

Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und
Tumorimmunologie der Medizinischen Fakultät Charité-Universitätsmedizin
Berlin

DISSERTATION

Einsatz von ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan bei CD20+ Neoplasien vor
autologer und allogener Stammzelltransplantation
- Retrospektiver Vergleich zur Standardtherapie

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité-Universitätsmedizin Berlin

von

Ferdinand Jakob Fischer
aus Heidelberg

Datum der Promotion: 05.06.2016

Inhaltsverzeichnis

Abstrakt	1
Abstract	3
Einleitung	5
Maligne hämatologische Erkrankungen	5
Hämatopoetische Stammzelltransplantation	7
Antikörpertherapie	9
Radioimmuntherapie	10
⁹⁰ Y-Ibritumomab-Tiuxetan (Zevalin®)	11
Herleitung der Fragestellung	13
Infektionen und Mukositis	15
Graft-versus-Host-Disease	15
Zeit bis zur Entlassung	16
Therapieansprechen, progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben	16
Fragestellung	17
Material und Methoden	18
Patientenakquisition	18
Konditionierungstherapie	19
Engraftment	23
Infektionen innerhalb der ersten 30 Tage nach Transplantation	23
Mukositis	23
Graft-versus-Host-Disease	23
Zeit bis zur Entlassung	24
Therapieansprechen und Remissionskriterien	24
Progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben	24
Statistische Auswertung	25
Ergebnisse	26
Patienten mit autologer Stammzelltransplantation	26
Engraftment	28
Infektionen innerhalb der ersten 30 Tage nach Stammzelltransplantation	30
Mukositis	32
Zeit bis zur Entlassung	32
Therapieansprechen	32

Progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben	34
Patienten mit allogener Stammzelltransplantation	39
Engraftment	41
Infektionen innerhalb der ersten 30 Tage nach Stammzelltransplantation	44
Mukositis	46
Akute GvHD bei den Patienten mit allogener Stammzelltransplantation	46
Zeit bis zur Entlassung	46
Therapieansprechen	47
Progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben	48
Diskussion der Ergebnisse	52
Engraftment	54
Infektionen und Mukositis	57
Graft-versus-Host-Erkrankungen	58
Zeit bis zur Entlassung	59
Therapieansprechen, progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben	60
Zusammenfassende Diskussion	64
Literaturverzeichnis	67
Anhang	III
Abkürzungsverzeichnis	III
Ergänzende Abbildungen	IV
Tabellenverzeichnis	VI
Abbildungsverzeichnis	VII
Eidesstattliche Erklärung	IX
Lebenslauf	XI
Danksagung	XI

Abstrakt

Einleitung: Bei Patienten mit B-Zell Neoplasien gilt der CD20 Antikörper Rituximab als Standard der Therapie. Um die Therapieergebnisse zu verbessern, wurden inzwischen weitere CD20 Antikörper entwickelt. Eine dieser Entwicklungen ist ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan (Zevalin®), ebenfalls ein CD20 Antikörper kombiniert mit einem radioaktiven β -Strahler.

Bei Patienten mit fortgeschrittenen B-Zelllymphomen ist die Konditionierungstherapie mit nachfolgender Stammzelltransplantation eine Therapieoption. Die Hauptgefahr dieser Behandlung ist eine Myelosuppression, wird diese Nebenwirkung verstärkt oder verlängert stellt dies eine lebensgefährliche Komplikation dar.

In der Konditionierungstherapie kommen verschiedene Substanzen zum Einsatz, in den letzten Jahren wurde auch ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan eingesetzt. Ziel dieser Analyse ist es, den Einfluss von ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan als Radioimmuntherapeutikum auf das Engraftment der Leukozyten und Thrombozyten zu untersuchen und mit alternativen Konditionierungsprotokollen zu vergleichen. Zusätzlich wurden weitere häufige Komplikationen und die Zeit bis zur Entlassung nach einer Stammzelltransplantation als Indiz der Verträglichkeit ausgewertet und verglichen. Das Therapieansprechen, das progressionsfreie Überleben und die Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit sind deskriptiv ausgewertet.

Methodik: Retrospektiv analysiert wurden die Daten von 135 Patienten mit einer CD20 positiven hämatologischen Erkrankung die zwischen den Jahren 2000 und 2011 an der Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin mit einer autologen oder allogenen Stammzelltransplantation behandelt wurden. Insgesamt erhielten 35 Patienten ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan als Erweiterung des Konditionierungsregimes. 101 Patienten erhielten eine alternative Konditionierung.

Ergebnisse: Die vorliegende Arbeit zeigt, dass ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan im Vergleich zu anderen Konditionierungsmodellen keinen negativen Einfluss auf das Engraftment hat. Eine autologe Transplantation wurde bei 21 Patienten mit ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan als Bestandteil der Konditionierung und bei 75 Patienten mit einer alternativen Konditionierung durchgeführt. Zwischen den beiden Gruppen erholten sich sowohl die Leukozyten als auch die Thrombozyten ohne einen signifikanten Unterschied. Eine allogene Stammzelltransplantation wurde bei 13 Patienten mit ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan im Konditionierungsprotokoll und bei 26 Patienten mit alternativer Konditionierung

durchgeführt. Es zeigte sich zwischen den beiden Gruppen kein signifikant längeres Engraftment. Die Leukozyten und die Thrombozyten regenerierten regelrecht, unabhängig von der Konditionierung. Die Häufigkeit der Infektionen und Toxizitäten bei der Verwendung von ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan erbrachte sowohl bei den autolog als auch bei den allogenen transplantierten Patienten keine signifikant höhere Anzahl als bei alternativen Konditionierungsregimen. Damit konnte eine gute Verträglichkeit bei der Erweiterung von ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan in das Konditionierungsprotokoll ermittelt werden. Die Daten des Ansprechens, des progressionsfreien Überlebens und der Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit wurden deskriptiv dargestellt.

Schlussfolgerung: Diese Ergebnisse zeigen, dass ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan (Zevalin®) in das Konditionierungsregime vor autologer oder allogener Stammzelltransplantation aufgenommen werden kann. Es hat keinen signifikanten Einfluss auf das Engraftment und die Komplikationsrate nach einer Stammzelltransplantation. Größere Studien sollten das Ansprechen, progressionsfreie Überleben und Gesamtüberleben überprüfen.

Abstract

Purpose: The therapy with the CD20 antibody rituximab is considered as standard therapy for treatment of B-cell neoplasms. To increase the effectivity of this therapy, several approaches coupled the antibody to radio-nucleotides. One resulting substance is ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan, a radio-nucleotides plus unlabeled ituximab (zevalin®).

In patients with advanced disease, a conditioning chemotherapy with stem cell transplantation is a therapy option, resulting in severe myelosuppression. A prolongation of the aplasia by addition of new drugs would mean a life-threatening complication. Recently, ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan was administered as part of the conditioning regime. There were concerns about the engraftment due to radioactive contamination of the bone marrow after stem cell transplantations or due to impairment of the bone marrow stroma.

The aim of this study is to analyze the impact of ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan of the leukocytes and platelets engraftment, compared to alternative conditioning regimes. Also, the rate of complications and the time to discharge were part of the study. Other descriptively evaluated objectives are the response rate, the progression-free survival and the overall survival.

Methods: In this retrospective analysis including 135 patients with CD20 positive haematopoetic disease after autologous or allogeneic stem cell transplantation with or without ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan as part of the conditioning regime. The patients received their transplants between 2000 and 2011 at the Medical Center of the University of Berlin, campus Benjamin Franklin. Of these patients, 35 received Zevalin during the conditioning. This group was compared to the remaining 101 patients as reference.

Results: The analysis revealed that ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan compared with other alternative condition regimes shows no significant differ on the engraftment rates. An autologous transplantation was realized in 21 patients with ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan and in 75 patients with alternative condition regimes. Between both groups, the platelets and leukocytes recovered without any significant difference. An allogeneic transplantation was realized in 13 patients with ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan and in 26 patients with alternative condition regimes. Also, no significant difference in time to engraftment of leukocytes was found. The rate of infections and complications had no significant difference between both groups, after autologous and allogeneic transplantation. These results confirm a good feasibility and a possible addition from ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan as part of the condition regime before stem cell transplantation. The results for relapse rate, non-relapse mortality or overall survival are written descriptively.

Conclusion: This study confirms that ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan can be safely added to the conditioning regime prior autologous and allogeneic transplantations without significant influence on engraftment and immune reconstitution. It has no significant influence on toxic rates. Whether the addition of radioimmunotherapy will finally result in improved survival, remains to be investigated.

Einleitung

Die Inzidenz der Patienten mit einer Neoplasie des hämatopoetischen Systems ist vor allem wegen des zunehmenden Alters der Bevölkerung in den letzten Jahren weltweit gestiegen. In Deutschland erkranken jährlich 10-15/100.000 Personen an einem Non-Hodgkin-Lymphom, damit gehören Non-Hodgkin-Lymphome zu den 10 häufigsten Krebserkrankungen [68].

Maligne hämatologische Erkrankungen

Unter den malignen hämatologischen Erkrankungen werden Neoplasien des Knochenmarkes (Leukämien) und des lymphatischen Systems (Lymphome) zusammengefasst.

Die Lymphome unterteilen sich in 10% Hodgkin-Lymphome und 90% Non-Hodgkin-Lymphome (NHL). Non-Hodgkin-Lymphome gehen von maligne entarteten Zellen der B- oder T-Zelllymphozyten aus [29].

Zahlreiche morphologische Unterschiede der NHL führten in der Vergangenheit zu verschiedenen Klassifikationen. Lange Zeit galt die Kiel-Klassifikation als Einteilungsmaßstab [43, 110]. Die Revised-European-American-Lymphoma Classification (REAL) klassifizierte die verschiedenen Entitäten [46]. Im Jahr 2001 wurde die Grundlage für eine international einheitliche und universell anwendbare Einteilung gelegt, die WHO-Klassifikation [45, 46, 55]. Lymphome werden zusätzlich in verschiedene Stadien gegliedert. Eingeteilt wird dabei nach der Ann-Arbor-Klassifikation, die 1971 von internationalen Experten in Ann Arbor, Michigan, USA festgelegt wurde. Ursprünglich für die Hodgkin-Lymphome entwickelt, könnten die verschiedenen Stadien der Lymphome anhand ihrer Manifestation klassifiziert werden. Inzwischen wird die Ann-Arbor-Klassifikation zusätzlich für die Non-Hodgkin-Lymphome verwendet [10]. Tabelle 1 zeigt die klinische Stadieneinteilung der malignen Lymphome.

Stadium	Primär nodale Manifestation	Primär extranodale Manifestation
I	Befall von einer Lymphknotenregion	Befall eines extralymphatischen Organs/Gewebes
Ia	Befall von zwei benachbarten Lymphknotenregionen ober- oder unterhalb des Zwerchfells oder einer Lymphknotenregion mit Übergang auf ein Organ	Befall eines extralymphatischen Organs einschließlich der regionalen Lymphknoten oder eines weiteren benachbarten extralymphatischen Gewebes ober- oder unterhalb des Zwerchfells

IIb	Befall von zwei nicht benachbarten oder mehr als zwei benachbarten Lymphknotenregionen ober- oder unterhalb des Zwerchfells, einschließlich eines lokalisierten Befalls eines extralymphatischen Organs	Befall eines extralymphatischen Organs und Lymphknoten, der über die regionalen Lymphknoten hinausgeht und einen weiteren Organbefall einschließen kann
III	Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen ober- und unterhalb des Zwerchfells, einschließlich eines lokalisierten Befalls eines extralymphatischen Organs oder Gewebes oder der Milz	Befall eines extralymphatischen Organs und Lymphknotenbefall ober- und unterhalb des Zwerchfells, einschließlich eines weiteren lokalisierten extralymphatischen Organs, Gewebes oder der Milz oder von beiden
IV	Lymphknotenbefall mit diffusum oder disseminiertem Befall extralymphatischer Organe und Gewebe	Diffuser oder disseminierter Organbefall mit oder ohne Lymphknotenbefall

Tabelle 1: Stadieneinteilung der Non-Hodgkin-Lymphome nach der Ann-Arbor-Klassifikation [10]

Zu den extranodalen Manifestationsorten zählen die Milz, der Thymus, der Waldeyer'scher Rachenring, die Appendix und die Peyer'sche Plaques. Zusätzlich gibt es folgende Diagnoseergänzungen:

- A= keine Allgemeinsymptome
- B= Vorhandensein einer B-Symptomatik
- E= Befall extralymphatischer Organe oder Ausbreitung vom Lymphknoten in umliegendes Gewebe
- S= Befall der Milz
- X= Bulk oder bulky disease, der Durchmesser des Tumors überschreitet 10cm oder ein Drittel des Mediastinums in der Thorax-Röntgenaufnahme

Stand Nov. 2014

Neoplasien der B-Zellreihe

Leitsymptom von B-lymphatischen Neoplasien sind meist vergrößerte, tastbare Lymphknoten. Im fortgeschrittenen Stadium leiden Patienten häufig unter Allgemeinsymptomen, wie Müdigkeit, Leistungsminderung, Infektanfälligkeit oder einer B-Symptomatik. Bei den Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) unterscheidet man die indolente, niedrigmaligne und die aggressive, hochmaligne Variante.

Mit dem Begriff indolente Non-Hodgkin-Lymphome werden Lymphome mit meist unspezifischer Klinik und einem schleichenden Verlauf zusammengefasst. Der Häufigkeitsgipfel der indolenten NHL findet sich zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr. In dieser Gruppe macht das folliculäre Lymphom den größten Anteil aus [29]. Die Therapie beim indolenten NHL erfolgt stadienadaptiert. Im Stadium I kann durch eine Strahlentherapie eine Heilung erreicht werden. Im Stadium III/IV kommt ein abwartendes Vorgehen bei Fehlen von Symptomen oder ein palliativer Ansatz mit einer konventionellen Chemotherapie zum Einsatz [29, 48]. Zur besseren Krankheitskontrolle kann eine autologe

Stammzelltransplantation durchgeführt werden. Einen kurativen Ansatz bietet die allogene Stammzelltransplantation [62, 76, 100].

Eine chronische lymphatische Leukämie (CLL) tritt mit einer Inzidenz von 3/100.000 Einwohnern auf [67]. Sie wird nach Rai oder Binet eingeteilt [6, 99]. Bei der Klassifikation nach Binet erfolgt die Einteilung nach Anzahl der befallenen Lymphknotenstationen sowie das Ausmaß der Knochenmarkschwächung in das Stadium A, B und C [6]. Die CLL verläuft bei Patienten zum Teil über Jahre hinweg ohne Therapieindikation [13]. Erst mit auftreten einer Symptomatik ist die Durchführung einer Therapie notwendig. Die Optionen umfassen die „watch and wait“-Strategie, Chemotherapie, Bestrahlung oder eine Stammzelltransplantation [1, 89, 101].

Ein aggressives NHL kann in jedem Lebensalter auftreten, der Altersgipfel liegt etwa zwischen dem 40. und 70. Lebensjahr [114]. Zu den aggressiven, ohne Therapie kurzfristig tödlich verlaufenden Lymphomen gehört das diffuse großzellige B-Zelllymphom, das Burkitt-Lymphom und das Vorläufer B-lymphoblastische-Lymphom. Die Risikostratifizierung erfolgt nach der Ann-Arbor-Klassifikation [10]. Patienten mit einem aggressiven Lymphom haben ohne Behandlung eine kurze Lebensdauer. Durch ein gutes Ansprechen auf Strahlen- und Chemotherapien sind diese Lymphome zum Teil im fortgeschrittenen Stadium heilbar. Erleidet der Patient allerdings ein Rezidiv, ist häufig eine Stammzelltransplantation mit Hochdosistherapie Mittel der Wahl [112, 114].

Der Altersgipfel eines Patienten mit einem Mantelzelllymphom (MCL) liegt bei ca. 60 Jahren. Antrazyklin-haltige Chemotherapien ergeben zum Teil eine gute Ansprechrates. Klassischerweise wird das CHOP-Protokoll (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison) eingesetzt. Seit Einführung von Rituximab wird das Protokoll mit dem Antikörper als R-CHOP erweitert. Inzwischen wird hierzu auch alternierend Cytarabin eingesetzt („Nordic-Protokoll“) [30]. Bei einem Rezidiv der Erkrankung kommt ebenfalls eine Stammzelltransplantation zum Einsatz [78].

Hämatopoetische Stammzelltransplantation

Bei der hämatopoetischen Stammzelltransplantation (SCT) ist das Ziel, eine Chemotherapie besonders hoch dosieren zu können, um die maligne Erkrankung in eine möglichst gute Remission zu bringen. Um keine Rücksicht auf das gesunde Knochenmark nehmen zu müssen, wird vorher ein Stammzellpräparat entnommen und nach der Chemotherapie zurückgegeben (autologe Stammzelltransplantation) oder von einem fremden Spender gewonnen und appliziert (allogene Stammzelltransplantation).

Bei der autologen Transplantation (*auto*, lat.: selbst) werden körpereigene Stammzellen entnommen, kryokonserviert und dann später wieder retransplantiert. Vor der Transplantation wird eine Konditionierungstherapie verabreicht. Durch diese Hochdosischemotherapie werden das komplette hämatologische System und die entarteten Zellen zerstört. Die reinfundierten gesunden und körpereigenen Stammzellen sollen die Aufgaben des Knochenmarks übernehmen.

Den Benefit dieser Therapieoption demonstrierte z.B. die PARMA-Studie. Bei Patienten mit rezidiviertem hochmalignen B-Zelllymphom (genauer: diffus großzelliges B-Zelllymphom) konnte im Rezidiv mit dieser Therapieoption eine 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit von 46% gegenüber 12% bei Patienten mit einer konventionellen Chemotherapie erreicht werden [93]. Nach einer Chemotherapie und autologer Stammzelltransplantation kam es zu einem signifikant längeren progressionsfreien Überleben [5, 21, 73, 87]. Die Remissionsdaten ergaben 25-45% bei Patienten mit einem rezidivierenden oder refraktären aggressiven Lymphom [85, 94, 121]. Bei Patienten mit einem Mantelzelllymphom führte eine autologe Stammzelltransplantation mit einer myeloablativen Konditionierung zu einem besseren progressionsfreien Überleben [25].

Als weitere Möglichkeit der Stammzelltransplantation werden die Stammzellen einer „fremden“ Person (*allo*, lat.: ein anderer), dem Stammzellspender, verwendet. Das körpereigene hämatologische System wird mittels einer Chemotherapie geschädigt. Daraufhin werden die Zellen des Spenders dem Patienten (Empfänger) infundiert und sollen in dessen Körper anwachsen. Zusätzlich enthält das Transplantat Lymphozyten des Spenders, die einen immunologischen Effekt gegen die hämatologische Krankheit des Stammzellenempfängers hervorrufen. Es kommt zum sogenannten Graft-versus-Lymphom-Effekt. Auf diesem Graft-versus-Lymphom-Effekt beruht der potenziell kurative Ansatz bei Patienten mit sonst nicht kurativ behandelbaren Lymphomen [52, 58, 61, 127]. Eine allogene Stammzelltransplantation ist allerdings mit einer deutlich höheren therapieassoziierten Mortalität verbunden [90]. Für Patienten mit einem hohen Alter und vielen Komorbiditäten ist eine Hochdosiskonditionierung gefolgt von einer allogenen Stammzelltransplantation aufgrund der Nebenwirkungen und Risiken eine eingeschränkte Therapiemöglichkeit. Um diese Limitierungen zu überwinden, wurden reduzierte Konditionierungsprotokolle (*reduced-intensity-conditioning*, RIC) entwickelt [103]. Eines der Risiken einer allogenen Stammzelltransplantation ist eine Graft-versus-Host-Disease (GvHD). Als GvHD bezeichnet man die Reaktion der immunologisch wirkenden Spenderzellen gegen das Gewebe des

Empfänger mit möglicherweise schweren, letalen Schädigungen der Haut, des Gastrointestinaltrakts und der Leber.

