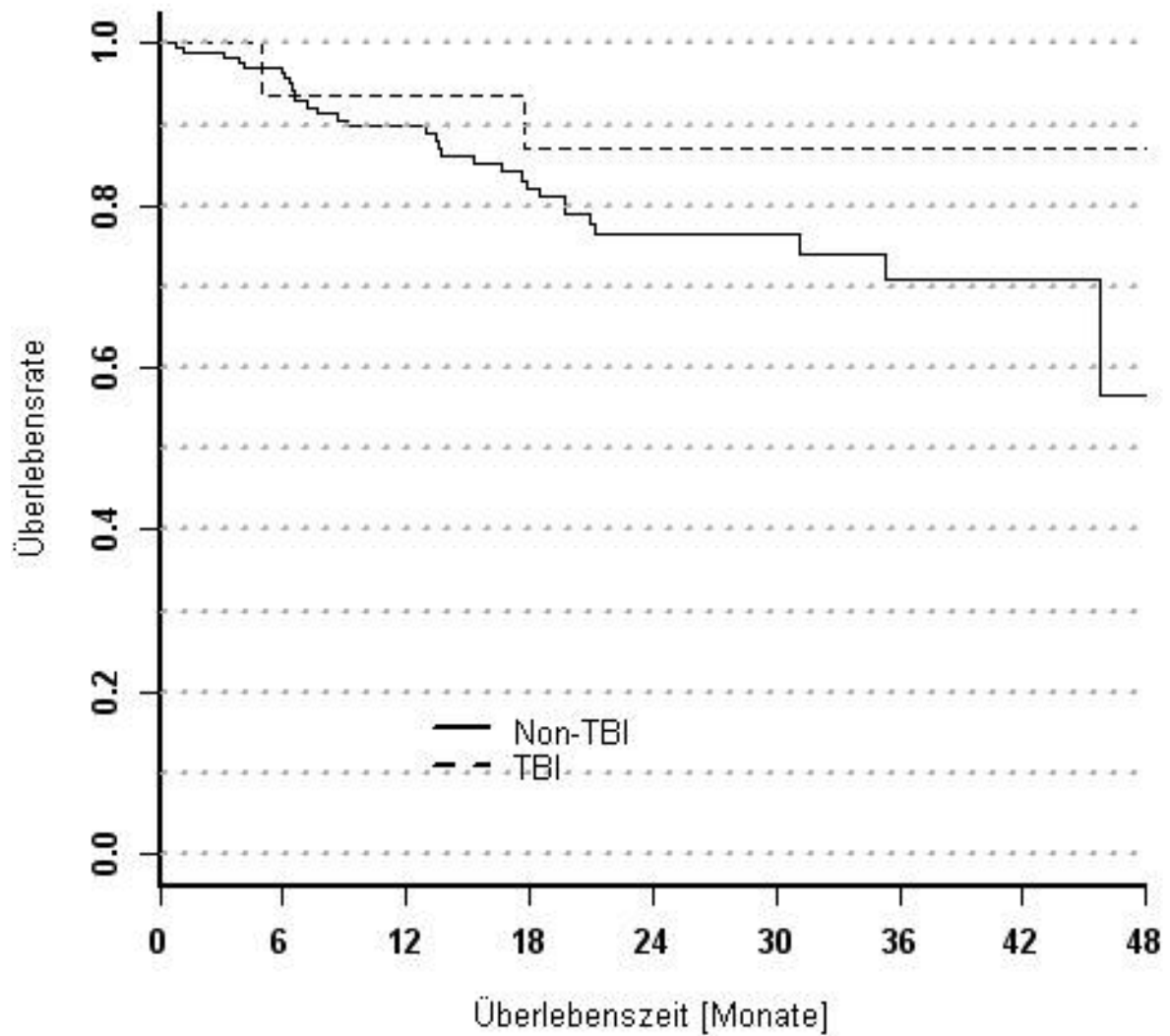
7 Anhang

7.1 Abbildungen:

Abbildung 1 Vereinfachtes Schema der adulten Hämatopoese



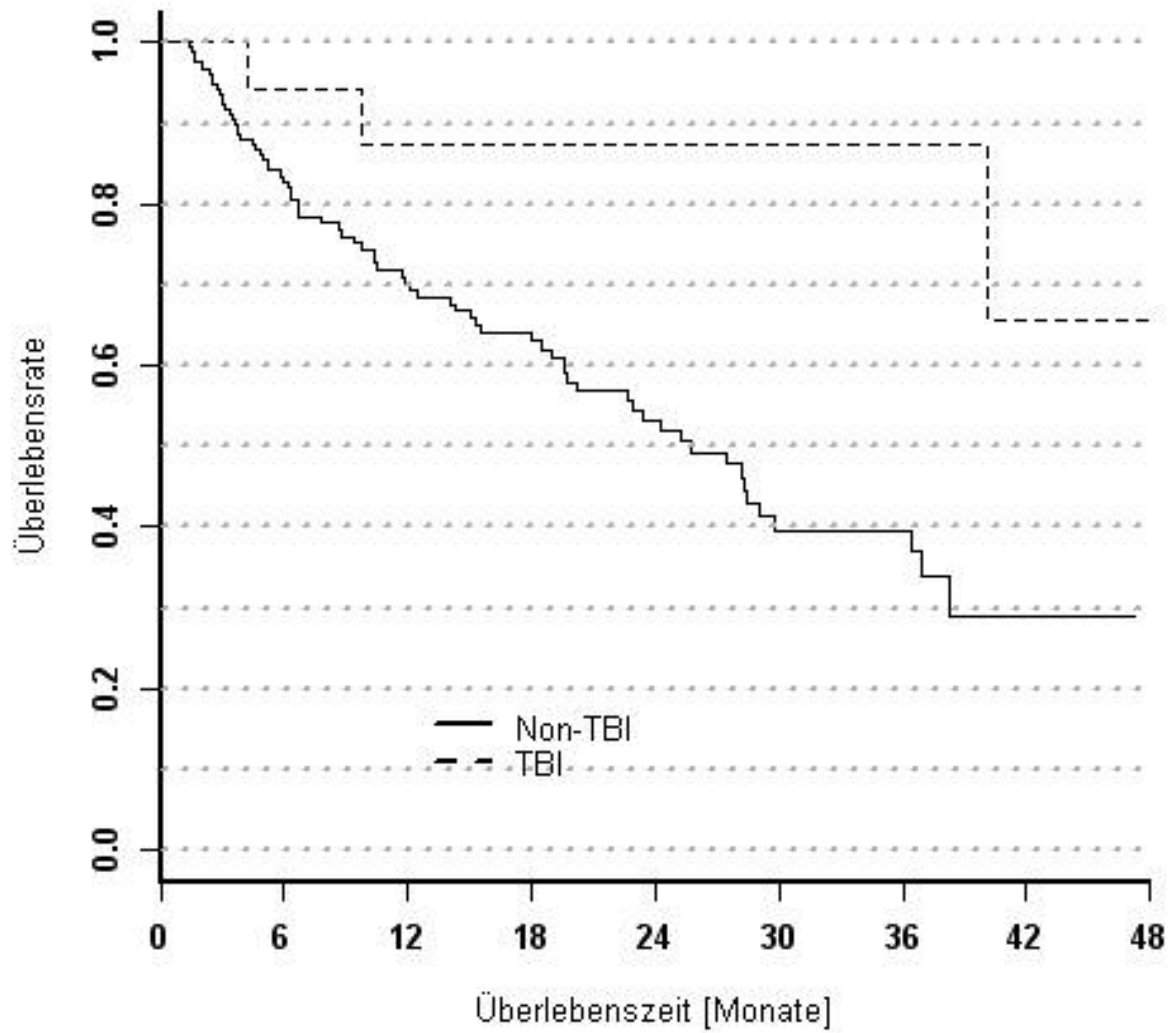
**Abbildung 2 Einfluss des Konditionierungsschemas auf das
Gesamtüberleben nach autologer Transplantation**