Anhand der Spender/Empfänger Übereinstimmung werden verschiedene Formen der allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation unterschieden:

- zwischen HLA identischen Familienspendern (matched related donor; MRD)
- zwischen HLA identischen Fremdspendern (matched unrelated donor; MUD)
- HLA-Mismatch-Transplantationen (Allel- und Antigen-Mismatch)
- Haploidente Transplantationen

Den Erfolg dieser Art der Stammzelltransplantation zeigen Daten mit einer 3-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit von bis zu 49% bei Patienten mit einem rezidivierenden indolenten Lymphom [115]. Bei Patienten mit einem hochmalignen Lymphom zeigt diese Therapieoption 5-Jahresüberlebensdaten von bis zu 38% [43].

Antikörpertherapie

Das Ideal der Forschung in der Medizin sind Medikamente, die spezifisch gegen krankheitsverursachende Zellen oder Moleküle wirken, ohne Nebenwirkungen zu verursachen. Paul Ehrlich forschte als erster erfolgreich an der Entwicklung von Antikörpern, den sogenannten „magic bullets“. Die ersten monoklonalen Antikörper stellten Kohler und Milstein 1975 her [66]. Seitdem ist ein Forschungsziel, spezifische Antikörper zu entwickeln, die gegen einzelne Antigene wirken und maligne Zellen abtöten, ohne gutartige Zellen zu beeinflussen. Viele Forschungsgruppen haben in den verschiedenen Bereichen der Medizin monoklonale, genetisch hergestellte Antikörper als Therapiemittel entwickelt. So wird beispielsweise der Antikörper Adalimumab (Humira®) gegen TNF α bei Morbus Crohn, Rheumatoider Arthritis, Psoriasis-Arthritis oder Morbus Bechterew verwendet.

Einen Durchbruch in der Therapie von B-Zellneoplasien stellt der Antikörper gegen CD20, Rituximab (Rituxan® in den USA, MabThera® in Europa) dar. Das Oberflächenmolekül CD20 wird bei mehr als 90% aller Zellen des B-Zell-Lymphoms, auf prä-B-Zellen, reifen B-Zellen und der hämatopoetischen Stammzelle exprimiert. Es fehlt jedoch bei nicht-hämatopoetischen Zellen [113].

Rituximab (Rituxan®/MabThera®) Genentech, South San Francisco, CA and IDEC Pharmaceuticals, San Diego, CA) ist ein monoklonales, genetisch hergestelltes IgG1 κ -Immunoglobulin. Es besteht aus einer konstanten humanen- und einer variablen Mausregion. Damit gehört es zur Gruppe der chimären Antikörper und besitzt den Vorteil, durch die humane Fc-Region eine Komplementbindung aufzubauen und damit das menschliche

Immunsystem zu aktivieren. Rituximab ist zum einen in der Lage, humanes C1q zu binden und damit eine Lyse zu induzieren, zum anderen aktiviert es die Antikörpervermittelte zelluläre Zytotoxizität mit Hilfe humaner Effektorzellen [86, 111].

Mit der Entwicklung und Einführung von Rituximab konnte das Langzeitüberleben beim indolenten und aggressiven B-NHL deutlich verbessert werden. Rituximab zeigte als Monotherapie in zahlreichen Studien gute Ansprechraten und akzeptable progressionsfreie Überlebensdaten [15, 27, 44, 96].

Daraufhin wurde Rituximab in verschiedenen Studien in Kombination mit dem CHOP Protokoll (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison) oder als Ergänzung zu Fludarabin verwendet [14, 18, 91].

Inzwischen werden auch dosisreduzierte Protokolle mit den Antikörpern kombiniert. So erreichten Khouri et al. bei Patienten mit einem dosisreduzierten Protokoll (= reduced-intensity-chemotherapy/RIC) plus hochdosierter Rituximabgabe nach einer allogenen SCT eine komplette Remission in 100% der Patienten [52].

Eine Behandlung mit Rituximab ist nicht frei von Nebenwirkungen. Insbesondere werden allergische Symptome, wie Fieber, Schüttelfrost oder Übelkeit bis hin zum Anaphylaktischen Schock beobachtet. Kopfschmerzen, Juckreiz, Probleme der Atemwege oder des Herzkreislaufsystems bis zu letalen Folgen können auftreten. Auch eine Exazerbation einer vorbestehenden Hepatitis und eine progressive multifokale Leukenzephalopathie sind beschrieben [40].

Allerdings sind nicht alle CD20 positiven Neoplasien sensibel auf Rituximab [14, 91]. Somit wurde das Wirkprinzip gegen das Oberflächenmolekül CD20 inzwischen weiterentwickelt, Obinutuzumab (GA101®) und Ofatumumab (Azerra®) sollen stärker binden und effizienter wirken [38, 88]. Es entstand die Idee, einen Antikörper, der relativ spezifisch gegen maligne Zellen ist, mit einem radioaktiven Strahler zu verbinden [19]. Solche moderne Entwicklungen sind die Kombinationen eines CD20 Antikörpers mit einem radioaktiven Element. Sogenannte Radioimmuntherapeutika (RIT) sind ¹³¹I-Tositumomab (Bexxar®) und ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan (Zevalin®).

Radioimmuntherapie

Non-Hodgkin-Lymphome zählen zu den Krebsarten mit einer sehr hohen Strahlensensibilität [112]. Deshalb wurden Konditionierungsregime mit Ganzkörperbestrahlungen (total-body-irradiation= TBI) ergänzt. In einer Phase I und II wurden 12Gy TBI kombiniert und bei Patienten mit Lymphomen effektiv eingesetzt. 134 Patienten mit rezidierten Non-Hodgkin-Lymphomen wurden autolog transplantiert und mit diesem Regime konditioniert. Die 5-

Jahres progressionsfreie Überlebenswahrscheinlichkeit lag bei 52% [50, 126]. Diese hohe Strahlensensibilität machen sich die neuen Antikörper ¹³¹I-Tositumomab und ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan zu Nutze. ¹³¹I-Tositumomab ist ein CD20 Antikörper der aus Iodine (¹³¹I) und Tositumomab besteht. Als β- und δ-Strahler hat ¹³¹I-Tositumomab eine Halbwertszeit von 8 Tagen und eine Reichweite von 0,8mm [98].

Mit der Monotherapie von ¹³¹I-Tositumomab konnten Ansprechraten von bis zu 76% erreicht werden. Das progressionsfreie Überleben lag bei 12 bis 15 Monaten [51, 59, 120]. In der Kombination des Radioimmuntherapeutikums mit einer autologen SCT wurde es erstmals von Press et al. verwendet. So therapierten Press und seine Kollegen 43 Patienten mit einem B-Zelllymphom-Rezidiv mit dem radioaktiven Antikörper als Konditionierungsregime vor autologer Stammzelltransplantation. 16 Patienten erreichten eine komplette Remission und 2 Patienten eine partielle Remission [97]. In weiteren Studien wurde ¹³¹I-Tositumomab vor autologen Stammzelltransplantation als Konditionierungsregime verwendet. Als Nebenwirkungen traten eine deutliche Grad IV Myelosuppression in allen Patienten und eine Grad II/III Übelkeit bei 70% der Behandelten auf [74, 98].

⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan (Zevalin®)

¹³¹I-Tositumomab wird in den USA und Canada benutzt, in Europa wird stattdessen ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan verwendet. ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan (Zevalin®; IDEC Pharmaceuticals, San Diego, CA) macht sich die Strahlensensibilität der Krebszellen zum therapeutischen Nutzen. Mit einer hohen Selektivität induziert es bei malignen B-Zellen die Apoptose. Genauso wie bei dem monoklonalen Antikörper Rituximab und ¹³¹I-Tositumomab ist das Oberflächenmolekül CD20 das Zielantigen [12].

Substanzeigenschaften und Wirkmechanismus

Wie man der Abbildung 1 entnehmen kann, besteht ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan aus 3 Komponenten: einem Antikörper Ibritumomab, einem Chelator Tiuxetan und dem Radionuklid Yttrium⁹⁰. Dabei kommt ein muriner, monoklonaler IgG1κ-Antikörper (Ibritumomab) aus gentechnisch modifizierten Eierstockzellen des chinesischen Hamsters zum Einsatz. Er besteht aus 2 schweren γ-Ketten mit je 445 Aminosäuren und 2 leichten κ-Ketten mit je 213 Aminosäuren. Ibritumomab ist eine murine Vorstufe des chimären Antikörpers Rituximab.

Das Bindeglied zwischen dem Antikörper und dem Radionuklid ist der pharmakologisch inaktive Chelator Tiuxetan. Über eine stabile kovalente Thioharnstoffbindung dient er als eine Art Brücke zwischen dem Antikörper und dem Nuklid Yttrium⁹⁰. Als Zerfallsprodukt des reinen β-Strahlers entsteht stabiles Zirkonium (⁹⁰Zr). Da dieses keine lang anhaltende

radioaktive Strahlung absendet, sind sowohl Angehörige als auch Therapeuten bei der Verabreichung geschützt [9, 49]. Die geschätzte absorbierte Strahlendosis für gesunde Organe liegt mit 11-15MBq/kg KG deutlich unter der Sicherheitsgrenze [65, 122]. Ein weiterer Vorteil der Therapie mit ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan ist die relativ große Reichweite von 5,3mm im Gewebe. Damit werden CD20 negative Krebszellen, die sich in der Nähe der CD20 positiven maligne Zellen befinden, bestrahlt. Häufig sind diese im Körper verbleibenden Krebszellen der Grund für ein späteres Rezidiv, da sie vom Therapeutikum nicht erreicht werden können [31]. Schlecht durchblutete Tumorbereiche und sonst nicht erreichbare Krebszellen können erfolgreich therapiert werden. Dieser therapeutische Vorteil wird als „cross-fire“ Effekt bezeichnet [74]. Das Radioimmuntherapeutikum ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan verbindet die Wirkungsweisen der Immuntherapie mit dem therapeutischen Nutzen eines Radionuklids.

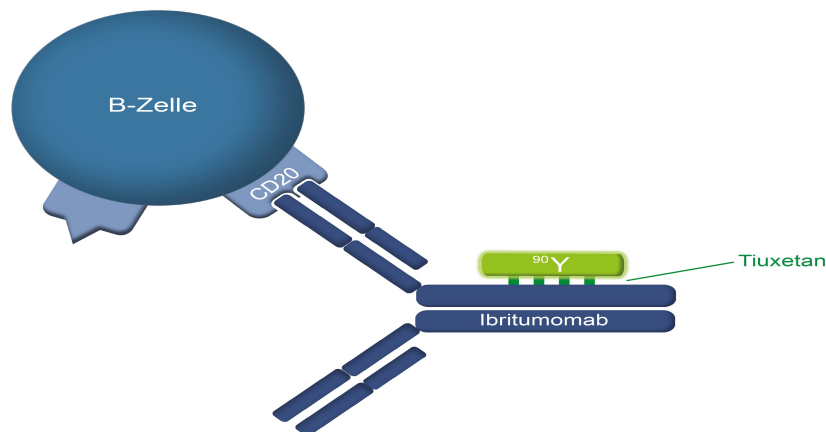


Abbildung 1: Aufbau von ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan

Indikation und Anwendungsmöglichkeiten

In Europa ist der monoklonale Antikörper ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan zur Therapie des B-Zell Non-Hodgkin-Lymphoms zugelassen. 2004 bekam Bayer Schering die Zulassung der „European Agency for the Evaluation of Medicinal Products“ (EMA) für CD20+ folliculäre B-Zell-Lymphome des Erwachsenen, welche nach der Therapie mit Rituximab ein Rezidiv hatten oder refraktär nach der Therapie mit Rituximab sind [136].

Bei der Therapie mit radioaktiven Substanzen wie ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan ist immer ein Zusammenspiel von Nuklearmediziner und Onkologen/Hämatologen gefragt. Durch Gaben des „kalten“ Antikörpers Rituximab wird der Therapieplan erweitert. Der nicht-radioaktiv markierte Antikörper Rituximab wird zweimal vor der Stammzelltransplantation mit einer

Dosierung von 250mg/m² gegeben. Dadurch werden die physiologisch vorhandenen CD20 Epitope der normalen Lymphozyten, insbesondere in der Milz, depletiert und die Tumorselektivität erhöht [47]. Das Arzneimittel sendet keine γ -Strahlen ab, die Vorkonditionierung kann somit ambulant erfolgen [9, 49]. Die Dosierung von ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan kann sowohl als integrierter Teil einer Hochdosiskonditionierung mit nachfolgender autologen Stammzelltransplantation oder vor einer allogenen Stammzelltransplantation gegeben werden. Als Dosierung werden 0,4mCi/kg KG (15MBq/kg Körpergewicht) bei Thrombozytenzahlen > 150 x10⁹/l und 0,3mCi/kg KG (11MBq/kg Körpergewicht) bei Patienten mit > 100 x10⁹/l Thrombozyten verabreicht [137]. Ca. 6-7 Tage später wird dann die Dosis von 14,8MBq/kg Körpergewicht gegeben.

Als Nebenwirkungen sind akut hämatologische bzw. nicht-hämatologische Komplikationen und Langzeitfolgen zu nennen. Da bei der Therapie der murine Vorläufer des Rituximabs verwendet wird, zählen zu den nicht-hämatologischen Reaktionen ähnliche Reaktionen, wie sie bei Rituximab auftreten können [9, 49]. Diese Reaktionen sind auf die Applikation von ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan zurückzuführen, sie erfolgten zeitnah nach Gabe des Radioimmuntherapeutikums. Zu den hämatologischen Nebenwirkungen zählt eine Myelosuppression von 2-8 Wochen [136]. Als weitere Nebenwirkung gilt wie bei allen Chemotherapien die Gefahr einer sekundären Neoplasie [63, 100]. Für ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan gilt als absolute Kontraindikation eine Schwangerschaft, Stillzeit oder eine Überempfindlichkeit gegenüber dem Antikörper. Als relative Kontraindikation gelten zusätzlich Thrombozytenwerte von < 100 x10⁹/l, Neutrophilenzahlen < 1,5 x10⁹/l, Knochenmarksinfiltration von über 25%, Alter < 18 Jahre, externe Bestrahlung vor der Therapie und der Nachweis von humanen Anti-Maus Antikörpern [9, 49].

Herleitung der Fragestellung

Engraftment

Im Rahmen einer Stammzelltransplantation wird das blutbildende System des Patienten durch eine Konditionierungstherapie zerstört. Das Auftreten einer Panzytopenie ist obligat. Der Patient besitzt kein hämatologisches System, bis die Blutbildung durch die transplantierten hämatopoetischen Stammzellen des Spenders dauerhaft wiederhergestellt werden kann. Diese Zeit zwischen Tag 0, der Infusion der kryokonservierten Stammzellen bis zum vollständigen Anwachsen des Transplantats gilt als kritische und lebensgefährliche Zeitspanne für den Patienten. In dieser Zeit besitzt der Patient keine eigene zelluläre Immunantwort und durch den Abfall der Thrombozytenwerte ein erhöhtes Blutungsrisiko [93].

Mills et al. 1995 berichteten nach einer Konditionierung und Stammzelltransplantation von 19 Tagen, um Leukozytenwerte $> 1 \times 10^9/l$ und von 28 Tagen, um Thrombozytenwerte von $> 50 \times 10^9/l$ zu erreichen. Als Konditionierungsschemata wurde ein BEAM Protokoll mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation (=SCT) bei 107 Patienten mit rezidiviertem NHL verwendet [80]. In weiteren Arbeiten konnten ähnliche Zeiten für die Erholung der Leukozyten $> 1 \times 10^9/l$ und Thrombozytenwerte $> 50 \times 10^9/l$ gefunden werden [56, 64, 125].

In den bisher genannten Studien wurden Konditionierungsprotokolle ohne radioaktive Therapeutika verwendet. Wird die Konditionierung mit einer radioaktiven Behandlung erweitert, besteht die Gefahr die Myelosuppression zu verstärken. Eine Ganzkörperbestrahlung beeinflusst die Vorläuferzellen der Leukozyten und Thrombozyten. Die differenzierten Leukozyten und Thrombozyten sind im peripheren Blut strahlenresistent, die pluripotente hämatopoetische Stammzelle dagegen strahlensensibel. Eine Radiatio vor Stammzelltransplantation führt zu einer Schädigung oder Erniedrigung der hämatopoetischen Stammzellen und zu einem Abfall der Leukozyten und Thrombozyten in der Regel 4-6 Tage nach Bestrahlung [60]. 1998 wurde in einer Multicenter Studie in den USA und Kanada gezeigt, dass eine myeloablative Therapie mit Bestrahlung ein negativer Einflussfaktor auf die Anzahl der Thrombozyten ist [2]. Andere Studien zeigten, dass sich eine vorangehende Bestrahlung bei Patienten mit einer autologen Stammzelltransplantation negativ auf die Thrombozyten- und Leukozytenentwicklung auswirkt [2, 98].

^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan, ein radiologisch aktives Therapeutikum, wirkt direkt am blutbildenden System des Patienten. Damit besteht die Gefahr auch gesundes Gewebe zu schädigen. Bei einer Radioimmuntherapie mit ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan könnte es zu einer Myelosuppression kommen, die stärker oder länger anhaltend auftritt als bei einer Konditionierungstherapie ohne radioaktive Bestandteile.

Ziel dieser Arbeit ist es daher die Verträglichkeit einer Gabe von ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan im Rahmen der Konditionierung vor autologer und allogener Stammzelltransplantation an der Charité in Berlin zu überprüfen. Dabei wird ein negativer Einfluss der Radioimmuntherapie auf die Engraftmentdauer erwartet. Die Daten werden mit Protokollen alternativer Konditionierung verglichen und anhand weiterer Studienergebnisse analysiert. Alternative Protokolle könnten eine kürzere Engraftmentzeit als Protokolle mit ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan zeigen. Die Untersuchung des Einflusses von ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan auf die Aplasiephase ist die zentrale Fragestellung dieser Arbeit.

Infektionen und Mukositis

Im Rahmen der Konditionierungstherapie mit nachfolgender Stammzelltransplantation werden unter anderem die neutrophilen Granulozyten geschädigt. Als ein zentraler Teil der zellulären Immunantwort bei Infektionen kommt es durch die Behandlung im Rahmen der Stammzelltransplantation zu einer erhöhten Infektionsgefahr. Erhöhtes Risiko besteht gegenüber Fieber unklarer Genese, einer Pneumonie, bakteriellen Infektionen, Infektionen mit Herpes Viren, Zygomalgie Infektionen/Reaktivierungen oder Pilzinfektionen [77]. Philip et al. berichteten von 30 bakteriellen Infektionen, 6 Pilzinfektionen und 3 Pneumonien. Neben den genannten Infektionen erhöht sich auch das Risiko an einer Mukositis zu erkranken. In der Studie kam es zu 7 Mukositisfällen bei insgesamt 55 Patienten die autolog transplantiert wurden [93]. In einer Studie mit 100 Patienten, die eine Hochdosischemotherapie erhielten und daraufhin autolog transplantiert wurden, verstarben 8 Patienten innerhalb der ersten 100 Tage an bakteriellen Infektionen, Pilzinfektionen oder Pneumonien [5]. Von ähnlichen lebensgefährlichen Infektionen berichten andere Autoren [8, 77, 80, 93, 95, 105].