Abkürzungen: TBI= Ganzkörperbestrahlung

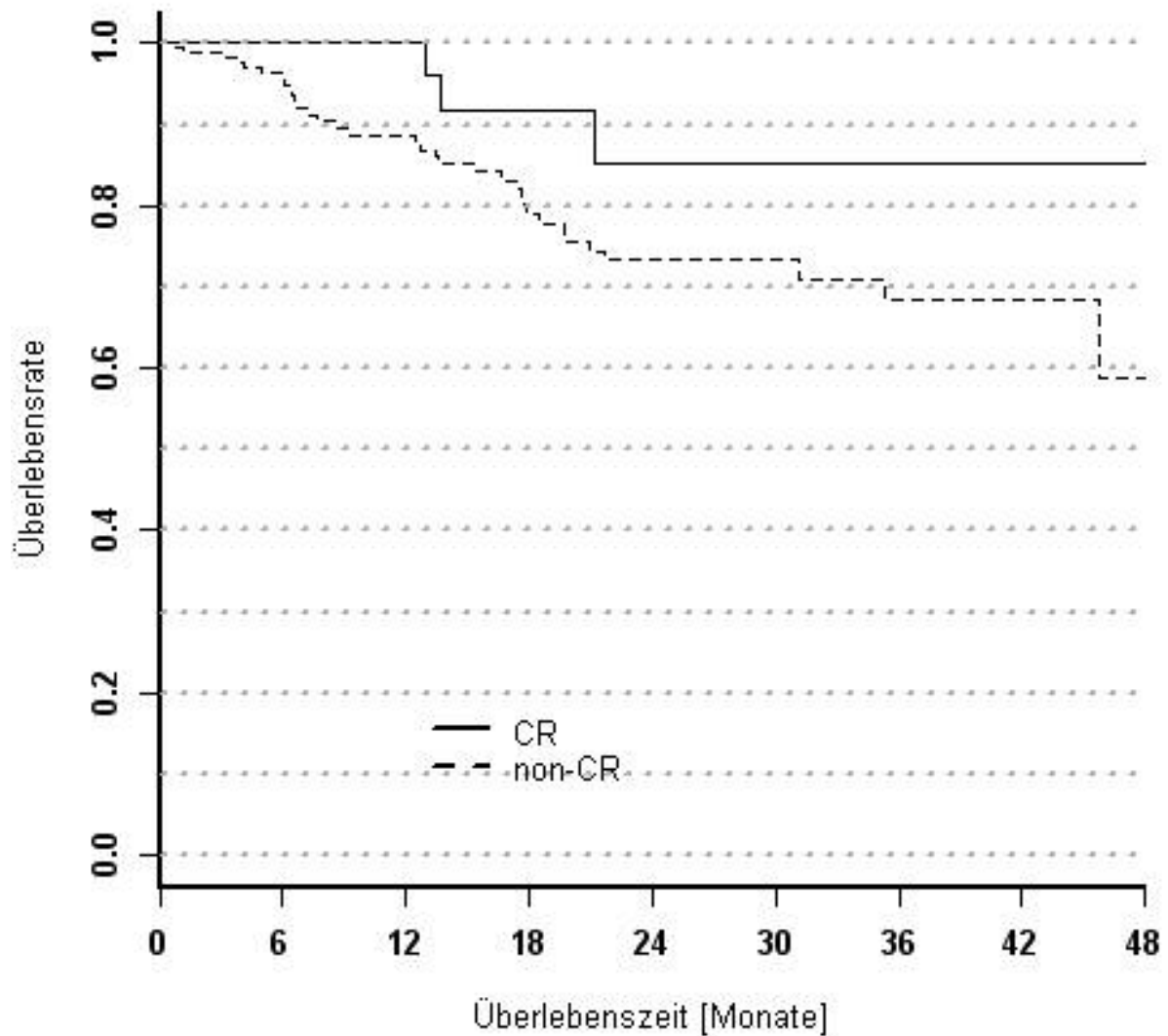
$p = 0,271$

Abbildung 3 Einfluss des Konditionierungsschemas auf das rezidivfreie Überleben nach autologer Transplantation



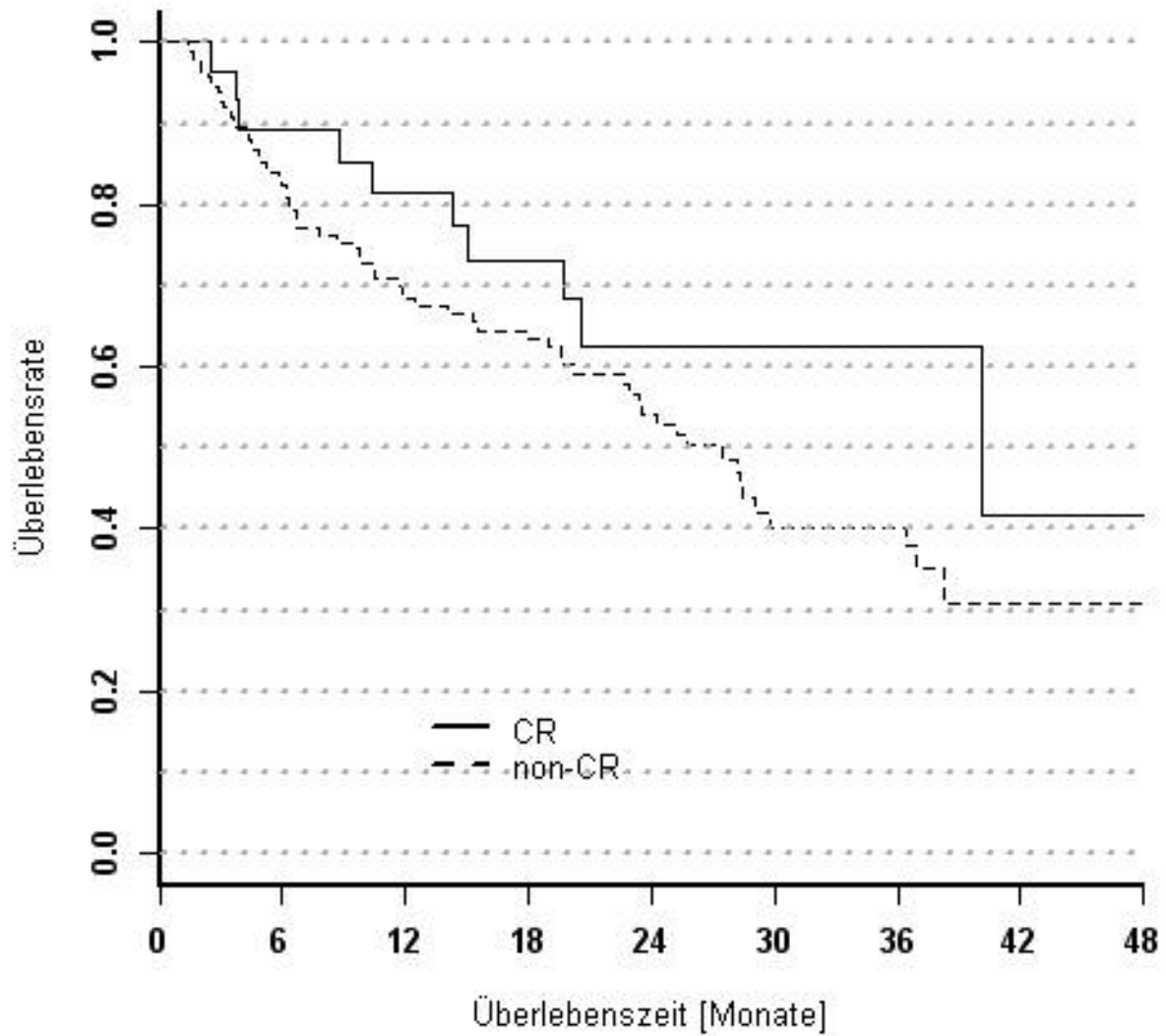
Abkürzungen: TBI= Ganzkörperbestrahlung
p = 0,014