Bei einer allogenen Stammzelltransplantation wird meist ein reduziertes Konditionierungsprotokoll angewendet. Es kommt ebenfalls zu Toxizitäten und Mukositisfällen. In einer Studie mit 44 Patienten wurden bei 67% bakterielle Infektionen, Pneumonien und CMV Infektionen bzw. Reaktivierungen festgestellt [105]. Piñana et al. berichten über ein Mukositisvorkommen bei 43% der 37 Patienten mit einem NHL, die eine allogene Stammzelltransplantation erhalten hatten [95].

Die Anwendung von Ganzkörperbestrahlung (=TBI) als Bestandteil der Konditionierungstherapie führte bei > 40% der Patienten zu einer besonders schweren Mukositis [49, 126]. Wenn statt einer TBI nun ein Radioimmuntherapeutikum zum Einsatz kommt, besteht die Gefahr die Mukositiserkrankung noch weiter negativ zu beeinflussen, da eine Therapie mit einem radioaktiven Medikament seine Wirkung über längere Zeit und gezielter entfalten kann und deshalb es zu einer verstärkten Infektions- und Mukositisrate führen könnte. Ziel war es deshalb die Häufigkeiten und Intensitäten der Infektionen, Komplikationen und das Vorkommen einer Mukositis innerhalb der ersten 30 Tage nach einer Therapie zu erfassen.

Graft-versus-Host-Disease

Nach einer allogenen Stammzelltransplantation besteht die Gefahr der Graft-versus-Host-Disease (GvHD). In einer Studie mit 112 Patienten, die an einem indolenten oder aggressiven NHL erkrankt waren und eine allogene Stammzelltransplantation mit reduziertem Konditionierungsprotokoll erhielten, erkrankten 49% an einer akuten GvHD. 59% litten an einer chronischen GvHD [72]. In der Arbeit von Verdonck et al. kam es bei 80% zu einer

akuten GvHD [116]. Damit ist die akute Graft-versus-Host-Erkrankung eine der häufigsten Komplikationen nach allogener Stammzelltransplantation, wie weitere Studien zeigen [21, 24, 115, 116]. Die GvHD gehört nicht nur zu den häufigsten Komplikationen nach dieser Form der Therapie, sondern ist auch eine der häufigsten Ursachen des Versterbens [32]. Es wird vermutet, dass die Behandlung mit einem CD20 Antikörper zu geringeren Inzidenzen der GvHD führt [107]. Allerdings wurde in den genannten Daten kein ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan als radioaktiver Bestandteil der Konditionierung verwendet. Ob es einen signifikanten Einfluss von ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan, als radioaktiver CD20 Antikörper auf die Inzidenz der GvHD innerhalb der ersten 100 Tage nach einer Transplantation gibt, wird in dieser Arbeit analysiert.

Zeit bis zur Entlassung

Patienten mit einer Neoplasie des hämatologischen Systems sind gerade nach einer Stammzelltransplantation mit Konditionierung immungeschwächt, häufig kommt es zu langen Liegezeiten im Krankenhaus. Infektionen, eine Mukositis oder Probleme des Atemapparates sind dafür die Ursachen. Als weiteres Indiz der Verträglichkeit wird die Zeit des stationären Aufenthaltes nach der einer Konditionierungstherapie und nachfolgender Stammzelltransplantation gewertet. Ob sich die Zeit bis zur Entlassung bei Patienten mit ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan im Konditionierungsprotokoll von Patienten mit alternativer Konditionierung unterscheidet wird in der vorliegenden Analyse untersucht.

Therapieansprechen, progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben

Die Erweiterung von Rituximab zu einer Konditionierungstherapie konnte in Studien positive Wirkung auf das Ansprechen, das progressionsfreie Überleben und auch das Gesamtüberleben zeigen [15, 27, 30, 40, 42, 75, 96]. Als moderne Therapieoption hat der CD20 Antikörper ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan in der Monotherapie bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktären B-Zell Non-Hodgkin-Lymphom bereits Ansprechraten von 57-83% gezeigt. Zum Teil wurde von einem Ergebnis der kompletten Remission von über 51% berichtet. Bei ca. 30% der Patienten betrug das progressionsfreie Überleben ein Jahr oder länger [131]. Weitere Studien bestätigten diese Ergebnisse [82, 134, 136, 133]. Das Radioimmuntherapeutikum wurde ebenfalls als Konsolidierungstherapie eingesetzt und demonstrierte bei Patienten nach einer First-Line Konditionierung gute Ergebnisse [54, 83, 138]. Da in dieser Arbeit die Fallzahl für eine ausreichende Analyse des Therapieansprechens, des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberleben nicht vorhanden war, werden die Ergebnisse deskriptiv dargestellt. Die ermittelten Ergebnisse werden mit den bisher publizierten Daten verglichen.

Fragestellung

Ziel dieser retrospektiven Analyse ist es die Verträglichkeit von ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan vor autologer und allogener Stammzelltransplantation zu überprüfen und mit Protokollen alternativer Konditionierung zu vergleichen.

Folgenden Fragestellungen stehen im Vordergrund:

- Beeinflusst eine Konditionierungstherapie mit ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan vor autologer oder allogener Stammzelltransplantation das leukozytäre oder thrombozytäre Engraftment im Vergleich zu einer alternativen Konditionierung?
- Ist das Risiko einer Infektion oder Komplikation nach einer Konditionierung mit ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan erhöht im Vergleich zu einer alternativen Konditionierung vor einer Stammzelltransplantation?
- Hat der Einsatz von ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan als Bestandteil der Konditionierung im Vergleich zu einer alternativen Konditionierung vor autologer und allogener Stammzelltransplantation einen Einfluss auf die Dauer des stationären Aufenthaltes?
- Steigt die Inzidenz der akuten GvHD bei Patienten die eine Behandlung mit ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan bekommen im Vergleich zu Patienten mit alternativer Konditionierung?

Folgende Fragestellungen werden deskriptiv dargestellt:

- Wie wirkt sich die Therapie mit ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan in dieser Stichprobe auf den Remissionsstatus aus?
- Wie lange befinden sich die Patienten in dieser Stichprobe in einem progressionsfreien Intervall nach der Stammzelltransplantation?
- Welches Gesamtüberleben zeigt sich bei den Patienten in dieser Stichprobe, die eine Therapie mit ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan vor autologer oder allogener Stammzelltransplantation erhielten?

Material und Methoden

Patientenakquisition

Für die vorliegende Promotionsarbeit wurden die Krankendaten von 224 Patienten mit CD20 positiven Non-Hodgkin-Lymphomen oder chronischen lymphatischen Leukämien der B-Zellreihe analysiert und retrospektiv erfasst. Zwischen Januar 2000 und März 2011 erhielten diese Patienten eine Konditionierungstherapie gefolgt von einer autologen oder allogenen Stammzelltransplantation im Klinikum für Hämatologie und Onkologie der Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin.

Einschlusskriterien der Analyse waren in diesem Zeitraum transplantierte Patienten mit den folgenden Diagnosen:

- Follikuläres B-Non-Hodgkin-Lymphom
- Diffuses großzelliges B-Zell Non-Hodgkin-Lymphom
- Marginalzonenlymphom
- Haarzelleukämie
- MALT-Lymphom des Magens
- Chronische lymphatische Leukämie
- Mantelzelllymphom

Insgesamt gingen die Daten von 135 Patienten in die Auswertung ein. Die erfassten Patienten wurden anhand der Konditionierung vor Transplantation und nach Art der Stammzelltransplantation differenziert und in die folgenden Therapiegruppen geordnet:

- 21 Patienten mit ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan als Bestandteil der Konditionierungstherapie vor autologer Stammzelltransplantation
- 75 Patienten mit alternativer Konditionierungstherapie vor autologer Stammzelltransplantation
- 13 Patienten mit ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan als Bestandteil der Konditionierungstherapie vor allogener Stammzelltransplantation
- 26 Patienten mit alternativer Konditionierungstherapie vor allogener Stammzelltransplantation

Zusätzlich wurden die Daten zum Teil getrennt nach der Klassifikation der hämatologischen Erkrankung ausgewertet. Dabei wurden jeweils Patienten mit ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan Therapie (^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetangruppe) mit Patienten, die eine alternative Therapie erhalten hatten (Gruppe mit alternativer Konditionierung), verglichen.

Für jeden Patienten wurden die folgenden Stammparameter dokumentiert:

- Hämatologische Grunderkrankung
- Datum der Erstdiagnose
- Stadium bei Erstdiagnose
- Geschlecht
- Alter bei Transplantation
- Stadium der Erkrankung bei Transplantation
- Karnofsky-Index bei Transplantation
- Leukozytenwerte bei Transplantation
- Thrombozytenwerte bei Transplantation
- LDH-Wert im Serum bei Transplantation
- Ggf. Todesdatum und Todesursache

Zur Klassifikation der Erkrankung wurde die Stadieneinteilung gemäß der Ann-Arbor-Klassifikation für die Non-Hodgkin-Lymphome bzw. die Einteilung nach Binet bei der chronischen lymphatischen Leukämie vorgenommen [6, 10]. Das Staging umfasste eine Anamnese, eine körperliche Untersuchung, eine Labordiagnostik mit Differentialblutbild, eine BSG, die Leberwerte, die Nierenwerte und den LDH-Wert, ggf. eine Knochenmarksbiopsie mit Zytologie und Histologie sowie eine Bildgebung des Halses, Thorax, Abdomens und Beckens. Der IPI Score konnte aus den erworbenen Daten ermittelt werden. Die Angaben Alter > 60 Jahre, Stadium III/IV nach der Ann-Arbor-Klassifikation, ein Vorkommen von mehr als einem extranodalen Herd, der Allgemeinzustand nach dem Karnofsky-Index $\leq 60\%$ und eine LDH mit dem Grenzwert von 240IU/l im Serum wurden dazu retrospektiv erfasst.

Konditionierungstherapie

Grundlage der Arbeit war das dokumentierte Konditionierungsprotokoll vor der Stammzelltransplantation. Um die beiden Therapiegruppen vergleichen zu können, wurden die Anzahl der Vorbehandlungsregime, der Remissionsstatus vor Transplantation sowie für jeden Patienten die transfundierte Anzahl der CD34+ Zellen pro kg Körpergewicht (KG) dokumentiert. Dabei wurde der Remissionsstatus zum Zeitpunkt der Transplantation als komplette Remission, partielle Remission oder Rezidiv/Progress bzw. Stable Disease dokumentiert. Für die Patienten mit einer allogenen Transplantation wurde der Verwandtschaftsgrad zwischen Spender und Empfänger festgehalten und zwischen der

Patientengruppe mit ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan als Bestandteil der Konditionierung und alternativer Konditionierung verglichen.

Konditionierung bei Patienten mit autologer Stammzelltransplantation

Betrachtet man die Konditionierungsprotokolle der Patienten mit einer autologen SCT, so findet man in der ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetangruppe bei 20 Patienten das Z-BEAM Protokoll (^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan (Zevalin®), BCNU, Etoposid, Cytarabin, Melphalan). 1 Patient erhielt die Kombination aus 0,4mCi/kg KG ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan mit 250mg/m² Rituximab, 100mg/kg KG Cyclophosphamid und 40-60mg/kg KG Etoposid.

Die Gruppe mit Z-BEAM erhielt 21 Tage vor der Stammzelltransplantation Rituximab (250mg/m²). Nach Rituximab wurde 15 Tage (Median, Intervall 8-22 Tage) vor der autologen Stammzelltransplantation ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan infundiert, gefolgt von einer erneuten Gabe des Antikörpers Rituximab. Eine Bildgebung zur Dosimetrie erfolgte nicht, da bereits Silverman et al. und Wiseman et al. keine abhängige Toxizität über die Dosierung berichteten und die Dosis an das Körpergewicht adjustiert werden kann [26]. Die Konditionierung wurde mit Carmustin 300mg/m² am Tag -8, Etoposid 400mg/m² ab Tag -8 und Cytarabin 200mg/m² an Tag -7 bis -4 alle 12 Stunden und Melphalan 140 mg/m² am Tag -3 vervollständigt. An Tag 0 erfolgte die autologe Stammzelltransplantation. Die folgende Abbildung 2 verdeutlicht den Ablauf der Transplantation:

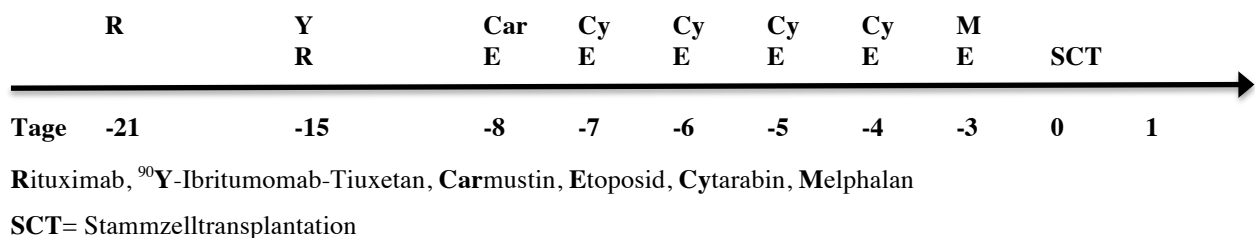


Abbildung 2: Auto. SCT; Konditionierung mit ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan

Das BEAM Konditionierungsprotokoll (BCNU, Etoposid, Cytarabin und Melphalan) war in 44 Fällen die häufigste Alternative. Bei 11 Patienten erfolgte eine Therapie mit Cyclophosphamid und einer Ganzkörperbestrahlung mit 12Gy. Die Konditionierung erfolgte im Median 6 Tage vor der Transplantation (Intervall 3-44 Tage) nach den entsprechenden Studienprotokollen. Die Tabelle 2 zeigt die detaillierte Aufschlüsselung der verschiedenen Konditionierungsprotokolle in der Gruppe mit alternativer Therapie.

Konditionierungsprotokoll	Patientenzahl
BCNM, Cytarabin, Etoposid, Melphalan	44
Cyclophosphamid, 12Gy TBI	11
Melphalan	3
Rituximab, Treosulfan, Etoposid, Carboplatin	1
Rituximab, Cyclophosphamid	1
Carboplatin, Etoposid, Treosulfan	1
Cisplatin, Bendamustin	1
Fludarabin, Melphalan	1
Fludarabin, Treosulfan	1

Tabelle 2: Auto. SCT; alternative Konditionierungsprotokolle

Die prophylaktische Behandlung von bakteriellen, viralen, fungen und mykotischen Infektionen wurde im Rahmen der supportiven Behandlung nach den Standardrichtlinien der Charité Berlin verabreicht.

Konditionierung bei Patienten mit allogener Stammzelltransplantation

Bei den Patienten mit ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan als Konditionierungsbestandteil vor allogener Transplantation wurden verschiedene Protokolle angewendet. So erhielten 5 Patienten ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan, Rituximab, Fludarabin, Melphalan und Alemtuzumab. Bei 4 Patienten wurde ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan in Kombination mit Rituximab, Fludarabin und einer Ganzkörperbestrahlung (2Gy) verabreicht. 2 Patienten bekamen ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan im Protokoll mit Rituximab und BEAM und 2 weitere Patienten erhielten ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan kombiniert mit Rituximab, Cyclophosphamid und Fludarabin vor allogener Transplantation. Im Median wurde das ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan 14 Tage vor Transplantation gegeben (Intervall 10-61 Tage). Die Patienten hatten bereits 4 Vortherapien (Median, Intervall 1-7) durchlaufen.

Die 5 Patienten mit dem Konditionierungsprotokoll ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan, Rituximab, Fludarabin, Melphalan und Alemtuzumab erhielten 14 Tage vor der Stammzelltransplantation Rituximab und 0,4mCi/kg KG ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan. Die Konditionierung wurde mit Fludarabin 30mg/m² an den Tagen -7 bis -3 und Melphalan 140mg/m² an Tag -2 fortgeführt. Der Antikörper Alemtuzumab wurde jeweils an Tag -2 und -1 mit der Dosierung 30mg absolut intravenös verabreicht. An Tag 0 erfolgte die allogene Stammzelltransplantation. Die beschriebene Konditionierungstherapie wird in Abbildung 3 exemplarisch dargestellt:

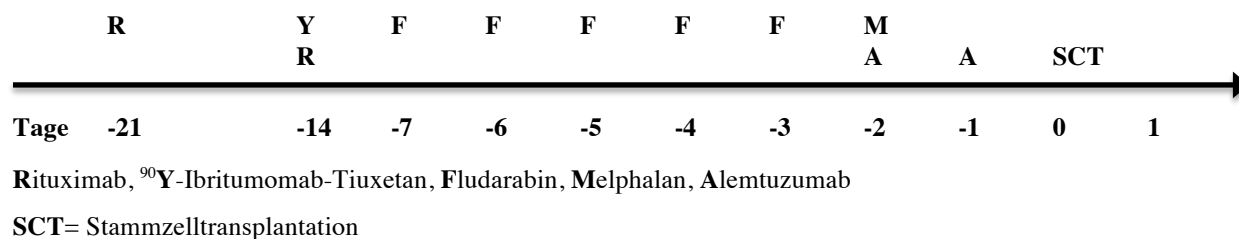


Abbildung 3: Allo. SCT; Konditionierung mit ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan

In der Patientengruppe mit allogener Stammzelltransplantation war die Konditionierung mit ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan nicht so einheitlich, folgende Protokolle wurden dabei angewendet:

Konditionierungsprotokoll	Patientenzahl
⁹⁰ Y-Ibritumomab-Tiuxetan, Rituximab, Fludarabin, Melphalan, Alemtuzumab	5
⁹⁰ Y-Ibritumomab-Tiuxetan, Rituximab, Fludarabin, TBI (2 Gy)	4
⁹⁰ Y-Ibritumomab-Tiuxetan, Rituximab, BCNU, Etoposid, Ara-C, Melphalan	2
⁹⁰ Y-Ibritumomab-Tiuxetan, Rituximab, Fludarabin, Cyclophosphamid	2

Tabelle 3: Allo. SCT; Protokolle mit ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan als Konditionierungsbestandteil

Als alternatives Konditionierungsprotokoll kam in der Gruppe der allogenen transplantierten bei 22 Patienten Fludarabin und Treosulfan zur Anwendung. Die Konditionierung erfolgte im Median 6 Tage vor Transplantation (Intervall 3-17 Tage) nach den Studienprotokollen. Die weiteren Konditionierungsprotokolle sind in Tabelle 4 dargestellt.

Konditionierungsprotokoll	Patientenzahl
Fludarabin, Treosulfan	22
Busulfan, Fludarabin, Cyclophosphamid	2
Cyclophosphamid, TBI (12 Gy)	1
Rituximab, Fludarabin, Melphalan	1

Tabelle 4: Allo. SCT; alternative Konditionierungsprotokolle

Zur Prophylaxe einer GvHD wurde den Patienten 2mg/kg Körpergewicht ATG (Thymoglobulin® Sangstadt) von Tag -3 bis Tag -1, Cyclosporin A 3mg/kg Körpergewicht ab Tag -1 und dann spiegeladaptiert mit Zieltalspiegel von 200-250µg/l und Mycophenolat-Mofetil (CellCept®) ab Tag -1 2 x 1g per os bis zum Tag 30 nach Transplantation gegeben.