Abbildung 4 Einfluss des Status vor Transplantation auf das Gesamtüberleben nach autologer Transplantation



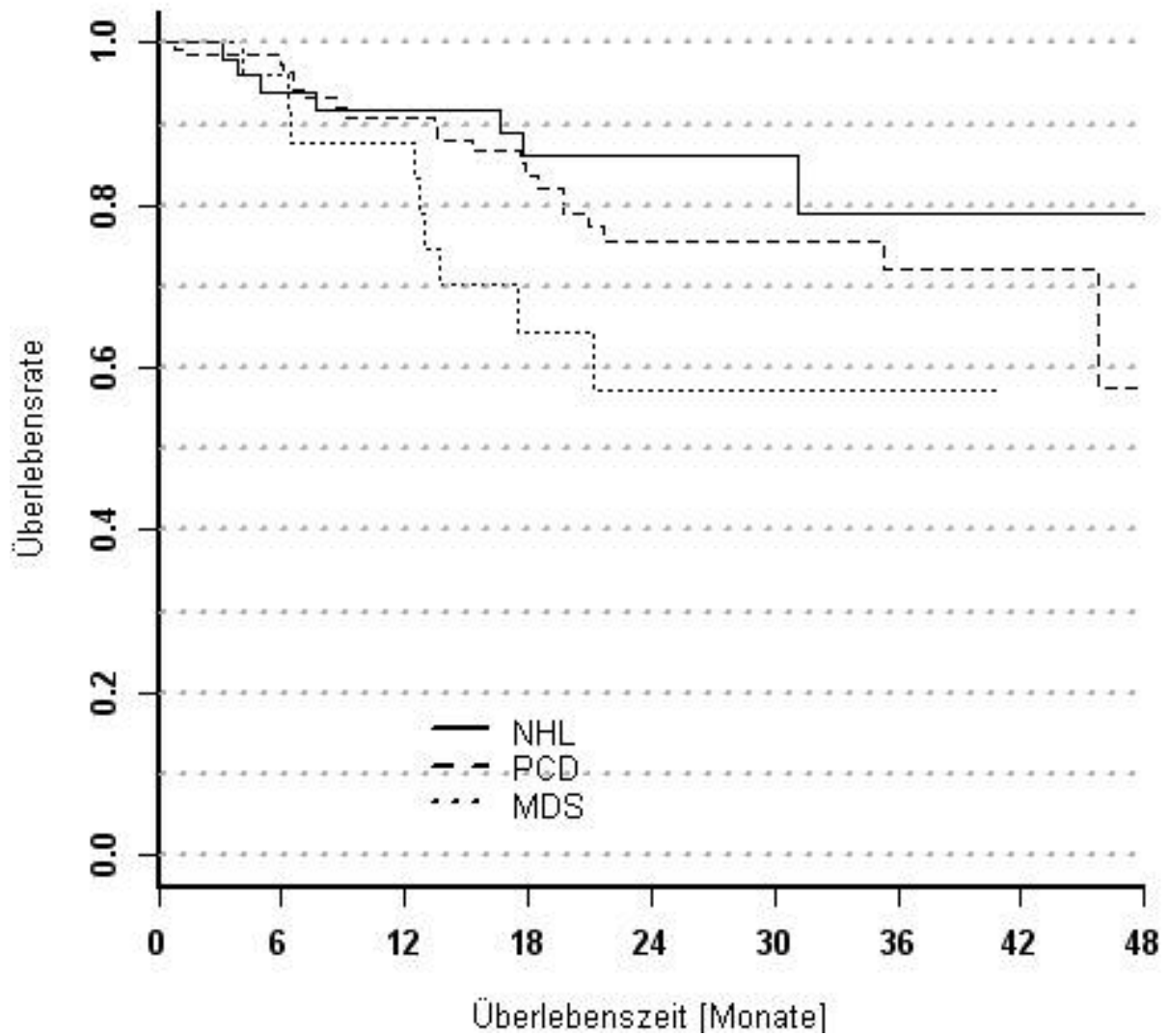
Abkürzungen: CR= komplette Remission; non- CR= keine komplette Remission
 $p = 0,95$

Abbildung 5 Einfluss des Status vor Transplantation auf das rezidivfreie Überleben nach autologer Transplantation



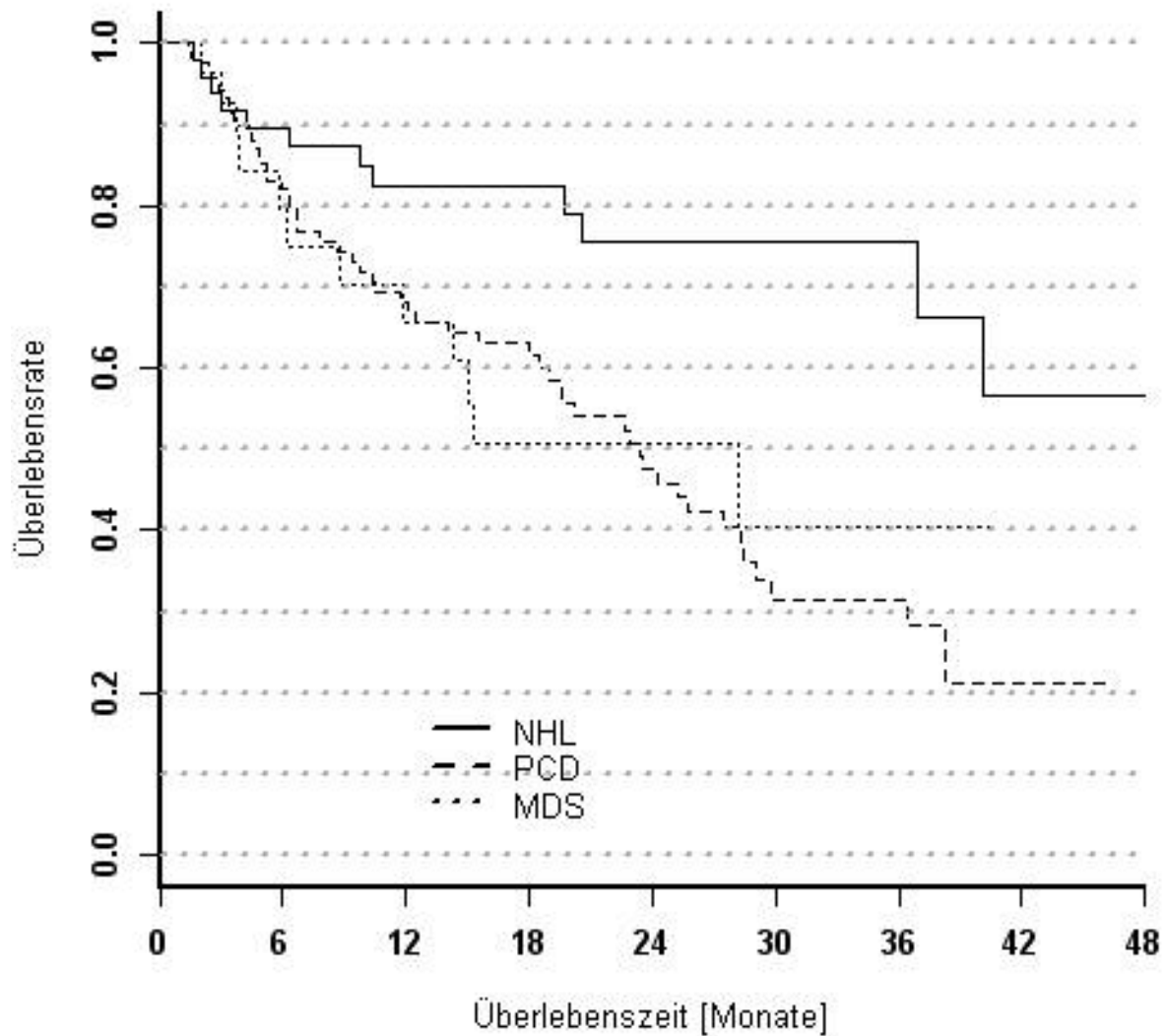
Abkürzungen: CR= komplette Remission; non- CR= keine komplette Remission
 $p = 0,196$

Abbildung 6 Einfluss der Diagnose auf das
Gesamtüberleben nach autologer Transplantation



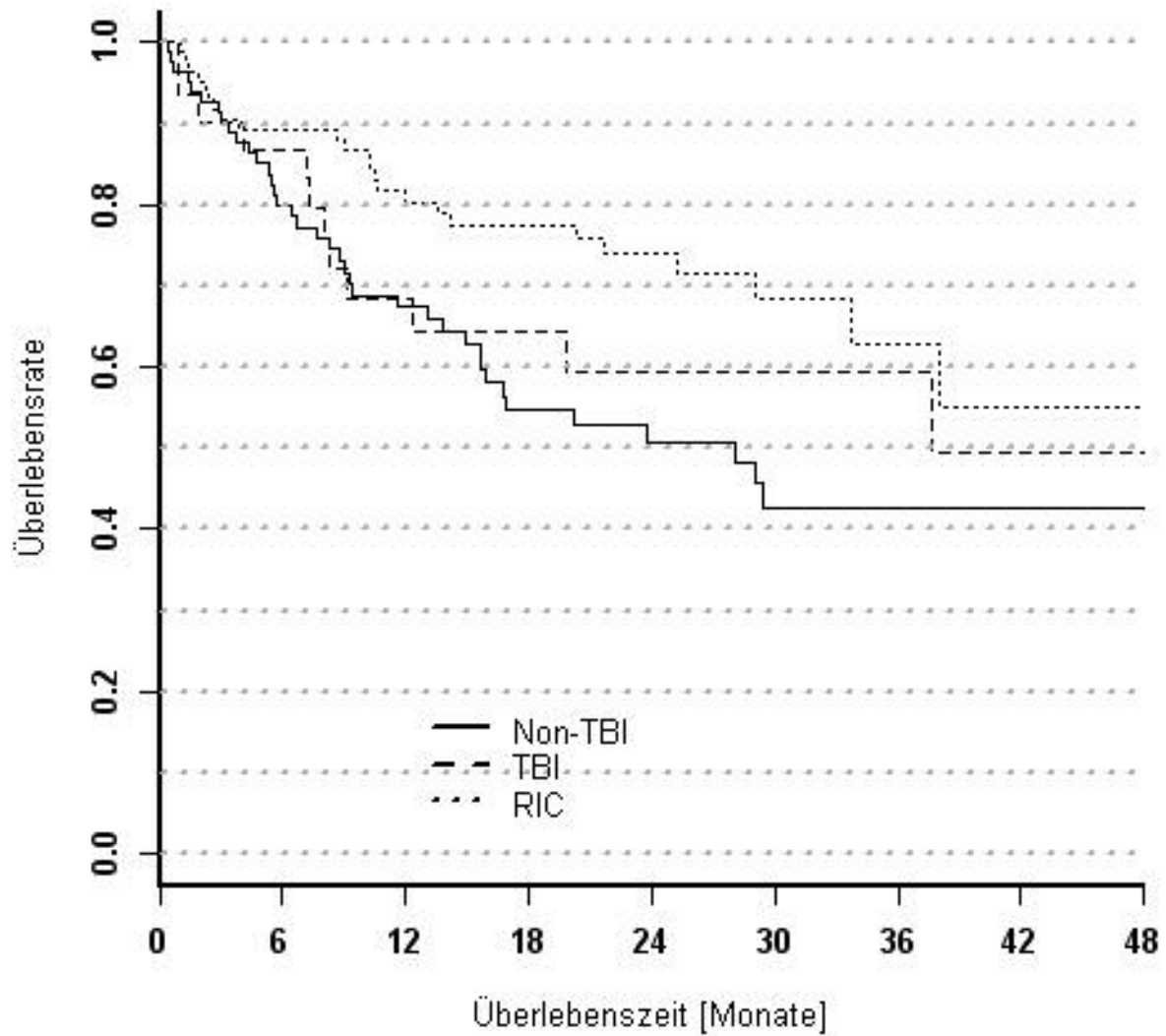
Abkürzungen: NHL= Non Hodgkin Lymphom; PCD= Plasmazellerkrankung;
MDS= Leukämien/ Myelodysplastische Syndrome/ Morbus Hodgkin/ solide Tumoren
 $p = 0,064$

Abbildung 7 Einfluss der Diagnose auf das rezidivfreie Überleben nach autologer Transplantation



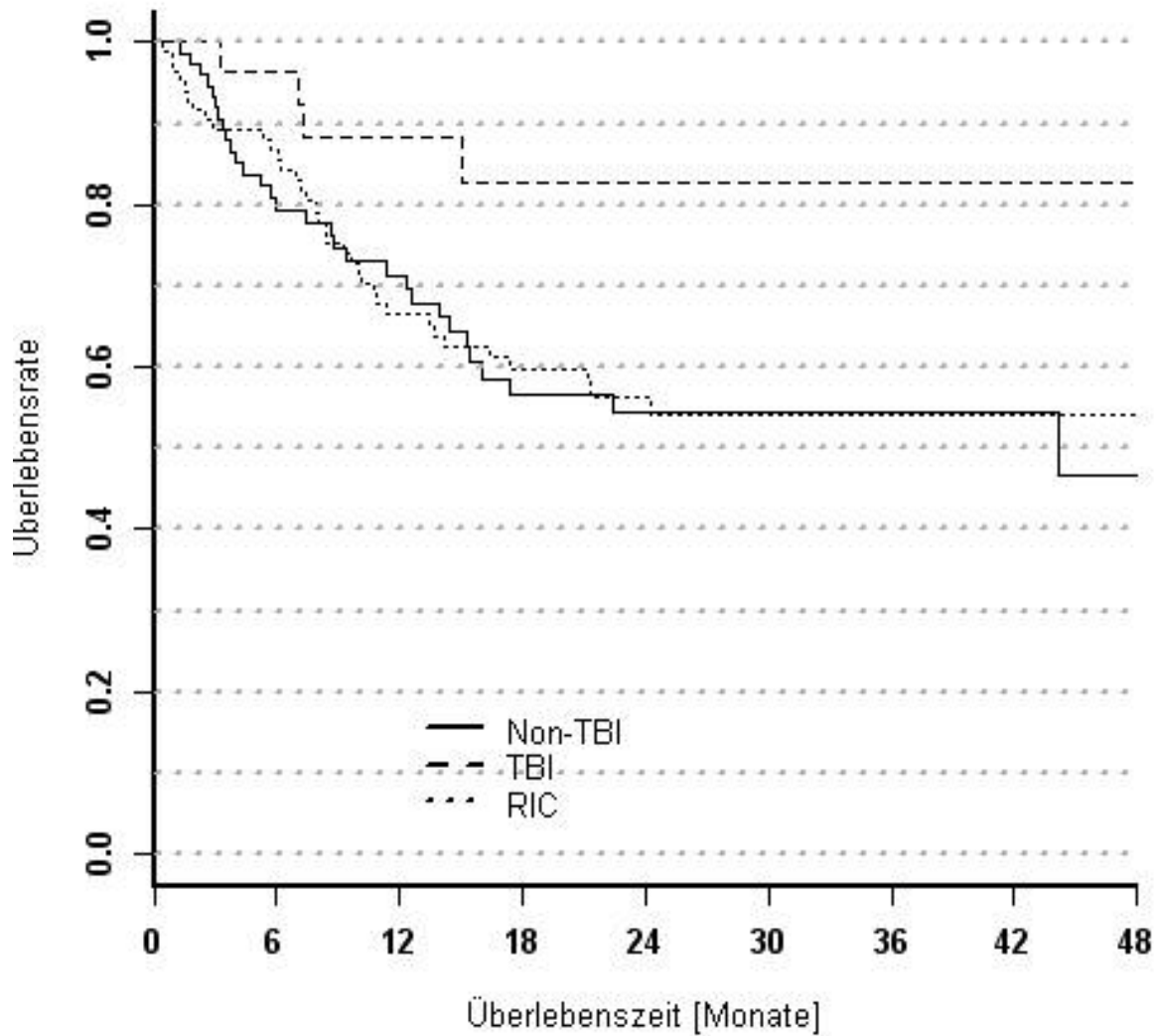
Abkürzungen: NHL= Non Hodgkin Lymphom; PCD= Plasmazellerkrankung;
MDS= Leukämien/ Myelodysplastische Syndrome/ Morbus Hodgkin/ solide Tumoren
p = 0,006