Die prophylaktische Behandlung von bakteriellen, viralen, fungalen und mykotischen Infektionen sowie die CMV Prophylaxe wurde im Rahmen der Supportiv Care nach den Standardrichtlinien der Charité Berlin verabreicht.

Engraftment

Als Engraftmentparameter wurden die Leukozyten- und Thrombozytenwerte über das Dokumentationssystem der Charité Berlin (SAP NetWeaver) validiert und dokumentiert. Für die Leukozytenwerte wurde jeweils das Datum von insgesamt mindestens 3 aufeinanderfolgenden Tagen nach Transplantation mit einem Leukozytenwert von über $1 \times 10^9/l$ dokumentiert. Zusätzlich wurde das Datum des Erreichens von $> 5 \times 10^9/l$ Leukozyten festgehalten. Zur Kontrolle des Engraftments der Thrombozyten wurde das Zeitintervall bis zum Erreichen von $> 20 \times 10^9/l$ Thrombozyten und $> 50 \times 10^9/l$ Thrombozyten an 3 aufeinanderfolgende Tagen ohne Gabe eines Thrombozytenkonzentrates gewählt.

Infektionen innerhalb der ersten 30 Tage nach Transplantation

Aus Arztbriefen des Archivs und der Poliklinik wurden Ereignisse wie Infektionen oder Toxizitäten entnommen, die innerhalb der ersten 30 Tage nach SCT aufgetreten waren. Unter den Infektionen wurde dabei differenziert zwischen:

- Fieber unklarer Ursache $> 38,3^\circ C$
- radiologisch gesicherte Pneumonie
- bakterielle Infektion (mit Nachweis von Escherichia coli, Clostridium difficile, Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa)
- Herpes Infektion mit nachgewiesenen Herpes simplex, Herpes labialis, Herpes stomatitis oder Herpes zoster Viren
- Zygomelie-Virus Infektion oder Reaktivierung
- Aspergillus-Infektion

Mukositis

Die Mukositis wurde als eine Komplikation innerhalb der ersten 30 Tage nach der Stammzelltransplantation dokumentiert.

Graft-versus-Host-Disease

Als eine akute Graft-versus-Host-Disease (GvHD) galt eine Manifestation der Haut, der Leber oder des Gastrointestinaltraktes innerhalb der ersten 100 Tage nach Stammzelltransplantation.

Die Daten wurden jeweils mit betroffener Organmanifestation und Intensität dokumentiert. Die Einteilung erfolgte dabei in die Stadien I-IV [35].

Zeit bis zur Entlassung

Aus den Entlassungsbriefen wurde das Zeitintervall der stationären Behandlung, die Zeit zwischen Transplantation und Entlassung ermittelt. Verstarb ein Patient während des Aufenthalts im Krankenhaus, gilt dieser Fall nicht als eine Entlassung, der Fall wurde dann zensiert.

Therapieansprechen und Remissionskriterien

Um nach der Transplantation ein Ansprechen der Therapie zu überprüfen, wurden die Befunde einer Knochenmarkspunktion, einer Röntgenaufnahme oder einer Computertomographie bzw. eines PET-CTs gesichtet und dokumentiert. Die Remissionsstadien wurden nach Cheson et al. jeweils in komplette Remission, partielle Remission, Stable disease oder Progressive disease eingeteilt [11].

Komplette Remission (CR):	Rückgang aller Erkrankungsmanifestationen und radiologischen Krankheitszeichen um mind. 75% oder Dokumentation als komplett verschwunden, Knochenmarkspunktion mit einem Chimärismus von 100%
Partielle Remission (PR):	Rückgang von mind. 25% der Lymphknotenmanifestationen
Stable disease (SD):	Befundkonstanz, Regression um weniger als 25%
Progressive disease (PD):	Auftreten von neuen Läsionen, Befundverschlechterung

In der Auswertung wurde eine komplette Remission und eine partielle Remission als overall response rate (ORR= CR+PR) zusammengefasst.

Progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben

Das progressionsfreie Überleben (progression-free survival= PFS) wurde von Cheson et al. definiert als Zeitraum zwischen Beginn der Therapie und Krankheitsprozess, Rezidiv oder Tod durch die hämatologische Erkrankung. Dabei war ein Rezidiv ein Auftreten einer Progression nach einer vorherigen Remission. Als Gesamtüberlebenszeit (overall survival= OS) wurde empfehlungsgerecht das Intervall zwischen Beginn der Therapie und Tod aus jeglicher Ursache gewertet [11].

Statistische Auswertung

Die Verarbeitung und Dokumentation der Daten erfolgte mit Hilfe der Software Microsoft Excel Version 14.3.2 und die statistische Auswertung mit der Software SPSS-Statistical Package for Social Sciences Version 21.0.

In der Arbeit wurden deskriptive Verfahren, wie der Median, das Minimum und das Maximum angewendet. Dies galt insbesondere für die Darstellung der Patientencharakteristika, wie Geschlecht, Alter, Diagnosestadium, Karnofsky-Index, Leukozytenwerte, Thrombozytenwerte sowie beim Zeitraum bis zur Entlassung.

Als kritischer Wert für die Statistik wurde eine Signifikanzschwelle für das α -Fehlerniveau von 5% ($p < 0,05$) festgelegt. Da viele Tests bei geringer Fallzahl durchgeführt wurden, sind die Signifikanzen als beschreibend anzusehen.

Hinsichtlich des statistischen Vergleiches von 2 Gruppen und der Entscheidung, ob ein parametrisches oder ein nicht-parametrisches Rechenverfahren anzuwenden ist, wurde jeweils zunächst die Verteilungsform der Daten bildlich anhand eines Histogrammes untersucht und anschließend anhand des Kolmogorov-Smirnov-Tests für eine Stichprobe hinsichtlich einer Normalverteilungskurve getestet. Bei entsprechender Abweichung wurde ein nichtparametrisches Testverfahren angewandt. Bei einem 2-Gruppen-Vergleich war dies der exakte U-Test nach Mann-Whitney bzw. der Test nach Fisher. Bei allen statistischen Untersuchungen wurden die statistischen Tests genannt und der p-Wert erwähnt.

Das progressionsfreie Überleben und die Gesamtüberlebenszeit wurden mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode dargestellt. Bei Patienten, bei denen kein Krankheitsprogress eintrat und die überlebt haben, wurde der Zeitpunkt von ihrem letzten bekannten Aufenthalt in der Klinik oder Ambulanz festgehalten.

Ergebnisse

In dieser Studie wurden insgesamt 135 Patienten retrospektiv analysiert. Alle Patienten waren an einer rezidivierenden CD20 positiven Neoplasie des hämatopoetischen Systems erkrankt und erhielten zwischen dem Jahre 2000 und 2011 an der Charité Berlin eine Konditionierungstherapie mit anschließender Stammzelltransplantation. Von den 135 Patienten wurden 96 autolog und 39 allogenen transplantiert.

Patienten mit autologer Stammzelltransplantation

Eine autologe Transplantation mit ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan als Erweiterung in der Hochdosis-konditionierung erhielten 21 Patienten. Die Patientencharakteristiken wurden in Tabelle 5 zusammengefasst. Bei 12 Patienten war die Indikation aufgrund eines indolenten, bei 5 aufgrund eines aggressiven Lymphoms, bei 3 Patienten aufgrund eines Mantelzelllymphoms und bei 1 Patient aufgrund einer chronischen lymphatischen Leukämie gestellt worden. Die Gruppe der autolog transplantierten Patienten ohne ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan als Bestandteil der Hochdosiskonditionierung umfasste insgesamt 75 Patienten. Dabei hatten 43 Patienten ein indolentes NHL, 7 Patienten ein aggressives NHL, 15 Patienten ein MCL und 10 Patienten eine CLL.

Insgesamt wurden 6 Frauen (29%) und 15 Männer (71%) mit ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan in der Konditionierung und 21 Frauen (28%) und 54 Männer (72%) mit einer alternativen Konditionierung vor autologer Stammzelltransplantation behandelt (p=0,96). Das Alter bei Transplantation lag bei den Patienten mit ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetantherapie bei 59 Jahren (Median, Intervall 40-70 Jahren) und in der Gruppe ohne ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan Erweiterung bei 55 Jahren (Median, Intervall 21-73 Jahren) (p=0,18). Der Karnofsky-Index unterschied sich zwischen den beiden Gruppe nicht signifikant (100% in der ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetangruppe und 90% in der Gruppe mit alternativer Konditionierung) (p=0,06).

Parameter	⁹⁰ Y-britumomab-Tiuxetangruppe	Gruppe mit alternativer Konditionierung	p-Wert	Signifikanztest
Geschlecht	♂: 15 (71%)	♂: 54 (72%)	0,58	Exakter Test nach Fisher
	♀: 6 (29%)	♀: 21 (28%)	0,58	Exakter Test nach Fisher
Alter bei TX	59 Jahre	55 Jahre	0,18	Wilcoxon-Mann-White
Karnofsky-Index	100%	90%	0,06	Wilcoxon-Mann-White

Tabelle 5: Auto. SCT, Patientencharakteristik

Die Patienten, die eine autologe Stammzelltransplantation mit ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan als Konditionierungsbestandteil bekamen, erhielten im Mittel bereits 2 Vortherapien (Median, Intervall 1-8). Die nicht mit ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan behandelten Patienten waren ebenfalls mit 2 Vortherapien (Median, Intervall 0-7) behandelt worden. In Bezug auf die Vorbehandlung bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p=0,32$).

Eine autologe Stammzelltransplantation fand in der Gruppe der Patienten mit ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan als Bestandteil der Konditionierung im Median 20 Monate nach Erstdiagnose (Intervall 3 -184 Monate) statt. Im Median wurden $2,9 \times 10^6$ CD34+ Zellen pro kg Körpergewicht (Intervall $1,8-12,2 \times 10^6$) reinfundiert. Im Median 11 Monate nach Erstdiagnose (Median, Intervall 3-198) erfolgte in der Gruppe mit alternativer Konditionierung die Stammzelltransplantation. $3,5 \times 10^6$ CD34+ Zellen pro kg Körpergewicht wurden im Median verabreicht (Intervall $1,4-36,6 \times 10^6$). Im Bezug auf den Zustand der hämatologischen Erkrankung wurde kein signifikanter Unterschied vor der Hochdosiskonditionierung gefolgt von einer autologen Stammzelltransplantation gefunden.

Die Leukozyten- und Thrombozytenwerte bei Beginn der Therapie zeigten keinen signifikanten Unterschied. Bei Beginn der Konditionierung hatten die Patienten in der Gruppe mit ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan einen Wert von $5,55 \times 10^9/l$ Leukozyten (Median, $0,4-66,53 \times 10^9/l$) und die Gruppe mit alternativer Konditionierung einen Leukozytenwert von $5,81 \times 10^9/l$ (Median, $1,25-22,7 \times 10^9/l$) ($p=0,41$). Bei den Thrombozyten fand sich ein Wert von $151 \times 10^9/l$ Thrombozyten (Median, Intervall $5-487 \times 10^9/l$) in der Gruppe der Patienten mit ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan und ein Thrombozytenwert von $186 \times 10^9/l$ (Median, Intervall $19-649 \times 10^9/l$) in der Gruppe der Patienten mit alternativer Konditionierung ($p=0,68$). Tabelle 6 fasst die Parameter zusammen.

Parameter	^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetangruppe	Gruppe mit alternativer Konditionierung	p-Wert	Signifikanztest
Anzahl der Vortherapien	2	2	0,32	Wilcoxon-Mann-White
CD34+ Zellen	$2,9 \times 10^6$ pro kg/ KG	$3,5 \times 10^6$ pro kg/ KG	0,07	Wilcoxon-Mann-White
Remissionsstatus vor TX	CR:1 PR:5 PD:15	CR:8 PR:25 PD:41	0,42	χ^2 Test
Leukozyten	$5,55 \times 10^9/l$	$5,81 \times 10^9/l$	0,41	Wilcoxon-Mann-White
Thrombozyten	$151 \times 10^9/l$	$186 \times 10^9/l$	0,68	Wilcoxon-Mann-White

Tabelle 6: Auto. SCT; Therapieparameter

Engraftment

Die Zeitintervalle bis zur Rekonstruktion der Hämatopoese der Patienten mit autologer SCT sind in Tabelle 7 zusammengefasst. Bis zum kritischen Erreichen einer Leukozytenzahl von $> 1 \times 10^9/l$ betrug die kritische Zeit für beide Patientengruppen unabhängig von der Konditionierung 11 Tage (Median, 8-17 Tage/5-77 Tage) ($p=0,96$). Einen Normalwert von $> 5 \times 10^9/l$ Leukozyten erreichten die Patienten mit ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan als Bestandteil der Konditionierung im Median nach 18 Tagen (Intervall 9-63 Tage) und die Patienten in der Gruppe mit alternativen Konditionierung nach 15 Tagen (Median, 10-174 Tage) ($p=0,33$).

Eine Regeneration der Thrombozyten mit Werten $> 20 \times 10^9/l$ war bei den Patienten mit ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan als Bestandteil der Konditionierung nach 15 Tagen im Median (9-23 Tage) und bei den Patienten ohne ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan nach 13 Tagen (Median, 7-37 Tage) ($p=0,1$) erreicht.

Den Thrombozytenwert von $> 50 \times 10^9/l$ erreichten die Patienten in der Gruppe mit ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan als Bestandteil der Konditionierung nach 24 Tagen (Median, 11-33 Tage) und die Patienten ohne ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan nach 16 Tagen (Median, 11-38 Tage) ($p=0,08$).

Patienten mit ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan hatten kein signifikant längeres Engraftmentintervall der Leukozyten und Thrombozyten als Patienten ohne ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan als Bestandteil der Konditionierung.

Blutbildparameter	^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetangruppe	Gruppe mit alternativer Konditionierung	p-Wert	Signifikanztest
Leukozyten $> 1 \times 10^9/l$	11 Tage	11 Tage	0,96	Wilcoxon-Mann-White
Leukozyten $> 5 \times 10^9/l$	18 Tage	15 Tage	0,33	Wilcoxon-Mann-White
Thrombozyten $> 20 \times 10^9/l$	15 Tage	13 Tage	0,1	Wilcoxon-Mann-White
Thrombozyten $> 50 \times 10^9/l$	24 Tage	16 Tage	0,08	Wilcoxon-Mann-White

Tabelle 7: Auto. SCT; Zeitintervall in Tagen bis zum Erreichen des Engraftments

Die Daten für das leukozytäre und thrombozytäre Engraftment im Bezug auf das Konditionierungsprotokoll werden in Boxplots verdeutlicht. Hier zeigt sich, dass ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan keinen signifikanten Einfluss auf die Regenerationszeit der Leukozyten und Thrombozyten bewirkt und das Engraftment nicht länger ist bei Patienten die ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan erhalten haben. Die Abbildung 4 zeigt das Engraftment der

Leukozyten > 1/nl bei Patienten mit einer autologen Stammzelltransplantation, jeweils für das Konditionierungsprotokoll mit und ohne ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan.

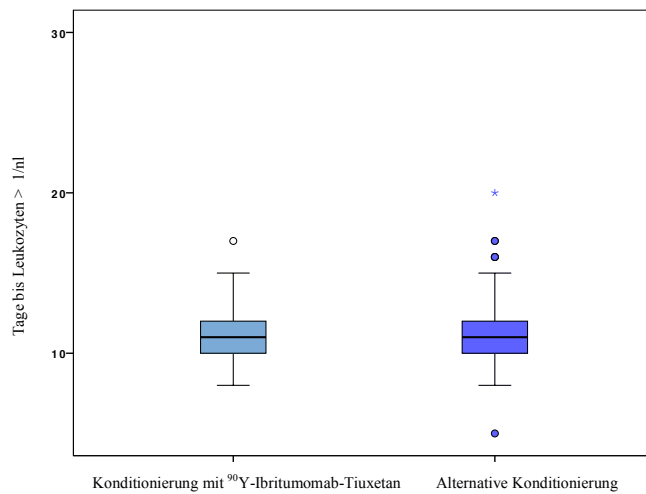


Abbildung 4: Auto. SCT; leukozytäres Engraftment > 1/nl

Die Abbildung 5 zeigt das Engraftment der Leukozyten > 5/nl bei Patienten mit einer autologen Stammzelltransplantation, jeweils mit und ohne ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan im Konditionierungsprotokoll.

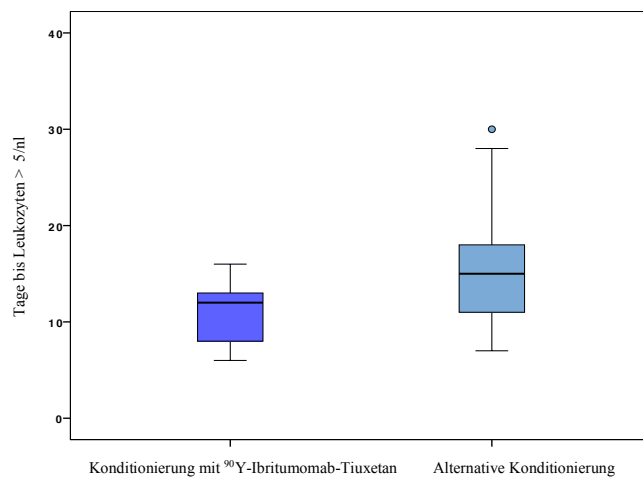


Abbildung 5: Auto. SCT; leukozytäres Engraftment > 5/nl

Die Abbildung 6 zeigt das Engraftment der Thrombozyten > 20/nl bei Patienten mit einer autologen Stammzelltransplantation, jeweils mit und ohne ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan im Konditionierungsprotokoll.

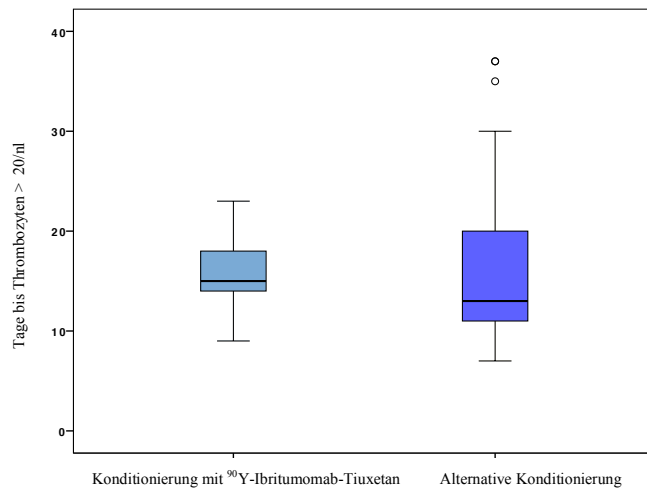


Abbildung 6: Auto. SCT; thrombozytäres Engraftment > 20/nl

Die Abbildung 7 zeigt das Engraftment der Thrombozyten > 50/nl bei Patienten mit einer autologen Stammzelltransplantation, jeweils mit und ohne ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan im Konditionierungsprotokoll.