Abbildung 8 Einfluss des Konditionierungsschemas auf das Gesamtüberleben nach allogener Transplantation



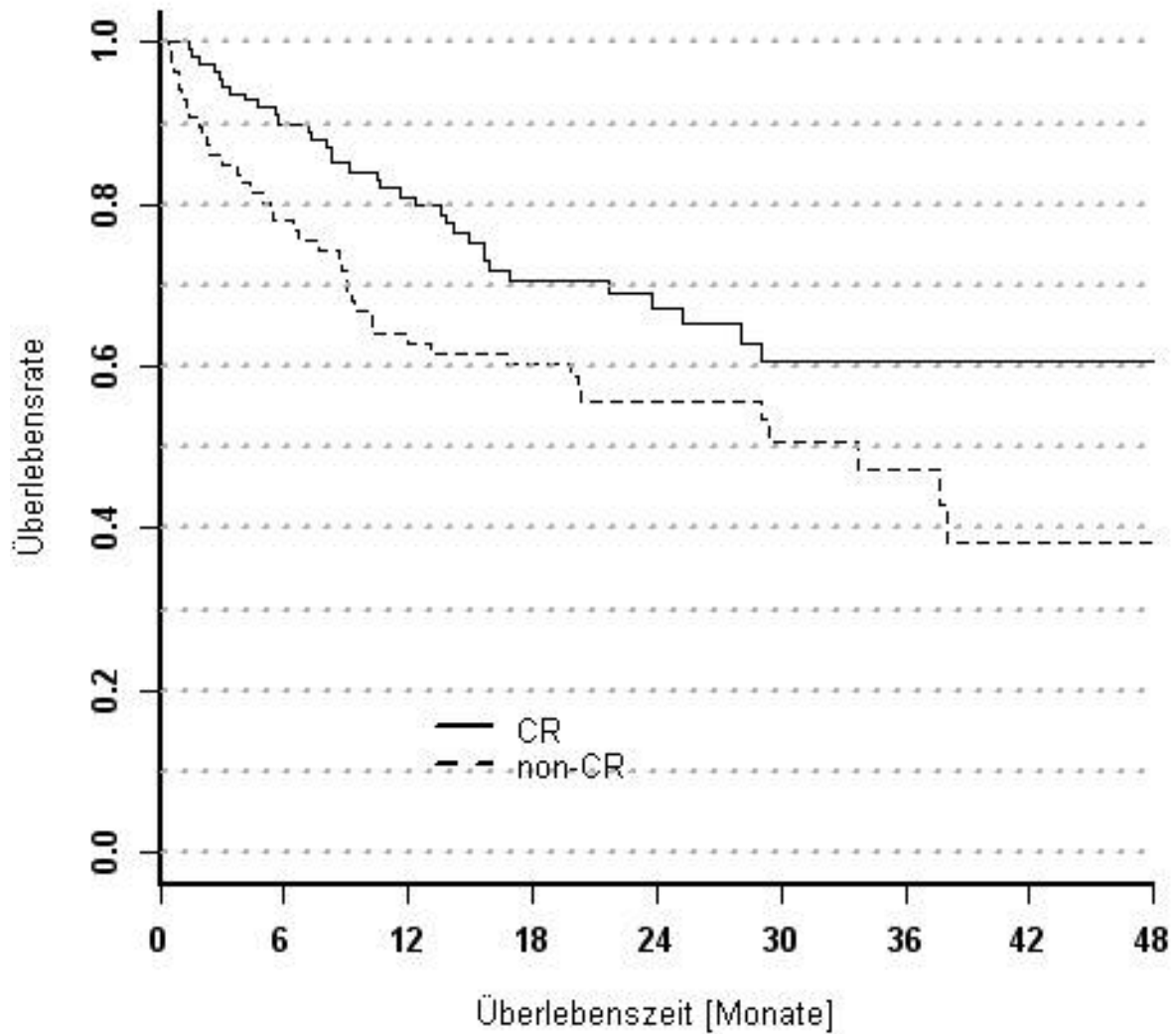
Abkürzungen: TBI= Ganzkörperbestrahlung; RIC= intensitätsreduzierte Konditionierung
 $p=0,04$

Abbildung 9 Einfluss des Konditionierungsschemas auf das rezidivfreie Überleben nach allogener Transplantation



Abkürzungen: TBI= Ganzkörperbestrahlung; RIC= intensitätsreduzierte Konditionierung
 $p = 0,076$

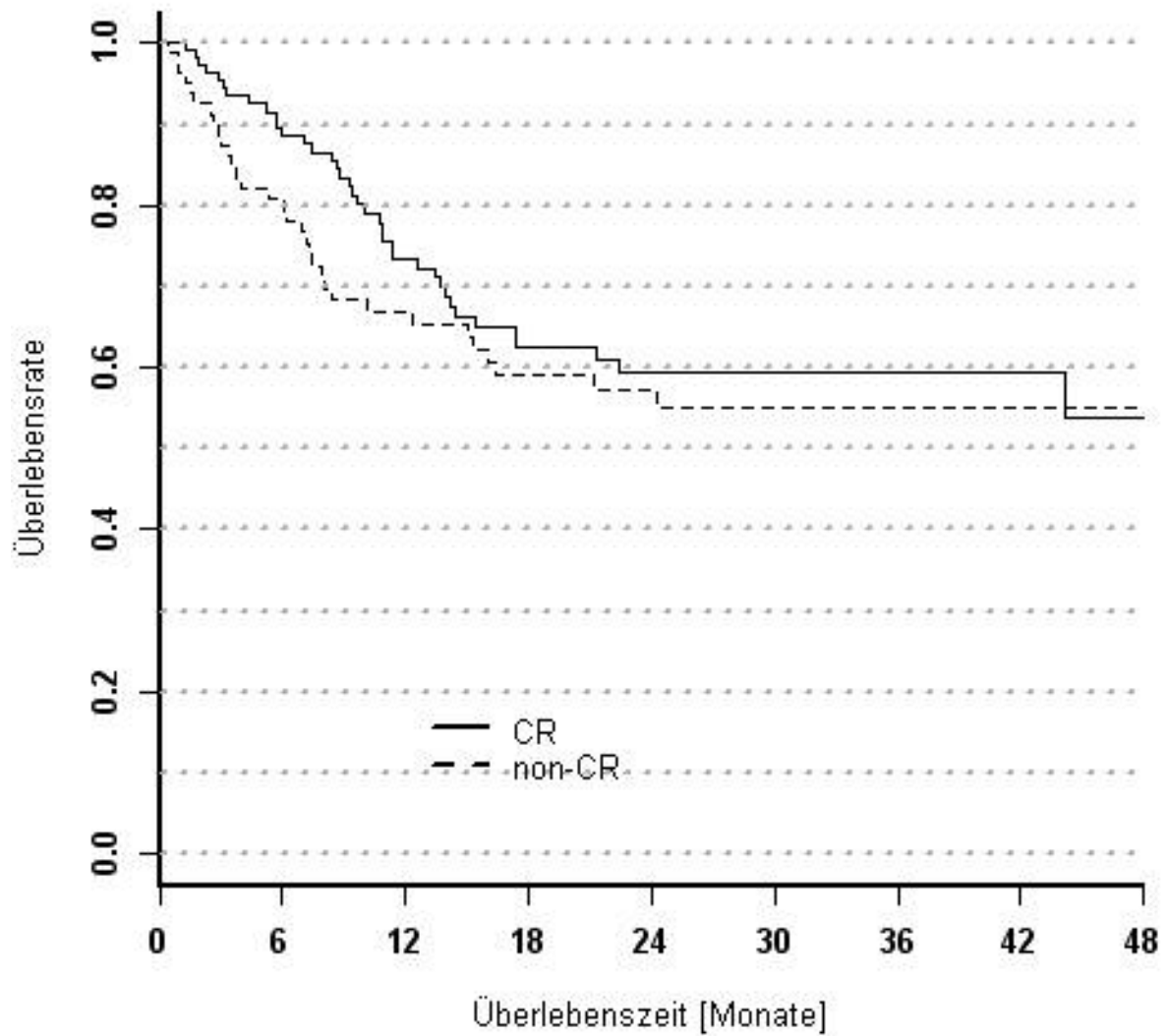
Abbildung 10 Einfluss des Status vor Transplantation auf das Gesamtüberleben nach allogener Transplantation



Abkürzungen: CR= Komplette Remission

p = 0,02

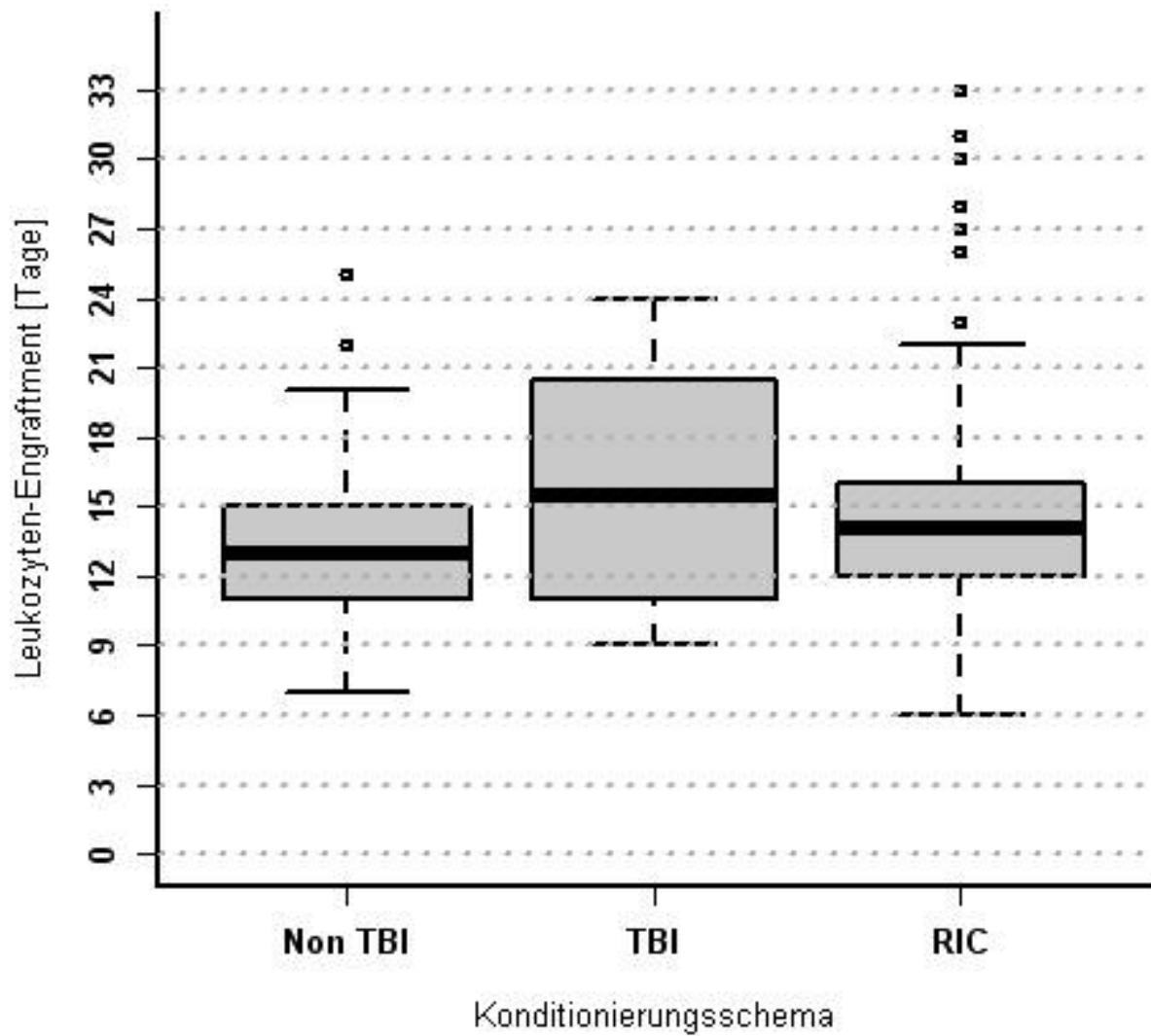
Abbildung 11 Einfluss des Status vor Transplantation auf das rezidivfreie Überleben nach allogener Transplantation



Abkürzungen: CR= Komplette Remission

$p = 0,343$

**Abbildung 12 Einfluss des Konditionierungsschemas auf das
Leukozytenengraftment nach allogener Transplantation**



Abkürzungen: TBI= Ganzkörperbestrahlung; RIC= intensitätsreduzierte Konditionierung