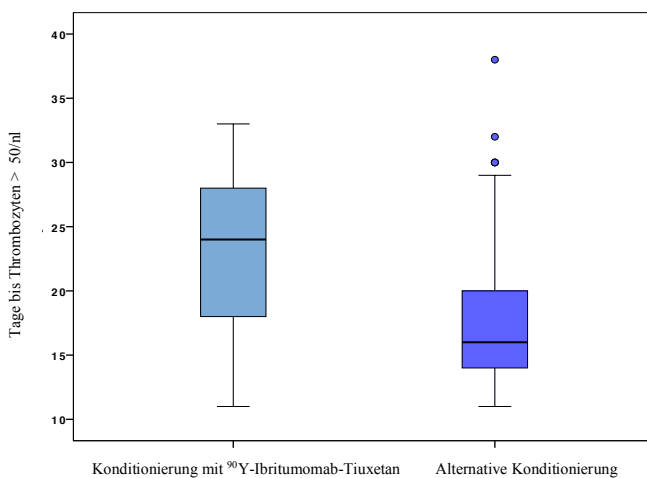


Abbildung 7: Auto. SCT; thrombozytäres Engraftment > 50/nl

Infektionen innerhalb der ersten 30 Tage nach Stammzelltransplantation

Die Gruppe mit ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan als Bestandteil der Konditionierung zeigte innerhalb der ersten 30 Tage keine signifikant höheren Infekt- oder Nebenwirkungsraten als die Gruppe mit einer alternativen Konditionierung vor autologer Stammzelltransplantation. Die Tabelle 8 stellt eine Übersicht der Komplikationen und Infektionen innerhalb der ersten 30 Tage nach Transplantation dar.

Parameter	⁹⁰ Y-Ibritumomab-Tiuxetangruppe	Gruppe mit alternativer Konditionierung	p-Wert	Signifikanztest
Fieber unklarer Genese	19 (91%)	59 (79%)	0,35	Exakter Test nach Fisher
Pneumonie	5 (24%)	14 (19%)	0,76	Exakter Test nach Fisher
Infektion	11 (52%)	30 (40%)	0,33	Exakter Test nach Fisher
Herpes Infektion	0 (0%)	8 (11%)	0,19	Exakter Test nach Fisher
CMV	1 (5%)	1 (1%)	0,39	Exakter Test nach Fisher
Aspergillus	0 (0%)	2 (1%)	1,0	Exakter Test nach Fisher

Tabelle 8: Auto. SCT; Komplikationen und Infektionen innerhalb der ersten 30 Tage nach SCT

Fieber unklarer Genese

Insgesamt hatten 19 der Patienten (91%) mit ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan als Bestandteil der Konditionierung Fieber unklarer Genese, Fiebertemperaturen > 38,3°C ohne nachgewiesenen Erreger über mindestens 3 Wochen. 59 Patienten (79%) der Gruppe mit alternativer Behandlung fieberten in den ersten 30 Tagen nach Stammzelltransplantation (p=0,35).

Pneumonie

An einer Pneumonie innerhalb der ersten 30 Tage nach Transplantation erkrankten 5 Patienten (24%) mit ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan als Bestandteil der Konditionierung und 14 Patienten (19%) mit alternativer Hochdosiskonditionierung (p=0,76).

Infektionen mit einem nachgewiesenen Erreger

Eine Infektion mit einem nachgewiesenen Erreger, wie Escherichia coli, Clostridium difficile, Staphylococcus aureus oder Pseudomonas aeruginosa wurde bei 11 Patienten (52%) aus der Gruppe mit ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan und bei 30 Patienten (40%) aus der Gruppe ohne ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan als Bestandteil der Hochdosiskonditionierung nachgewiesen (p=0,33).

Herpes-Infektion

Eine Infektion mit Herpes simplex, Herpes labialis, Herpes stomatitis oder Herpes zoster Viren hatte kein Patient der ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan Therapierten, wohingegen in der Gruppe mit alternativen Hochdosiskonditionierung 8 Patienten (11%) an einer Herpes Infektion erkrankten (p=0,19).

CMV Infektion

Eine Infektion mit dem Zytomegalie-Virus hatte 1 Patient (5%) in der Gruppe der ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan Therapierten und 1 Patient aus der Gruppe mit alternativer Konditionierung (1%) (p=0,39).

Aspergillus Infektion

Einen Aspergillusnachweis innerhalb der ersten 30 Tage hatte kein Patient nach Transplantation mit ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan als Bestandteil der Hochdosiskonditionierung. 2 Patienten (3%), die ohne ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan behandelt wurden, erkrankten an einer Aspergillus Infektion (p=1,0).

Mukositis

Bei 10 Patienten (48%) mit ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan als Bestandteil der Hochdosiskonditionierung und bei 22 Patienten (29%) mit alternativer Konditionierung trat eine Mukositis auf (p=0,13).

Zeit bis zur Entlassung

In der Patientengruppe, die mit ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan therapiert wurde, konnten die Patienten im Median nach 20 Tagen (11-49 Tage) entlassen werden. Die Patienten mit alternativer Konditionierung ohne ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan blieben im Median 17 Tage (Intervall 11-165 Tage) nach einer Transplantation in stationärer Überwachung. Damit war kein signifikanter Unterschied festzustellen (p=0,46).

Therapieansprechen

Für einen direkten Vergleich der Ergebnisse im Remissionsstatus in dieser Arbeit waren die Patientenzahlen nicht ausreichend genug und die Gruppen zu heterogen. Deshalb werden im Folgenden die Ergebnisse der verschiedenen Gruppen dargestellt.

Patienten mit ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan im Konditionierungsprotokoll

Nach autologer Stammzelltransplantation zeigte sich bei 13 Patienten (73%) mit ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan als Bestandteil der Konditionierung ein Therapieansprechen. 12 Patienten davon erreichten eine komplette Remission (67%) und 1 Patient (6%) eine partielle Remission. Ein Stable Disease war das Ergebnis bei 2 Patienten (11%) mit ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan im Konditionierungsprotokoll. Das Ergebnis Progress Disease wurde bei 3 Patienten und damit bei 17% gefunden.

Für den Remissionsstatus der einzelnen Entitäten ergaben sich folgende Ergebnisse. Bei 8 Patienten mit einem niedrigmalignen Non-Hodgkin-Lymphom konnte eine CR festgestellt

werden, dies entspricht einem Anteil von 80% der Patienten. In dieser Gruppe erreichte 1 Patient (10%) einen SD und ein PD konnte ebenfalls bei 1 Patient festgestellt werden (10%). In der Gruppe der aggressiven NHL Patienten wurden die Ergebnisse der Remission dokumentiert. So fand sich bei 40% (n=2) ein CR, bei 20% ein PR (n=1) und bei 40% (n=2) ein PD. Tabelle 9 zeigt die Remissionsparameter der Patienten mit autologer Stammzelltransplantation und ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan im Konditionierungsprotokoll vor SCT.

Remissionsparameter	Patienten mit ⁹⁰ Y-Ibritumomab-Tiuxetan in der Konditionierung
ORR = CR/PR	13 (73%)
SD	2 (11%)
PD	3 (17%)

Tabelle 9: Auto. SCT; Remissionsstatus bei Patienten mit ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan im Konditionierungsprotokoll

In Abbildung 8 ist der Remissionsstatus nach autologer Stammzelltransplantation für die Patienten mit einem niedrigmalignen und für die Patienten mit einem hochmalignen NHL mit ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan als Konditionierungsbestandteil grafisch dargestellt.

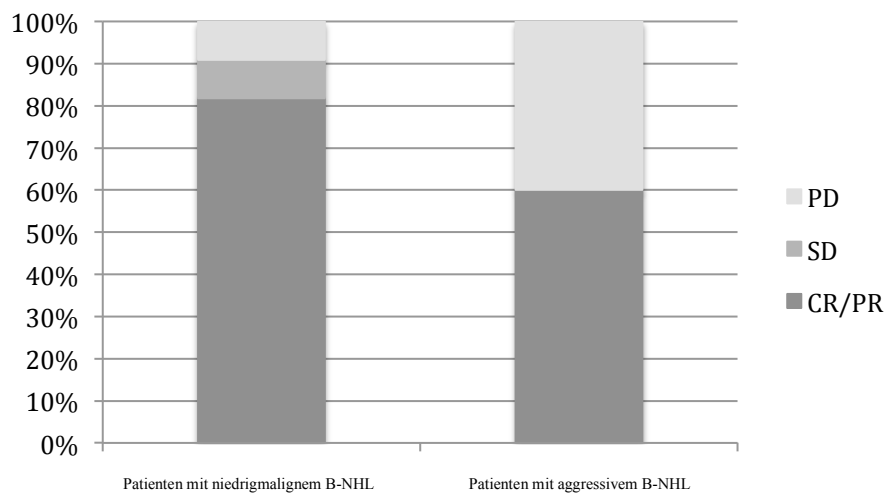


Abbildung 8: Auto. SCT; Remissionsstatus bei Patienten mit ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan im Konditionierungsprotokoll

Patienten ohne ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan im Konditionierungsprotokoll

In der Patientengruppe ohne ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan vor SCT kam es zu einem ORR bei 43 Patienten (68%). Dabei erreichten 39 eine CR (62%) und 4 eine PR (6%). SD war das Ergebnis bei 6 Patienten (10%) und bei 14 Patienten kam es zu einem PD (22%).

Betrachtet man in dieser Gruppe die Patienten mit einem indolenten Lymphom, fand man bei 21 (60%) der Betroffenen eine CR, bei 3 Patienten (9%) eine PR, bei 2 Patienten (6%) 1 SD und bei 9 Patienten (29%) einen PD. Von den Patienten mit einem aggressiven Lymphom erreichten 2 Patienten (33%) einen CR, 1 Patient (17%) einen SD und 3 Patienten (50%) einen PD. Tabelle 10 zeigt die Remissionsparameter der Patienten mit autologer Stammzelltransplantation ohne ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan Erweiterung.

Remissionsparameter	Patienten mit alternativer Konditionierung
ORR = CR/PR	43 (68%)
SD	6 (10%)
PD	14 (22%)

Tabelle 10: Auto. SCT; Remissionsstatus bei Patienten ohne ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan im Konditionierungsprotokoll

Der Remissionsstatus nach autologer Stammzelltransplantation ohne ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan wird in Abbildung 9 für die Patienten mit einem niedrigmalignen und aggressiven NHL grafisch dargestellt.

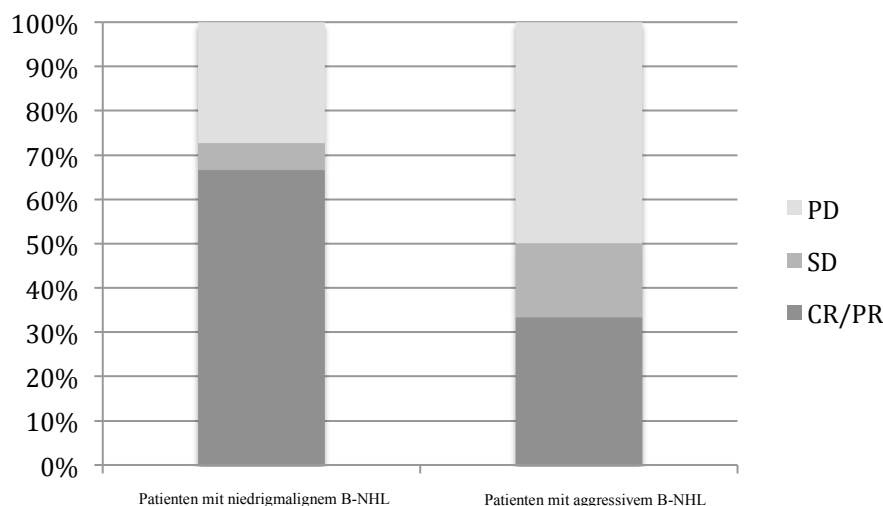


Abbildung 9: Auto. SCT; Remissionsstatus bei Patienten ohne ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan im Konditionierungsprotokoll

Progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben

Für einen direkten Ergebnisvergleich zwischen den beiden Patientengruppen des progressionsfreien Überlebens (progression-free survival= PFS) und des Gesamtüberlebens

(overall survival= OS) waren die Grundvoraussetzungen der Analyse nicht ausreichend. Deshalb werden die Ergebnisse der verschiedenen Gruppen rein deskriptiv dargestellt.

Patienten mit ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan im Konditionierungsprotokoll

Bei den 21 Personen, die vor autologer Stammzelltransplantation ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan erhalten hatten, ergab sich eine mediane Beobachtungszeit von 18 Monaten (Intervall 0-77 Monate). 9 Patienten (43,9%) hatten in diesem Zeitraum ein Rezidiv oder der Patient verstarb an der Erkrankung. Es zeigte sich eine 2-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit von 73% und ein progressionsfreies Überleben von 60%. Ursächlich für das Versterben waren Infektionen (n=1; 4,8%), Multiorganversagen (n=1; 4,8%) und ein Rezidiv oder ein Progress (n=3; 14,3%). Die mediane Überlebenszeit wurde nicht erreicht. Innerhalb der ersten 100 Tage verstarb kein Patient, der mit ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan vor einer autologen Stammzelltransplantation behandelt worden war.

In der Analyse der einzelnen Entitäten zeigten sich bei den Patienten mit einem indolenten Non-Hodgkin-Lymphom eine 2-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit von 73% und eine Wahrscheinlichkeit des progressionsfreien Überlebens von 58%. Während der Beobachtung verstarben 2 Patienten an den Folgen der hämatologischen Erkrankung und 1 Patient am Multiorganversagen. Bei den Betroffenen mit einem aggressiven Lymphom kam es zu 50% OS und PFS. Jeweils 1 Patient starb an einer Infektion bzw. den Folgen der Neoplasie. Patienten mit einem Mantelzelllymphom überlebten bis zum Ende der Datenerfassung. Der Patient mit der chronisch lymphatischen Leukämie hatte bis Ende der Beobachtungszeit (8 Monate) kein Rezidiv und war am Leben. Die Abbildungen 10 und 11 zeigen das progressionsfreie Überleben und Gesamtüberleben der Patienten mit einem niedrigmalignen Lymphom und die Abbildungen 12 und 13 das PFS bzw. Gesamtüberleben der Patienten mit einem aggressiven Lymphom die ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan vor autologer Stammzelltransplantation erhalten hatten.

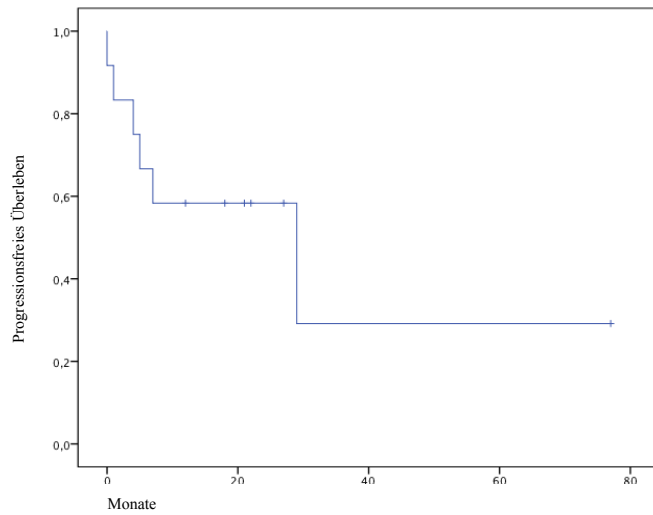


Abbildung 10: Auto. SCT; PFS bei Patienten mit indolentem NHL mit ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan im Konditionierungsprotokoll

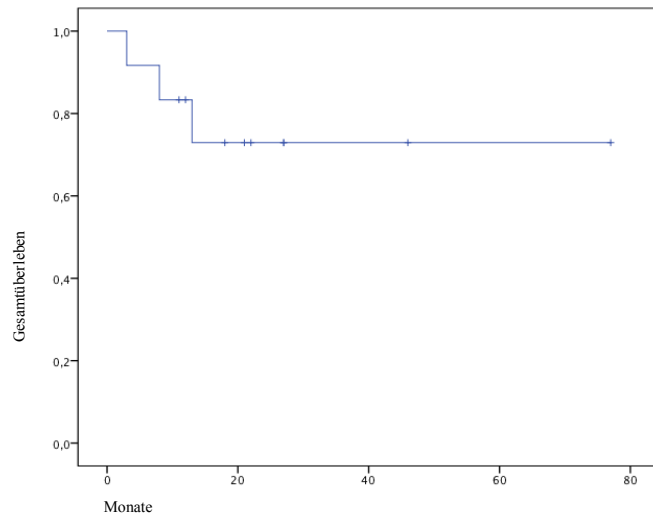


Abbildung 11: Auto. SCT; OS bei Patienten mit indolentem NHL mit ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan im Konditionierungsprotokoll

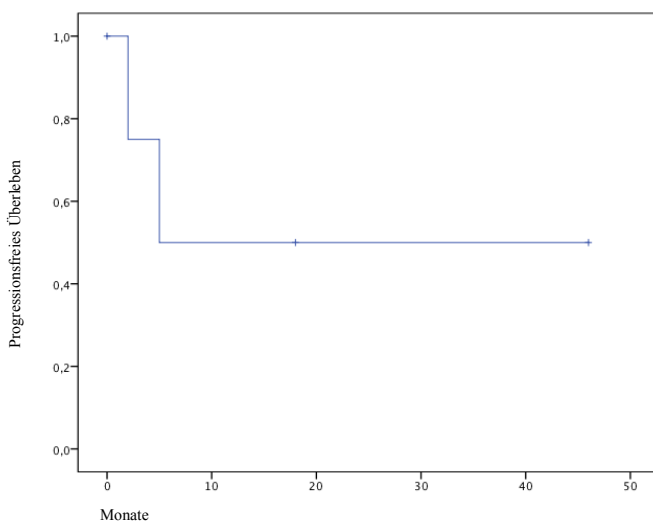


Abbildung 12: Auto. SCT; PFS bei Patienten mit aggressivem NHL mit ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan im Konditionierungsprotokoll

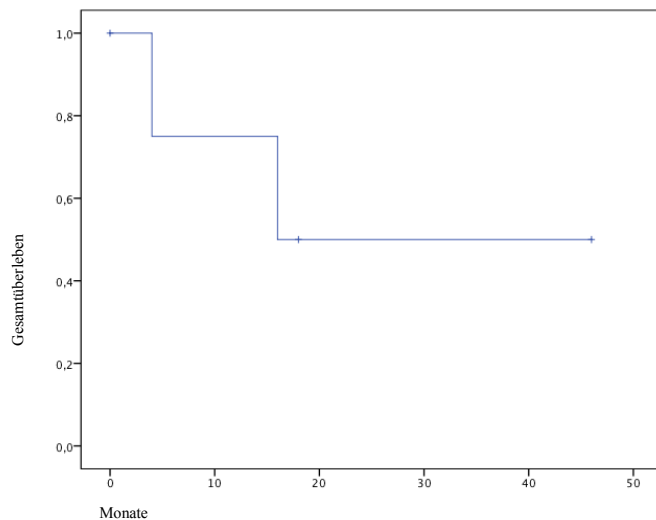


Abbildung 13: Auto. SCT; OS bei Patienten mit aggressivem NHL mit ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan im Konditionierungsprotokoll

Patienten ohne ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan im Konditionierungsprotokoll

Für die Patienten, die kein ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan als Konditionierungsbestandteil erhalten hatten, ergab sich eine 31 Monate lange Beobachtungszeit (Median, Intervall 0-120 Monate). 35 Patienten (46,7%) hatten während dieser Zeit ein Rezidiv oder die Patienten verstarben an der Krankheit. Die Patienten hatten eine 2-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit von 76% und das PFS lag bei 62%. Infektionen (n=3; 1,3%), Multiorganversagen (n=8; 10,7%) oder ein Rezidiv bzw. Progress (n=10; 13,3%) waren die Ursache für das Versterben. Einer der Patienten wurde später allogent transplantiert und verstarb daraufhin an einer GvHD (n=1; 1,3%). Die mediane Überlebenszeit wurde nicht erreicht. Innerhalb der ersten 100 Tage verstarben 8 Patienten (11%), die ohne ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan behandelt wurden.

Betrachtet man in der Gruppe der Patienten ohne ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan vor SCT die einzelnen Entitäten, kommt man bei den Patienten mit einem indolenten Non-Hodgkin-Lymphom zu einer 2-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit von 77% und einem progressionsfreien Überleben von 59%. Dabei starben die Patienten an einer Infektion (n=2; 4,7%), einer GvHD (n=1; 2,3%), am Multiorganversagen (n=5; 11,6%) und an den Folgen der Neoplasie (n=4; 9,3%). Patienten mit einem aggressiven Lymphom hatten eine 2-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit von 86% und ein PFS von 38%. 1 Person starb an einer Infektion und 1 Patient an der hämatologischen Grunderkrankung. Bei den Patienten mit einem Mantelzelllymphom ergab sich eine OS von 80% und ein PFS von 67%. Hier erlag 1 Patient der malignen Grunderkrankung und 2 Patienten starben an den Folgen einer Infektion. Patienten mit einer chronisch lymphatischen Leukämie hatten ein 2-Jahres OS und PFS von 77% und 67%. 4 Patienten überlebten die Folgen der chronisch lymphatischen Leukämie nicht. Abbildung 14 und 16 stellen das progressionsfreie Überleben und Abbildungen 15 und

17 das Gesamtüberleben der Patientengruppen dieser Arbeit graphisch dar. Im Anhang unter Abbildung 28 und 29 sind das PFS und OS für die Patienten mit einer CLL bzw. in Abbildung 30 und 31 für die Patienten mit einem MCL beschrieben.

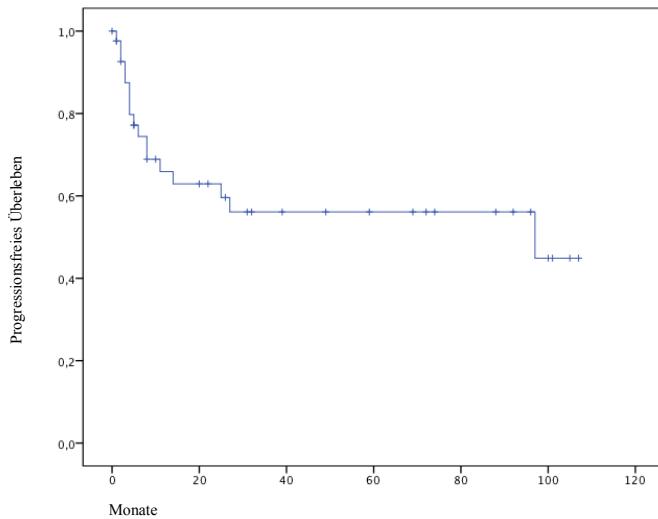


Abbildung 14: Auto. SCT; PFS bei Patienten mit indolentem NHL ohne ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan im Konditionierungsprotokoll

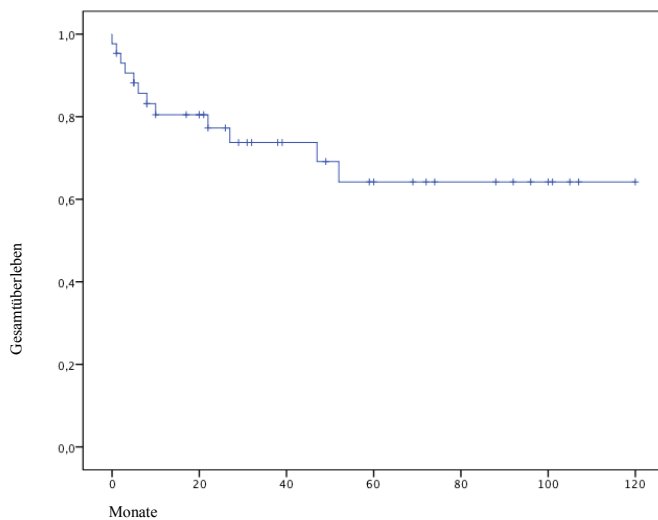


Abbildung 15: Auto. SCT; OS bei Patienten mit indolentem NHL ohne ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan im Konditionierungsprotokoll

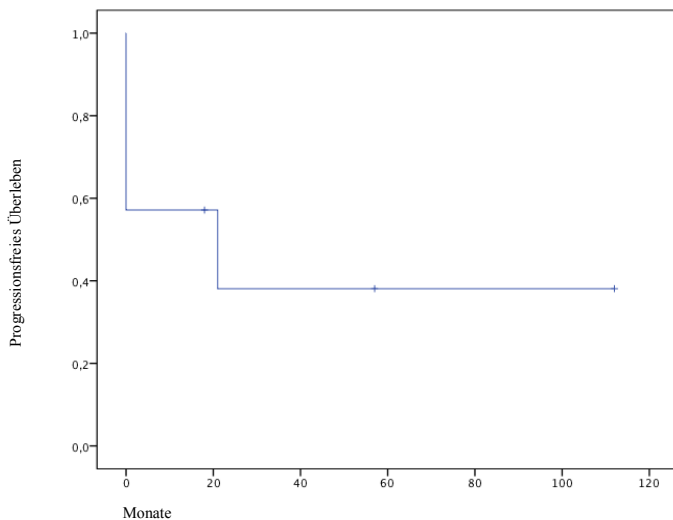


Abbildung 16: Auto. SCT; PFS bei Patienten mit aggressivem NHL ohne ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan im Konditionierungsprotokoll

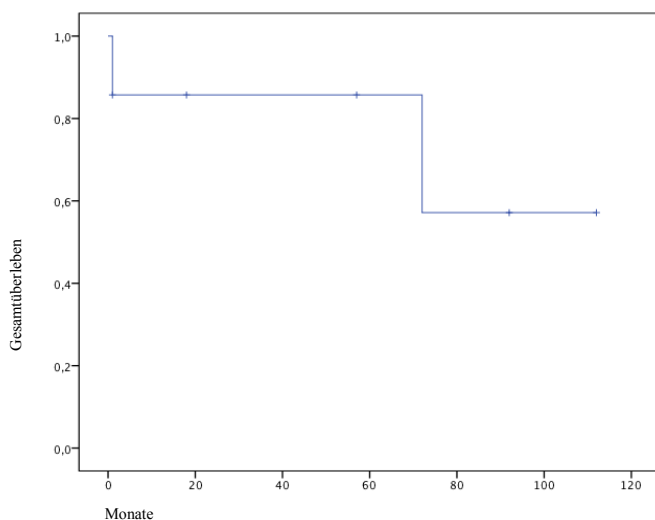


Abbildung 17: Auto. SCT; OS bei Patienten mit aggressivem NHL ohne ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan im Konditionierungsprotokoll

Patienten mit allogener Stammzelltransplantation

In der Gruppe mit einer allogenen SCT wurden insgesamt 13 Patienten mit ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxet als Bestandteil der Konditionierung und 26 Patienten mit einer alternativen Konditionierung vor SCT behandelt.

Die Hauptindikation der Stammzelltransplantation mit ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan als Konditionierungsbestandteil war bei dieser Gruppe das rezidivierende indolente Lymphom. 8 Patienten wurden deshalb transplantiert. Das aggressive Lymphom lag bei 1 Person, das MCL bei 3 Personen und die CLL bei 1 Person der allogenen Stammzelltransplantation zu Grunde.

In der Gruppe ohne ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan als Bestandteil der Konditionierungstherapie vor allogener Transplantation war die Indikation bei 6 Patienten aufgrund eines indolenten NHL und bei 3 Patienten aufgrund des aggressiven NHL gestellt worden. 2 Patienten waren an einem Mantelzelllymphoms erkrankt und 15 an einer CLL.

Der Anteil der Frauen lag in der ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetangruppe bei 23% (n=3) und in der Gruppe mit alternativen Konditionierung bei 27% (n=7) (p=0,56). Dementsprechend waren in der ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetangruppe 77% männlich (n=10) und in der Gruppe mit alternativen Konditionierung 73% (n=19) (p=0,56). Das mediane Alter bei Transplantation lag bei den Patienten mit ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan als Bestandteil der Konditionierung bei 51 Jahren (Median, Intervall 41-62 Jahre) und in der Gruppe mit alternativer Konditionierung bei 53 Jahren (Median, Intervall 26-63 Jahre) (p=0,99). Der Karnofsky-Index unterschied sich zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant (90% in der ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetangruppe und 90% in der Gruppe mit alternativer Konditionierung) (p=0,74). Tabelle 11 zeigt die Übersicht der Patientencharakteristika.

Parameter	⁹⁰ Y-britumomab-Tiuxetangruppe	Gruppe mit alternativer Konditionierung	p-Wert	Signifikanztest
Geschlecht	♂: 10 (77%)	♂: 19 (73%)	0,56	Exakter Test nach Fisher
	♀: 3 (23%)	♀: 7 (27%)	0,58	Exakter Test nach Fisher
Alter bei TX	51 Jahre	53 Jahre	0,99	Wilcoxon-Mann-White
Karnofsky-Index	90%	90%	0,74	Wilcoxon-Mann-White

Tabelle 11: Allo. SCT; Patientencharakteristik

Die Patienten, die eine allogene Stammzelltransplantation mit ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan als Konditionierungsbestandteil bekommen hatten, erhielten bereits 4 Therapien (Median, Intervall 1-7) vor dieser Stammzelltransplantation. Die nicht mit ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan behandelten Patienten waren ebenfalls mit 4 Vortherapien (Median, Intervall 0-8) behandelt worden. In Bezug auf die Vorbehandlung bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (p=0,46).

Eine allogene Stammzelltransplantation fand in der Gruppe der Patienten mit ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan als Bestandteil des Konditionierungsprogramms im Median nach 29 Monaten nach Erstdiagnose (Intervall 11-158 Monate) statt. Dabei hatten 8 Patienten einen verwandten Spender (61,5%). Für 5 Patienten (38,5%) stand ein nicht verwandter Spender zur

Verfügung. Die Patienten erhielten im Median $4,9 \times 10^6$ CD34+ Zellen pro kg Körpergewicht (Intervall $2,24-7,9 \times 10^6$).

36,5 Monate nach Erstdiagnose (Median, Intervall 5-156 Monate) kam es in der Gruppe mit alternativer Konditionierung zu einer allogenen SCT. Hier wurden bei 8 Patienten (30,8%) Stammzellen eines familienverwandten Spenders und bei 18 Patienten (69,2%) Zellen eines nicht verwandten Spenders transfundiert. Im Median konnten $4,55 \times 10^6$ CD34+ Zellen pro kg Körpergewicht verabreicht werden (Intervall $2,2-13,7 \times 10^6$). In Bezug auf den Zustand der hämatologischen Erkrankung wurde kein signifikanter Unterschied vor der Konditionierung gefolgt von einer allogenen Stammzelltransplantation, gefunden.

Die Patienten und Spender wurden auf HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1 und HLA-DQB1 durch eine hochauflösende molekularbiologische Übereinstimmung getestet. Bei den Patienten handelte es sich um HLA-idente Spender.

Vor allogener Transplantation fanden sich bei den Leukozyten- und Thrombozytenwerten zwischen den beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede. So hatten die Patienten in der Gruppe mit ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan bei Beginn der Konditionierung einen Wert von $3,33 \times 10^9/l$ Leukozyten (Median, $0,14-27,46 \times 10^9/l$) und die Gruppe mit alternativen Konditionierung einen medianen Leukozytenwert von $3,4 \times 10^9/l$ ($0,01-28,54 \times 10^9/l$) ($p=0,74$). Betrachtet man die Thrombozytenwerte der Gruppe mit ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan findet man einen Wert von $135 \times 10^9/l$ (Median, $17-381 \times 10^9/l$) im Vergleich zu $82 \times 10^9/l$ Thrombozyten (Median, $2-210 \times 10^9/l$) ($p=0,08$). Tabelle 12 zeigt die Parameter vor der allogenen Stammzelltransplantation.

Parameter	^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetangruppe	Gruppe mit alternativer Konditionierung	p-Wert	Signifikanztest
Anzahl der Vortherapien	4	4	0,46	Wilcoxon-Mann-White
CD34+ Zellen	$4,9 \times 10^6$ pro kg/ KG	$4,55 \times 10^6$ pro kg/ KG	0,08	Wilcoxon-Mann-White
Remissionsstatus vor TX	PD:13	PR:1; PD:25	0,47	X ² Test
Leukozyten	$3,33 \times 10^9/l$	$3,40 \times 10^9/l$	0,74	Wilcoxon-Mann-White
Thrombozyten	$135 \times 10^9/l$	$82 \times 10^9/l$	0,08	Wilcoxon-Mann-White

Tabelle 12: Allo. SCT; Therapieparameter

Engraftment

Bei den Patienten mit einer allogenen Transplantation ergab die Messung des Engraftments der Leukozyten $> 1 \times 10^9/l$ in der Patientengruppe mit ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan ein Zeitintervall von 12 Tagen (Median, Intervall 1-18 Tage) und für die Personen ohne ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan ein Zeitraum von 14 Tagen (Median, Intervall 9-20 Tage) ($p=0,1$).

Einen Wert von $> 5 \times 10^9/l$ Leukozyten erreichten die Patienten mit ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan im Median nach 19 Tagen (Intervall 10-82 Tage) und die Patienten in der Gruppe mit alternativen Konditionierung nach 21 Tagen (Median, Intervall 12-76 Tage) ($p=0,92$). Eine Regeneration der Thrombozyten mit Werten $> 20 \times 10^9/l$ war bei den Patienten mit ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan als Bestandteil der Konditionierung nach 12 Tagen im Median (Intervall 6-16 Tage) und bei den Patienten ohne ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan nach 15 Tagen (Intervall 7-67 Tage) ($p=0,03$) erreicht.

Damit fand eine Regeneration der Thrombozyten in der Gruppe mit ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan in dieser Arbeit signifikant früher statt. Dies zeigt eine gute Verträglichkeit des radioaktiven Antikörpers. ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan hat in dieser Analyse keinen signifikant negativen Einfluss auf das Engraftment der Thrombozyten. 15 Tage dauerte das Engraftment bis zum Cut-OFF Wert von $> 50 \times 10^9/l$ Thrombozyten in der Gruppe mit ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan und 17 Tage benötigten die Patienten in der Gruppe mit alternativen Konditionierung ($p=0,3$).

Bei der Untersuchung der allogenen transplantierten Patienten fand sich kein verzögertes Engraftment der Leukozyten und Thrombozyten bei Patienten mit ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan im Konditionierungsprotokoll. Die Thrombozyten erholten sich nach der Gabe von ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan regelrecht. Tabelle 13 zeigt die Zusammenfassung der Zeitintervalle bis zur Rekonstruktion der Hämatopoese.

Blutbildparameter	^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetangruppe	Gruppe mit alternativer Konditionierung	p-Wert	Signifikanztest
Leukozyten $> 1 \times 10^9/l$	12 Tage	14 Tage	0,1	Wilcoxon-Mann-White
Leukozyten $> 5 \times 10^9/l$	19 Tage	21 Tage	0,92	Wilcoxon-Mann-White
Thrombozyten $> 20 \times 10^9/l$	12 Tage	15 Tage	0,03	Wilcoxon-Mann-White
Thrombozyten $> 50 \times 10^9/l$	15 Tage	17 Tage	0,30	Wilcoxon-Mann-White

Tabelle 13: Allo. SCT; Zeitintervall in Tagen bis zum Erreichen des Engraftments

Die Daten für das leukozytäre und thrombozytäre Engraftment in Bezug auf das Konditionierungsprotokoll werden für die Patienten mit einer allogenen Stammzelltransplantation im Boxplot dargestellt. In dieser Patientengruppe zeigt sich, dass ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan das Engraftment der Leukozyten und Thrombozyten im Vergleich zur Gruppe mit alternativen Konditionierung nicht signifikant negativ beeinflusst. ^{90}Y -

Ibritumomab-Tiuxetan wurde von den Patienten in dieser Arbeit gut vertragen. Die Abbildung 18 verdeutlicht in einem Boxplot das Engraftment der Leukozyten > 1/nl.

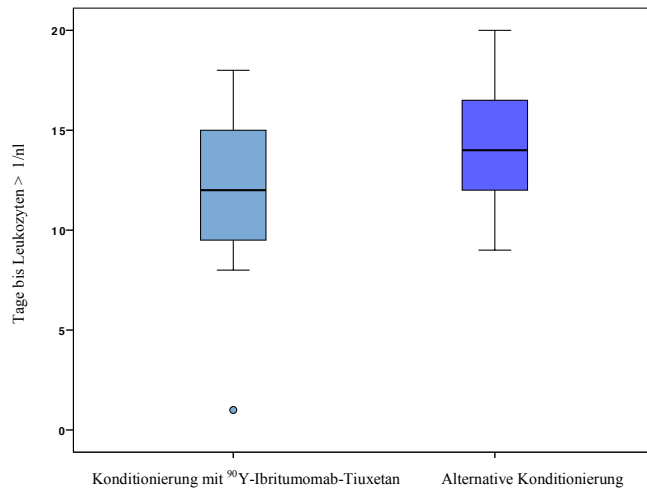


Abbildung 18: Allo. SCT; leukozytäres Engraftment > 1/nl

Die Abbildung 19 verdeutlicht in einem Boxplot das Engraftment der Leukozyten > 5/nl.

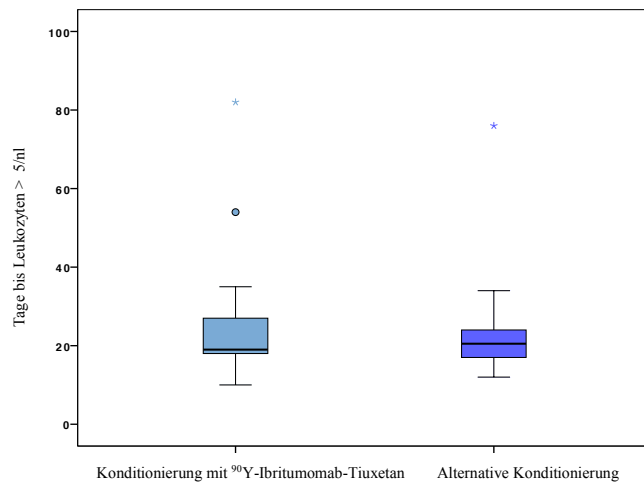


Abbildung 19: Allo. SCT; leukozytäres Engraftment > 5/nl

Die Abbildung 20 zeigt das Engraftment der Thrombozyten > 20/nl nach einer allogenen Stammzelltransplantation.

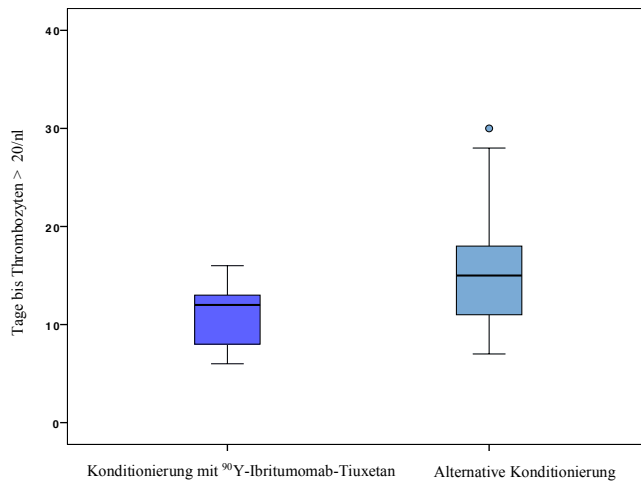


Abbildung 20: Allo. SCT; thrombozytäres Engraftment > 20/nl

Die Abbildung 21 zeigt das Engraftment der Thrombozyten > 50/nl nach einer allogenen Stammzelltransplantation.