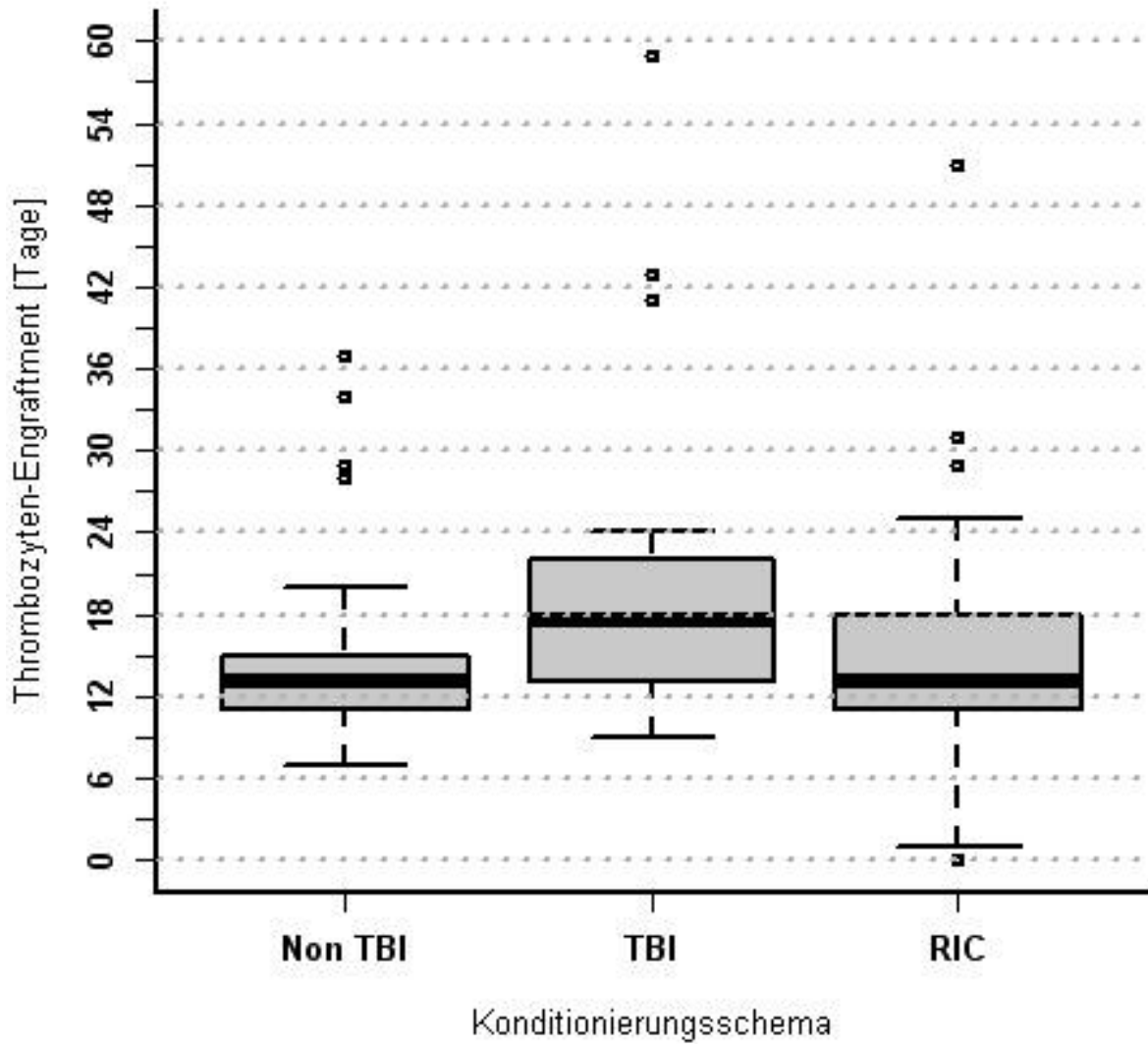
Interquartilbereich (Q1-Q3; 25-75%) ist durch die Box gekennzeichnet

— : Median

■ : Ausreißer

$p = 0,111$

Abbildung 13 Einfluss des Konditionierungsschemas auf das Thrombozytenengraftment nach allogener Transplantation



Abkürzungen: TBI= Ganzkörperbestrahlung; RIC= intensitätsreduzierte Konditionierung

Interquartilbereich (Q1-Q3; 25-75%) ist durch die Box gekennzeichnet

— : Median

■ : Ausreißer

p= 0,011

7.2 Tabellen

**Tabelle 1 Übersicht Patienten- und Transplantationscharakteristika
Autologe Transplantationen n= 224**

| | | |
|---|---------------------------------|-------------------|
| Geschlecht (männlich/ weiblich) | 158/ 66 | |
| Alter bei Transplantation (in Jahren) | 56* (2- 72) | |
| Diagnosen | Plasmazellerkrankungen | 132 |
| | NHL | 58 |
| | Leukämien/MDS/MH/solide Tumoren | 34 |
| | | |
| Stammzellquelle | Peripheres Blut | 223 |
| | Knochenmark | 1 |
| Status vor Therapie | Komplette Remission (CR) | 33 |
| | Non-CR | 191 |
| Konditionierungsschema | TBI | 19 |
| | Non-TBI | 204 |
| | ohne Angabe | 1 |
| Stammzelldosis ($\times 10^6$ / kg KG) | CD 34+- Zellen | 6,3*(1,16- 29,37) |
| Engraftment (in Tagen) | Leukozyten > 1.000/ μ L | 10 (8-13) |
| | Thrombozyten > 20.000/ μ L | 12 (9-17) |
| Überleben (in Monaten) | Gesamtüberleben | 15,5* (0,37-61,8) |
| | Rezidivfreies Überleben | 10,4* (0,37-49,5) |
| Status nach Transplantation | CR | 112 |
| | Non-CR | 112 |

Dargestellt sind Absolutzahlen sowie * = Median (Minimum-Maximum)

Abkürzungen: NHL= Non- Hodgkin- Lymphome; MH= Morbus Hodgkin; MDS= Myelodysplastische Syndrome; CR= komplette Remission; TBI= Ganzkörperbestrahlung

**Tabelle 2 Übersicht Patienten- und Transplantationscharakteristika
Allogene Transplantationen n= 209**

| | | |
|---|--|---|
| Geschlecht (männlich/weiblich) | 125/84 | |
| Alter bei Transplantation (in Jahren) | 46,1* (4,1-71,5) | |
| Diagnosen | Leukämien/ MDS NHL Plasmazellerkrankungen MH Knochenmarksinsuffizienzen Solide Tumoren ohne Angabe | 133 38 10 5 4 1 18 |
| Stammzellquelle | Peripheres Blut Knochenmark | 187 22 |
| Status vor Therapie | CR Non-CR | 116 93 |
| Konditionierungsschema | RIC Non-TBI TBI ohne Angabe | 91 82 34 2 |
| Transplantationstyp | Nicht-verwandt verwandt | 146 63 |
| HLA- Match | Match Mismatch | 172 37 |
| CMV- Konstellation | P+/S- P+/S+, P-/S+, P-/S- | 43 146 |
| Stammzelldosis (in Mio/ kg KG) (in 100Mio/kg KG) | CD 34+- Zellen CD 3+- Zellen | 6,3*(0,77-16,2) 2,4* |
| Engraftment (in Tagen) | Leukozyten | 13*(10-23) |
| Überleben (in Monaten) | Gesamtüberleben Rezidivfreies Überleben | 17,35*(0,43-55,73) 14,43*(0,4-55,73) |

Dargestellt sind Absolutzahlen sowie * = Median (Minimum-Maximum)

Abkürzungen: NHL= Non- Hodgkin- Lymphome; MH= Morbus Hodgkin; MDS= Myelodysplastische Syndrome; CR= komplette Remission; TBI= Ganzkörperbestrahlung; RIC= Intensitätsreduzierte Konditionierung; HLA= Humane Leukozyten Antigene; CMV= Cytomegalievirus; P= Patient; S= Spender