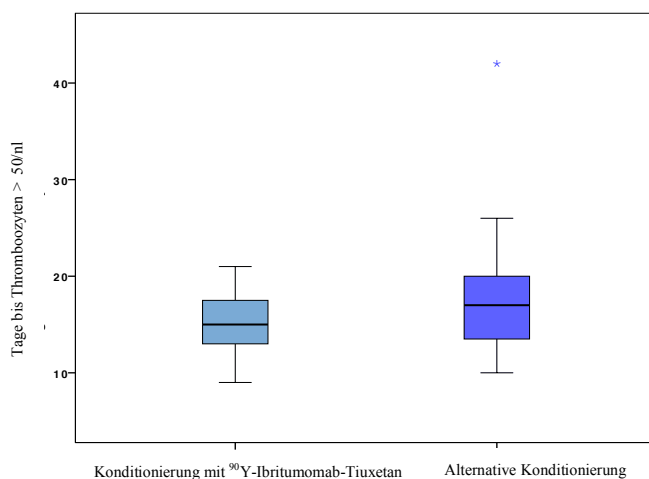


Abbildung 21: Allo. SCT; thrombozytäres Engraftment > 50/nl

Infektionen innerhalb der ersten 30 Tage nach Stammzelltransplantation

Bei den allogenen transplantierten Patienten ergab sich innerhalb der ersten 30 Tage nach einer Stammzelltransplantation zwischen den beiden Gruppen kein signifikant höheres Vorkommen von Infekt- oder Komplikationsraten. Als Zusammenfassung der Komplikationen und Infektionen innerhalb der ersten 30 Tage nach Transplantation sei auf die Tabelle 14 hingewiesen. Folgende Ergebnisse wurden ermittelt:

Fieber unklarer Genese

Fieber unklarer Genese wurde bei 5 der Patienten (39%) mit ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan als Bestandteil der Konditionierung und bei 11 Patienten (42%) der Gruppe mit alternativer Behandlung in den ersten 30 Tagen nach SCT festgehalten (p=0,55).

Pneumonie

An einer Pneumonie erkrankten innerhalb der ersten 30 Tage nach Transplantation 2 Patienten (15%) aus der Gruppe mit ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan und 6 Patienten (23%) aus der Gruppe ohne ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan als Bestandteil der Konditionierung. (p=0,46).

Infektionen mit einem nachgewiesenen Erreger

Eine Infektion mit Nachweis von Escherichia coli, Clostridium difficile, Staphylococcus aureus oder Pseudomonas aeruginosa konnte bei 2 Patienten (15%) in der Gruppe mit ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan und bei 8 Patienten (31%) in der Gruppe ohne ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan als Bestandteil der Konditionierung diagnostiziert werden (p=0,26).

Herpes Infektion

Eine Infektion mit Herpes simplex, Herpes labialis, Herpes stomatitis oder Herpes zoster Viren hatte keiner der Patienten mit allogener Stammzelltherapie, weder in der Gruppe mit ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan noch in der Gruppe mit alternativer Konditionierung.

CMV Infektion

Eine Infektion mit dem CMV hatten 2 Patienten (15%) in der Gruppe der ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan Therapierten und 3 Patienten aus der Gruppe mit alternativen Konditionierung (12%) (p=0,55).

Aspergillus Infektion

Einen Nachweis von Aspergillus innerhalb der ersten 30 Tage nach Transplantation war ebenfalls bei keinem der Patienten dokumentiert.

Parameter	⁹⁰ Y-Ibritumomab-Tiuxetangruppe	Gruppe mit alternativer Konditionierung	p-Wert	Signifikanztest
Fieber unklarer Genese	5 (39%)	11 (42%)	0,55	Exakter Test nach Fisher
Pneumonie	2 (15%)	6 (23%)	0,46	Exakter Test nach Fisher
Infektion	2 (15%)	8 (31%)	0,26	Exakter Test nach Fisher
CMV Infektion	2 (15%)	3 (12%)	0,55	Exakter Test nach Fisher

Tabelle 14: Allo. SCT; Komplikationen und Infektionen innerhalb der ersten 30 Tage nach SCT

Mukositis

An einer Mukositis erkrankte 1 Patient (8%) aus der Gruppe mit ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan als Bestandteil der Konditionierung und 4 Patienten (15%) erkrankten aus der Gruppe ohne ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan als Bestandteil der Konditionierung (p=0,55).

Akute GvHD bei den Patienten mit allogener Stammzelltransplantation

Die Gesamtinzidenz einer akuten Graft-versus-Host-Disease lag in der ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetangruppe bei 38% (5 Personen) und bei den Patienten mit alternativer Konditionierung bei 46% (12 Personen). Es ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Konditionierungsgruppen (p=0,67). Im Einzelnen kam es zu folgenden Organmanifestationen:

Akute GvHD der Haut

Insgesamt erkrankten 14 Patienten an einer GvHD der Haut. 4 Patienten davon hatten ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan vor SCT erhalten und 10 Patienten davon wurden ohne ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan konditioniert (p=0,75). Alle Patienten mit ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan hatten eine Grad I Erkrankung, 5 Patienten ohne ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan eine Grad I, 4 Patienten eine Grad II und 1 Patient eine Grad III GvHD erlitten [35].

Akute GvHD des Gastrointestinaltraktes

Der Gastrointestinaltrakt war insgesamt bei 11 Patienten betroffen. 3 Patienten davon hatten ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan bekommen und 8 Patienten wurden mit alternativen Protokollen behandelt (p=0,62). In der Gruppe mit ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan war die Einteilung bei 2 Patienten das Stadium I und bei 1 Patient der Grad II. In der Gruppe mit alternativer Konditionierung hatten 4 Patienten den Grad I und 3 Patienten den Grad II erreicht [35].

Akute GvHD der Leber

An einer GvHD der Leber erkrankten insgesamt 6 Patienten. Alle Patienten gehörten zu der Gruppe mit alternativer Konditionierung (p=0,34). Die GvHD war bei allen 6 Patienten der Grad I [35].

Zeit bis zur Entlassung

Die stationäre Liegezeit nach einer allogenen Stammzelltransplantation ist in der Patientengruppe mit ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan vor SCT signifikant kürzer. Diese Patienten blieben 19 Tage nach der Transplantation in stationärer Behandlung (Median, 14-77 Tage). In der Gruppe mit alternativen Konditionierung war die stationäre Liegezeit im Median 32Tage (Intervall 14-153 Tage) (p=0,03). Dieses Ergebnis weist auf eine gute Verträglichkeit von

⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan als Bestandteil der Konditionierung vor allogener Stammzelltransplantation hin.

Therapieansprechen

Patienten mit ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan im Konditionierungsprotokoll

In der Gruppe der allogenen transplantierten Patienten mit ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan als Bestandteil der Konditionierung konnte eine overall response rate bei 10 Personen (83%) festgestellt werden. 9 (75%) Patienten davon erreichten eine komplette Remission und 1 Patient (8%) eine partielle Remission. Ein PD war das Ergebnis bei 2 Patienten mit ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan im Konditionierungsprotokoll und damit bei 17% der Patienten.

Bei den allogenen transplantierten Personen wurden die Ergebnisse nach Entitäten aufgeschlüsselt. Dabei zeigte sich bei 6 Patienten mit einem indolenten Non-Hodgkin-Lymphom eine CR oder ein PR, das entspricht 86% der Patienten. 1 Patient dieser Gruppe hatte einen PD (14%). Die Remissionsparameter der Patienten mit allogener Stammzelltransplantation und ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan als Bestandteil der Konditionierung zeigt Tabelle 15, die graphische Darstellung wird in Abbildung 22 umgesetzt.

Remissionsparameter	⁹⁰ Y-Ibritumomab-Tiuxetangruppe
ORR =CR/PR	10 (83%)
SD	0 (0%)
PD	2 (17%)

Tabelle 15: Allo. SCT; Remissionsstatus bei Patienten mit ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan im Konditionierungsprotokoll

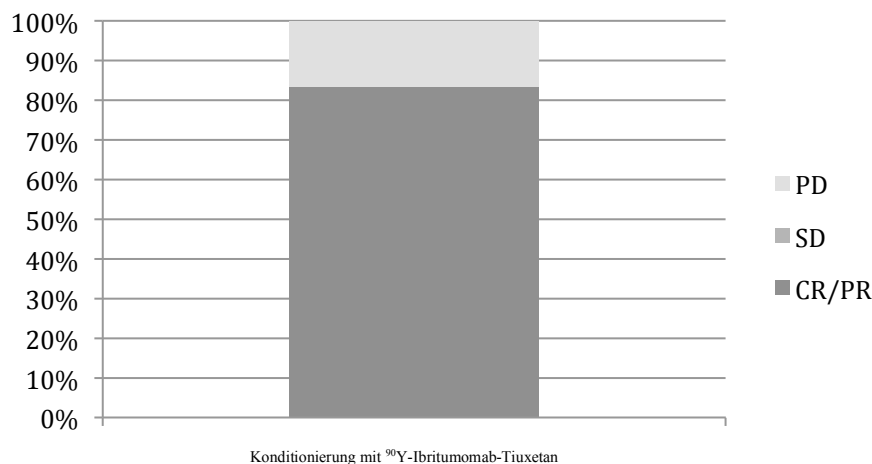


Abbildung 22: Allo. SCT; Remissionsstatus bei Patienten mit ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan im Konditionierungsprotokoll

Patienten ohne ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan im Konditionierungsprotokoll

Erhielten die allogenen transplantierten Personen eine alternative Konditionierung konnte eine overall response rate (=CR/ PR) bei 23 Personen (92%) festgestellt werden. Ein SD war das Ergebnis bei 2 Patienten (8%) und ein PD trat nicht auf. Tabelle 16 zeigt die Remissionsparameter der Patienten mit allogener Stammzelltransplantation ohne ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan im Konditionierungsprotokoll.

Remissionsparameter	Gruppe mit alternativer Konditionierung
ORR	23 (92%)
SD	2 (8%)
PD	0 (0%)

Tabelle 16: Allo. SCT; Remissionsstatus bei Patienten ohne ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan im Konditionierungsprotokoll

Abbildung 23 zeigt die graphische Darstellung des Remissionsstatus nach allogener Stammzelltransplantation ohne ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan im Konditionierungsprotokoll.

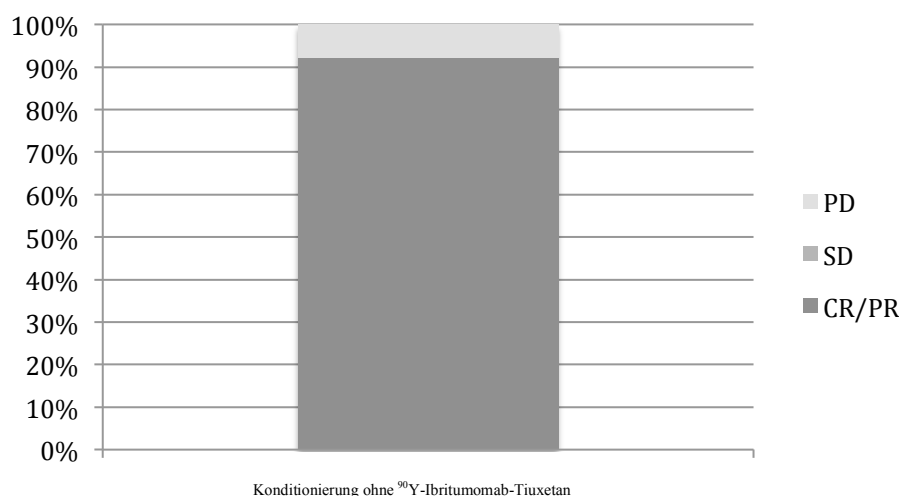


Abbildung 23: Allo. SCT; Remissionsstatus bei Patienten ohne ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan im Konditionierungsprotokoll

Progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben

Patienten mit ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan im Konditionierungsprotokoll

In der Gruppe der Patienten mit ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan als Konditionierungsbestandteil und darauf folgender allogenen Stammzelltransplantation ergab sich ein Beobachtungszeitraum von 17 Monaten (Median, Intervall 1-63 Monate). Bei 7 Patienten (53,8%) wurde ein Rezidiv diagnostiziert oder die Patienten verstarben an der Krankheit. Das

Ergebnis für die 2- Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit war bei 56% und für das progressionsfreie Überleben bei 45%. Ursächlich für das Versterben waren ein Multiorganversagen (n=1 14,3%), eine GvHD (n=1 14,3%), ein Rezidiv oder ein Progress (n=3 42,8%). 1 Patient (14,3%) entwickelte ein Pankreaskarzinom und verstarb daran. Innerhalb der ersten 100 Tage verstarb 1 Patient (14,3%), der mit ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan vor einer allogenen Stammzelltransplantation behandelt wurde, an den Folgen seiner Grunderkrankung.

In der Analyse der einzelnen Entitäten zeigt sich bei den indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen eine 2-Jahres OS von 55% und ein PFS von 58%. 1 Patient verstarb an den Folgen einer GvHD und 2 Patienten an der Grunderkrankung. Der Patient mit einem aggressiven Lymphom verstarb an der Grunderkrankung. Alle Patienten, die an einem Mantelzelllymphom erkrankt waren, starben, ein Patient an den Folgen eines Pankreaskarzinoms und ein Patient am Multiorganversagen. Der Patient mit einer chronisch lymphatischen Leukämie überlebte bis zum Ende der Analyse ohne Rezidiv. Abbildungen 24 und 25 zeigen das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben der Patienten mit einem indolenten Lymphom, die ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan vor allogener Stammzelltransplantation erhalten haben.

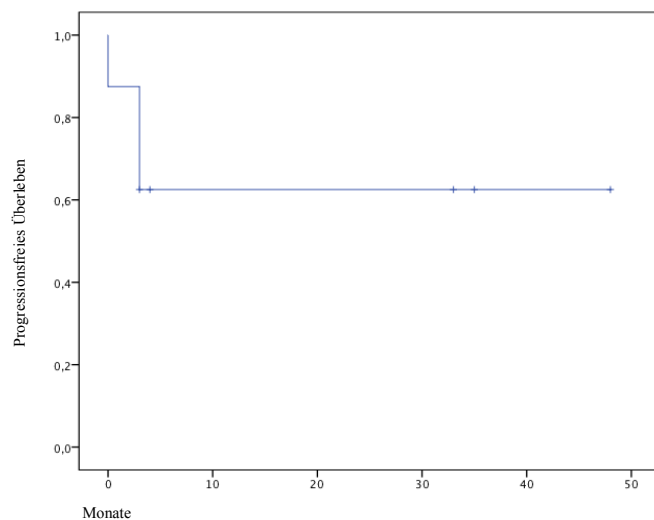


Abbildung 24: Allo. SCT; PFS bei Patienten mit einem indolenten NHL mit ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan im Konditionierungsprotokoll

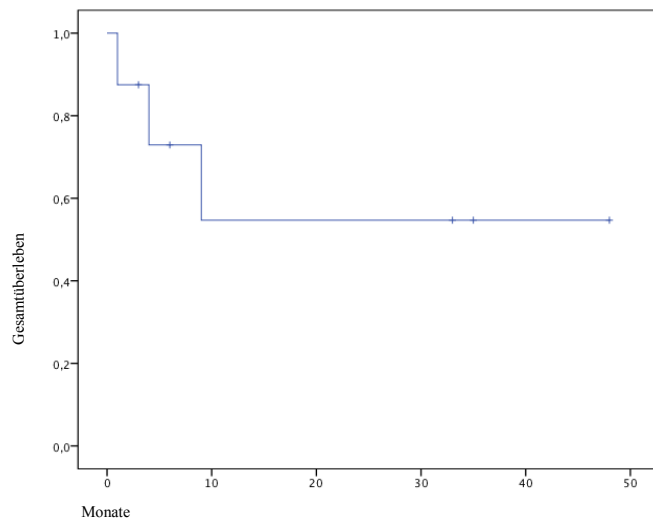


Abbildung 25: Allo. SCT; OS bei Patienten mit indolenten NHL mit ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan im Konditionierungsprotokoll

Patienten ohne ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan im Konditionierungsprotokoll

In dieser Gruppe der Patienten mit allogener Stammzelltransplantation ohne ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan im Konditionierungsprotokoll ergab sich bei 11 Personen (42,3%) ein Rezidiv bzw. verstarben die Patienten an der hämatologischen Grunderkrankung. Der mediane Beobachtungszeitraum lag bei 29 Monaten (Intervall 2-109 Monate). Die 2-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit lag bei 68% und das progressionsfreie Überleben bei 64%. Dabei verstarben 2 Patienten (7,7%) an einer Infektion, 2 Patienten an einem Multiorganversagen (7,7%), 4 Patienten (15,4%) an einer GvHD und 2 Patienten (7,7%) an einem Rezidiv oder einem Progress. In der Gruppe ohne ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan entwickelte 1 Patient (3,8%) ein Pankreaskarzinom und verstarb daran. Innerhalb der ersten 100 Tage verstarben 3 Patienten (12%), die ohne ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan behandelt wurden.

In der Analyse der einzelnen Entitäten zeigte sich bei den Patienten mit der Diagnose eines indolenten Non-Hodgkin-Lymphoms eine 2-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit und eine PFS von 83% bzw. 100%. 1 Patient verstarb an den Folgen einer Infektion, 1 Patient an der GvHD. In der Gruppe der Patienten mit einem aggressiven Lymphom verstarb 1 Patient ebenfalls an den Folgen eines Pankreaskarzinoms und 1 Patient an einer GvHD. 1 Patient mit Mantelzell-lymphom entwickelte eine GvHD und starb daran. Die Patienten mit einer chronisch lymphatischen Leukämie hatten eine 2-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit von 72% und ein PFS von 62%. Als Todesursache wurde bei 2 Patienten ein Progress, bei 2 Patienten ein Multiorganversagen und bei 1 Patient die Folgen einer GvHD genannt. Die Abbildung 26 und 27 stellen das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben der

Patienten mit einem indolenten Lymphom dar. Die Patienten wurden mit einer alternativen Konditionierung vor allogener Stammzelltransplantation behandelt.