Tabelle 3 Ergebnisse autologe Transplantation

| AUTOLOG | Gesamtüberleben (in Monaten) | Rezidivfreies Überleben (in Monaten) | Leukozyten-Engraftment (in Tagen) | Thrombozyten-Engraftment (in Tagen) |
|---|---------------------------------|---|--------------------------------------|--|
| Konditionierungs- Schema | | | | |
| TBI | 48,9* | 42,15* 49,5' p= 0,014 | 10,0' | 10,0' |
| Non-TBI | 40,6* | 26,2* 25,7' | 10,5' | 11,0' |
| Stammzelldosis CD34 ⁺ -Zellen | | | | |
| >6×10 ⁶ /kg | 43,3* | 29,7' | 10,0' | 10,0' |
| ≤ 6×10 ⁶ /kg | 45,1* | 20,6' | 11,0' | 11,0' |
| Status vor Tx | | | | |
| CR | 48,9* | 40,17' | n.u. | n.u. |
| Non-CR | 43,5* | 27,5' | n.u. | n.u. |
| Diagnosen | | | | |
| PCD | 43,6* | 23,4' | n.u. | n.u. |
| NHL | 46,7* | 49,5' p= 0,006 | n.u. | n.u. |
| MDS/ Leukämien/ MH | 28,8* | 28,2' | n.u. | n.u. |

*Mittelwert; ' Median; n.u. = nicht untersucht; TBI= Ganzkörperbestrahlung; CR= Komplette Remission; PCD= Plasmazellerkrankung; NHL= Non- Hodgkin- Lymphom; MDS= Myelodysplastisches Syndrom; MH= Morbus Hodgkin; Tx= Transplantation; p ≤ 0,05 wird als signifikant betrachtet.

Tabelle 4 Ergebnisse allogene Transplantation

| ALLOGEN | Gesamtüberleben (in Monaten) | Rezidivfreies Überleben (in Monaten) | Leukozyten-Engraftment (in Tagen) | Thrombozyten-Engraftment (in Tagen) |
|---------------------------|---------------------------------|---|--------------------------------------|--|
| Konditionierungs-Schema | | | | |
| TBI | 33,5* | 46,0* | 15,5 [†] | 17,5 [†] |
| Non-TBI | 30,1* | 33,0* | 13,0 [†] | 13,0 [†] |
| RIC | 39,3* p= 0,04 | 34,5* | 14,0 [†] | 13,0 [†] p= 0,011 |
| Stammzelldosis | | | | |
| CD34+-Zellen | | | | |
| >6×10 ⁶ /kg KG | 36,8* | 35,2* | 13,0 [†] | 13,0 [†] |
| ≤6×10 ⁶ /kg KG | 32,1* | 34,8* | 14,0 [†] | 14,0 [†] |
| CD3+- Zellen | | | | |
| >3×10 ⁸ /kg KG | 35,6* | 35,4* | n.u. | n.u. |
| ≤3×10 ⁸ /kg KG | 35,0* | 34,0* | n.u. | n.u. |
| Status vor Tx | | | | |
| CR | 39,1* | 36,6* | n.u. | n.u. |
| Non-CR | 28,7* p= 0,02 | 31,6* | n.u. | n.u. |
| Alter bei Tx | | | | |
| >50 Jahre | 36,3* | 32,5* | n.u. | n.u. |
| ≤50 Jahre | 33,8* | 37,4* | n.u. | n.u. |
| CMV-Status | | | | |
| P+S- | 36,2* | 36,9* | | |
| P+S+,P-S+,P-S- | 30,9* | 29,6* | | |
| Transplantationstyp | | | | |
| Verwandt | 33,7* | 37,3* | | |
| Nicht- Verwandt | 35,7* | 34,4* | | |

*Mittelwert; [†] Median; n.u. = nicht untersucht; TBI= Ganzkörperbestrahlung; RIC= intensitätsreduzierte Konditionierung; CR= Komplette Remission; Tx= Transplantation; CMV= Cytomegalievirus; P= Patient; S= Spender; += positiv; -= negativ; p ≤ 0,05 wird als signifikant betrachtet.

8 Danksagung

Zuallererst danke ich meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Andreas Humpe sowie Herrn Prof. Dr. med. Martin Gramatzki für die Überlassung des Themas, die gute und erfolgreiche Zusammenarbeit sowie ihr Interesse an dieser Arbeit. Besonders möchte ich hiermit Herrn Prof. Dr. med. Andreas Humpe meinen großen Dank für seine großartige Unterstützung in jeder Phase dieser Arbeit, seine wertvolle Kritik und seine unermüdliche Geduld aussprechen. Seine in fachlicher wie menschlicher Hinsicht überzeugende und gewinnende Art haben wesentlich zur Fertigstellung dieser Arbeit beigetragen.

Des Weiteren bedanke ich mich herzlich bei Frau Marianne Helweg, die mir besonders in der Phase der Datenerhebung mit Rat und Tat zur Seite stand.

Herrn Prof. Dr. med. Martin Gramatzki, Herrn Prof. Dr. med. Roland Repp sowie Herrn Dr. med. Andreas Günther danke ich für ihren wissenschaftlichen Rat und ihre Unterstützung.

Allen Mitarbeitern der Sektion für Stammzell- und Immuntherapie des Dr. Mildred-Scheel-Hauses danke ich für die gute Arbeitsatmosphäre und Hilfsbereitschaft.

Ein großes Dankeschön gebührt an dieser Stelle Herrn Dipl. inform. Jürgen Hedderich für seine unbezahlbare Hilfe und immense Geduld bei der statistischen Datenauswertung. Immer wieder hat er bei erneutem Anliegen ein „Auge zugeedrückt“.

Meinen Eltern, denen ich diese Arbeit widmen möchte, danke ich von ganzem Herzen für ihre bedingungslose Unterstützung, ihren unermüdlichen Zuspruch und dafür, dass sie mir das Studium und die Promotion ermöglicht haben. Gemeinsam mit meiner geliebten „kleinen Schwester“ Nike und meinen Großeltern Erika und Günter (†2011) Meskendahl und Gertrud und Rudi (†2006) Hengstenberg haben sie mir immer wieder den Ansporn gegeben, das Ziel nicht aus den Augen zu verlieren.

Meinen Freundinnen Dr. med. Claudia Ehlert, Dr. med. Inga Catenhusen und Anna Viegner danke ich für mühevollles Korrekturlesen, gute Tips und ihre Freundschaft. Mein Freund Sven hat mir mit seiner fortwährenden Aufmunterung die nötige Kraft gegeben, diese Arbeit fertigzustellen.

9 Lebenslauf

Persönliche Daten:

Skadi Hengstenberg
geboren am 17.12.1982 in Aachen

Eltern:

Dipl.-ing. Tordis Hengstenberg (geb. Meskendahl)
Dr. dipl.-ing. dipl.-wirtsch.-ing. Rolf Hengstenberg

Schulbildung:

1989-1993
1993-2002
2002

Sonnenschule Attendorn (Grundschule)
St. Ursula-Gymnasium Attendorn
Abitur

Universitäre Ausbildung:

Ab 10/2002

Studium der Humanmedizin an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

08/2004

Ärztliche Vorprüfung

08/2007-07/2008

Praktisches Jahr

08-12/2007

Innere Medizin, Kreiskrankenhaus Rendsburg

12/2007-02/2008

Chirurgie, Städtisches Krankenhaus Kiel

02-04/2008

Chirurgie, Sunnybrook Health Sciences Center

University of Toronto, Kanada

04-07/2008

Dermatologie, Universitätsklinikum Schleswig- Holstein,
Campus Kiel

11/2008

Ärztliche Prüfung mit Erlangung der Approbation

Ärztliche Tätigkeit:

Seit 07/2009

Facharztausbildung Innere Medizin,
Inland Klinik Rendsburg