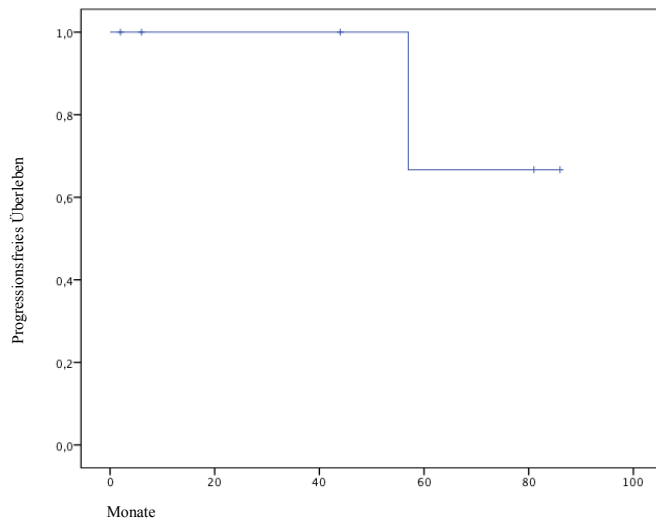


Abbildung 26: Allo. SCT; PFS bei Patienten mit einem indolenten NHL ohne ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan im Konditionierungsprotokoll

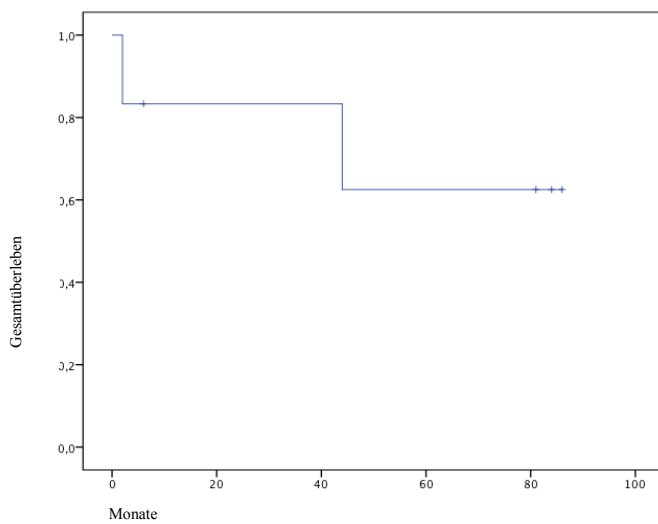


Abbildung 27: Allo. SCT; OS bei Patienten mit einem indolenten NHL ohne ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan im Konditionierungsprotokoll

Diskussion der Ergebnisse

Die zentrale Fragestellung der vorliegenden Arbeit war der mögliche Einfluss von ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan auf das Engraftment des hämatologischen Systems im Vergleich zu anderen Konditionierungsprotokollen, sowie die Verträglichkeit der Erweiterung von ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan im Rahmen einer Konditionierungstherapie. Die Anzahl der Infektionen und Toxizitäten bei der Verwendung von ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan wurden evaluiert und mit der Verwendung alternativer Konditionierungsregimen verglichen. Als Surrogatmarker der Tolerabilität wurde zusätzlich das Zeitintervall zwischen dem Beginn der Konditionierung und der Entlassung des Patienten aus dem Klinikum gewählt. Dabei wurden 135 Patienten mit einer autologen oder allogenen Transplantation retrospektiv analysiert. Die Daten zum Remissionsstatus, dem progressionsfreien Überleben und dem Gesamtüberleben wurden rein deskriptiv ausgewertet.

Grundlage dieser retrospektiven Analyse und Auswertung waren 34 Patienten, mit ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan als Bestandteil der Konditionierung und 101 Patienten mit alternativen Konditionierungsprotokollen, die im Zeitraum von Januar 2000 bis März 2011 an der Charité Berlin mit einer Stammzelltransplantation behandelt wurden.

Eine Stammzelltransplantation ist eine therapeutische Möglichkeit bei Patienten mit einer rezidivierenden CD20+ Neoplasie. So konnten Philip et al. in Studien zeigen, dass die 5-Jahres-Mortalität nach Stammzelltransplantationen signifikant bessere Ergebnisse zeigt als bei einer konventionellen Chemotherapie [5, 43, 93].

Vor der Stammzelltransplantation werden die Konditionierungsprotokolle verabreicht. Moderne Protokolle sind Kombinationen der radiaktiven CD20 Antikörper mit Chemotherapeutika. In den USA konnte der CD20 Antikörper ^{131}I -Tositumomab (Bexxar®) erfolgreich getestet werden. Mehrere Studien haben ^{131}I -Tositumomab mit einer Hochdosischemotherapie, gefolgt von einer autologen Stammzelltransplantation, getestet. Press et al. verwendeten den Antikörper in Verbindung mit einem myeloablativen Regime. Die Ergebnisse der nachfolgenden autologen Stammzelltransplantation zeigten moderate Toxizitäten, die vergleichbar mit Konditionierungsregimen ohne CD20 Antikörper sind [97, 98]. Vose et al. kombinierten ^{131}I -Tositumomab mit der Hochdosischemotherapie BEAM bei 23 Patienten mit Chemotherapie resistenten NHL. Es kam weder zu zusätzlichen Komplikationen oder Toxizitäten noch zu Verzögerungen oder Einschränkungen des Engraftments. Das mediane Gesamtüberleben war bei einer medianen Follow-Up Zeit von 38 Monaten bei 55% und das progressionsfreie Überleben lag bei 39% [117]. In einer randomisierten Studie wurden 224 autolog transplantierte Patienten mit einem diffusen

großzelligen B-Zelllymphom untersucht. 113 Patienten hatten ¹³¹I-Tositumoma-BEAM erhalten und 111 Patienten BEAM kombiniert mit Rituximab. Die 2-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit lag in der Gruppe mit ¹³¹I-Tositumomab bei 65,6% und in der Gruppe mit dem Konditionierungsregime ohne ¹³¹I-Tositumomab bei 61% (p= 0,38). Vose et al. konnten allerdings eine signifikant höhere Mukositisrate in der Gruppe mit ¹³¹I-Tositumomabtherapie feststellen (p<0,001). Das Engraftment der neutrophilen Granulozyten war in den beiden Gruppen ohne signifikante Unterschiede (p=0,4). Bei den Thrombozyten zeigte sich ebenfalls keine längere Zeit bis zu einem Wert > 20 x10⁹/l (p=0,58) [119].

¹³¹I-Tositumomab als CD20 Antikörper ist in den USA zugelassen. Ein weiterer CD20 Antikörper ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan (Zevalin®) wurde entwickelt. Das in Europa zugelassene Radioimmuntherapeutikum ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan kann grundsätzlich in 2 unterschiedlichen Therapieoptionen angewendet werden. Eine Anwendungsmöglichkeit ist eine ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetangabe ohne Konditionierungstherapie und Stammzelltransplantation [33, 82, 124, 132].

Die andere Möglichkeit ist eine Erweiterung von ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan in die Konditionierungsprotokolle vor einer Stammzelltransplantation. So kann ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan mit einer Hochdosischemotherapie vor einer autologen Stammzelltransplantation kombiniert werden. Bei einer allogenen Stammzelltransplantation wird eine reduzierte Dosierung mittels verschiedener Konditionierungsregime angewendet. ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan kommt dabei in einer standardisierten Dosis in Kombination mit einer nicht-myeloablativen, reduzierten Chemotherapie zur Anwendung. Diese Anwendungsform lag bei den allogenen transplantierten Patienten dieser Studie zu Grunde. Wie in Europa üblich, wurde die Dosis nicht anhand der für andere Organe kritischen Dosierung, sondern nach kg Körpergewicht der Patienten berechnet [135]. Hagenbeek und Lewington konnten in einer Studie zeigen, dass auch bei dieser Dosierung alle Gewebe erreicht werden können [39].

Erste Ergebnisse der Behandlung mit ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan als Erweiterung einer Hochdosis-konditionierung vor autologer Stammzelltransplantation präsentierten Vose et al. in der Phase I Studie [118]. Krishnan et al. bestätigten die Ergebnisse. Bei 41 Patienten mit einer CD20+ rezidivierenden hämatologischen Erkrankung evaluierten sie die Erweiterung von ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan zum Behandlungsregime [70]. 20 Personen waren an einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom, 13 an einem Mantelzelllymphom, 4 an einem folliculären Lymphom und 4 an einem transformierten Lymphom erkrankt. Die 2-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit lag bei 88,9% und das progressionsfreie Überleben bei 69,8% [70]. Die Therapieergebnisse von 23 Patienten mit ausschließlich aggressivem Non-Hodgkin-

Lymphom veröffentlichte Shimoni et al. im Jahr 2007. Die 2-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit lag bei 67% und das progressionsfreie Überleben bei 52% [108].

Bei einer allogenen Stammzelltransplantation wird ebenfalls ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan eingesetzt. Besonders die sonst limitiert wirkende Aktivität einer reduzierten Konditionierung könnte mit der Kombination eines Radioimmuntherapeutikums mit einer Stammzelltransplantation überwunden werden.

Patienten mit einer autologen Stammzelltransplantation erhielten an der Charité Berlin das Konditionierungsregime mit einer Standarddosierung von ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan als Erweiterung zu einer Hochdosiskonditionierungstherapie. Bei einer allogenen Stammzelltransplantation erfolgte ebenfalls eine standarddosierte ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan-Gabe, gefolgt von einer nicht myeloablativen Chemotherapie. Die Gabe von ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan wurde durch Nuklearmediziner der Charité durchgeführt. Diese Arbeit validierte den Einfluss von ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan auf das hämatopoetische System und erfragte eine mögliche Wirkung auf Infektions- und Komplikationsraten.

Engraftment

Der limitierende Faktor einer Radioimmuntherapie ist die Wirkung auf das blutbildende System [123, 135]. So sind die häufigsten unerwünschten Reaktionen von ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan eine schwere Thrombozytopenie bzw. eine starke Neutropenie [49, 123]. Um den Einfluss von ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan auf die Hämatopoese zu untersuchen, wurde das Zeitintervall bis zu einer Rekonstitution der Leukozyten und Thrombozyten ermittelt und dann zwischen den beiden Gruppen mit unterschiedlicher Konditionierung verglichen. Im Rahmen der retrospektiven Herangehensweise wurde dabei das Engraftment der Leukozyten- und Thrombozytenwerte betrachtet. In dieser Arbeit kam es bei Patienten mit einer autologen Transplantation zu keinem signifikanten Unterschied im Engraftment zwischen den Personen mit ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan und den Personen ohne ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan im Konditionierungsprotokoll mit anschließender SCT. Zwischen den beiden Gruppen erhielten sich sowohl die Leukozyten als auch die Thrombozyten ohne einen signifikanten Unterschied der Engraftmentzeit. 20 Patienten der ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetangruppe wurden mit dem Z-BEAM Konditionierungsprotokoll behandelt. Vergleicht man die Daten mit den publizierten Ergebnissen der BEAM Therapie von Mills et al. zeigte sich kein unerwartet längeres hämatologisches Engraftment [80]. Der Patient mit ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan, Rituximab, Cyclophosphamid und Etoposid zeigte keine unerwartet längere Engraftmentzeit als Daten

aus Studien mit dem vergleichbaren Konditionierungsregime Busulfan, Cyclophosphamid und Etoposid [56, 64].

11 Tage war die mediane Engraftmentzeit bis zum Erreichen von $> 1 \times 10^9/l$ für die Leukozyten und 18 Tage bis zum Erreichen normaler Leukozytenwerte in der ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetangruppe. Die Thrombozyten benötigten 15 Tage, um auf Werte von $> 20 \times 10^9/l$ zu steigen. Nach 24 Tagen waren die Werte der Thrombozyten auf $> 50 \times 10^9/l$ gestiegen. Stellt man den Daten der vorliegenden Arbeit die bisher publizierten Ergebnisse gegenüber, kommt man zu vergleichbaren Zeiten für die Rekonstruktion des hämatologischen Systems.

In der Studie von Vose et al. wird der Einfluss von ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan auf das hämatologische System als stärkste Toxizität beschrieben. 17 Tage war die Zeit (Median, Intervall 7-28 Tage) bis eine Grad IV Neutropenie (neutrophile Granulozyten $< 0,5 \times 10^9/l$) und 18 Tage (Median, Intervall 15-20 Tage) bis eine Grad IV Thrombozytopenie (Thrombozyten $< 20 \times 10^9/l$) überwunden wurde [118]. Die Studie demonstriert, dass trotz der Toxizität von Radioimmuntherapeutika, wie ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan es zu keinem unerwartet längeren Engraftment kommt, verglichen mit den Standardkonditionierungsregimen [56, 64, 80]. In der Phase II Studie bestätigte sich die regelrechte Erholung des hämatopoetischen Systems. 41 Patienten hatten im Median nach 11 Tagen (Intervall 9-26 Tagen) die weißen Blutzellen wieder $> 0,5 \times 10^9/l$ und nach 12 Tagen (Intervall 3-107 Tagen) waren die Thrombozyten über den Wert von $20 \times 10^9/l$ gestiegen [70]. Winter et al. zeigten bei 44 Patienten mit einer CD20+ Neoplasie eine mediane Engraftmentzeit von 10 Tagen (Intervall 8-18 Tage) für die neutrophilen Zellen $> 0,5 \times 10^9/l$ und 21 Tage für das Engraftment der Thrombozyten $> 20 \times 10^9/l$ (Intervall 11-40 Tage) [129]. In einer prospektiven Studie zeigten Decaudin et al. eine gute Verträglichkeit von ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan. So benötigten die 77 Patienten 12 Tage (Intervall 9-35 Tage), um den Cut-Off Wert der neutrophilen Zellen von $> 0,5 \times 10^9/l$ und ebenfalls 12 Tage (Intervall 3-42 Tage), um Thrombozyten von $> 20 \times 10^9/l$ zu erreichen [20]. In der Studie wurden 61 der Patienten ein Erythrozytenkonzentrat und allen Patienten ein Thrombozytenkonzentrat gegeben werden. In dieser Arbeit wurde ein Patient mit einem Konditionierungsprotokoll von ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan, Rituximab, Etoposid und Cyclophosphamid behandelt. Nademanee et al. kam in der Phase I/II Studie zu dem Ergebnis, dass in diesem Regime das Engraftment keine längeren Zeiten aufweist [84]. 10 Tage bis zum Erreichen von $> 0,5 \times 10^9/l$ Neutrophile (Median, Intervall 8-17 Tage) und 12 Tage als mediane Zeitdauer bis zum Erreichen einer Thrombozytenerholung von $> 20 \times 10^9/l$ wurden dabei publiziert (Intervall 9-

24 Tage). In dieser Arbeit benötigte der Patient mit dem vergleichbaren Konditionierungsregime 8 Tage für die Regeneration der weißen Blutkörper ($> 1 \times 10^9/l$) und 14 Tage für die Regeneration der Thrombozyten ($> 20 \times 10^9/l$). Der Cut-Off Wert von $> 50 \times 10^9/l$ Thrombozyten konnte nach ebenfalls 19 Tagen dokumentiert werden. Ein direkter Vergleich ist allerdings eingeschränkt möglich, da Nademanee und Kollegen eine Hochdosis ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan verabreichten.

^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan lässt sich auch in der Ergänzung mit Busulfan, Cyclophosphamid und Etoposid geben. Im Vergleich zur Standardtherapie mit nur Busulfan, Cyclophosphamid und Etoposid, zeigten die Daten von Jo et al. keinen signifikanten Einfluss auf das hämatologische System [57].

In der Untersuchung der Entitäten zeigen sich bei den Patienten dieser Arbeit mit einem aggressiven Lymphom für das Engraftment keine signifikant längeren Zeiten als in der Gruppe mit alternativer Konditionierung. Von Shimoni et al. wurden 23 Patienten mit einem aggressiven Non-Hodgkin-Lymphom untersucht. Alle Patienten hatten als Konditionierungsprotokoll Z-BEAM bekommen und wurden daraufhin autolog transplantiert. Shimoni et al. fanden eine mediane Zeit des Engraftments der neutrophilen Zellen $> 0,5 \times 10^9/l$ von 10 Tagen (Intervall 9-22 Tage). Die Thrombozyten brauchten im Median 12 Tage (Intervall 8-48 Tage), um den Wert $> 20 \times 10^9/l$ zu erreichen [108]. Im Jahr 2012 konnten die Daten von 22 Patienten mit Z-BEAM in einer randomisierten Studie mit einer Patientengruppe, die mit BEAM ohne ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan behandelt wurden, verglichen werden. Shimoni et al. fanden keine signifikanten Unterschiede des Engraftments [106].

Bei den Patienten mit einer allogenen Stammzelltransplantation wurde ebenfalls das Engraftment analysiert und ausgewertet. Dabei erhielten 13 Patienten ein Konditionierungsprotokoll mit ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan und eine allogene SCT. In der Gruppe mit alternativer Konditionierung wurden 26 Patienten behandelt. Hier zeigte sich zwischen den beiden Gruppen kein signifikant längeres Engraftment. Die Leukozyten regenerierten regelrecht, unabhängig von der Konditionierung. Eine Regeneration der Thrombozyten mit Werten $> 20 \times 10^9/l$ war bei den Patienten mit ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan als Bestandteil der Konditionierung signifikant ($p=0,03$) früher erreicht. So benötigten die Patienten mit ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan 12 Tage, gegenüber von 15 Tagen in der Gruppe mit alternativer Behandlung. Dieses Ergebnis bestätigt die Verträglichkeit des Radioimmuntherapeutikums ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan bei dem vorliegenden Patientenkollektiv. Durch die große Varianz der Konditionierungsregime ist ein Vergleich

kritisch zu betrachten. Allein in der Gruppe mit ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan werden 4 verschiedene Konditionierungsmöglichkeiten zusammengefasst. Die Daten aus weiteren Studien kommen allerdings zu vergleichbaren Ergebnissen, so dass die Daten auf eine gute Verträglichkeit hinweisen [4, 28, 63, 106]. Bethge et al. wendeten bei 20 Patienten mit einer CD20+ Erkrankung ebenfalls eine Konditionierung von ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan, Rituximab, Fludarabin, Melphalan und Alemtuzumab an. Diese Veröffentlichung zeigt regelrechte Ergebnisse des Engraftments, dabei beinhaltet die Studie 1 Patienten mit einem folliculären Lymphom, 4 Patienten mit einer transformierten CLL, 2 Patienten mit einem Mantelzelllymphom und 13 Patienten mit einem diffusen B-Zelllymphom [4]. In der Phase II Studie wurde bei 40 Patienten die Kombination aus ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan, Rituximab, Fludarabin und einer Ganzkörperbestrahlung als gut verträglich bewertet. Unter diesem Regime erhielten 60% eine Thrombozytenunterstützung und 73% ein Erthrozytenkonzentrat [4]. In der vorliegenden Arbeit kamen in der Gruppe mit ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan 2 weitere Konditionierungsregime zur Anwendung. Khouri et al. und Shimoni et al. bestätigen durch Ihre Ergebnisse die Annahme der guten Tolerabilität dieser Konditionierungsregime [63, 106].

Infektionen und Mukositis

Eine Erweiterung mit ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan als ein Bestandteil der Therapie kann neben der Einschränkung auf die Hämatopoese zusätzlich die Gefahr von assoziierten Infektionen und Komplikationen bedeuten [123]. In dieser Arbeit wurden deshalb die Inzidenzen von Fieber mit unklarer Genese, Infektion mit nachgewiesenem Erreger, Pneumonie, Herpesinfektion, Zytomegalievirusinfektion oder Reaktivierung und der Nachweis einer Pilzinfektion zwischen den beiden Konditionierungsgruppen ausgewertet und verglichen. Die Ergebnisse der Studie zeigten eine problemlose Erweiterung des Radioimmuntherapeutikums zur Standard-konditionierung. Im Vergleich zwischen der ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetangruppe und der alternativen Konditionierungsgruppe kam es nicht signifikant häufiger zu Toxizitäten oder Komplikationen. Patienten mit ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan erlitten keine signifikant größere Anzahl und keine schwereren Komplikationen als Patienten ohne ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan in der Konditionierung vor einer Stammzelltransplantation. Damit demonstriert diese Arbeit ein Beispiel einer problemlosen Erweiterung von ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan zum Konditionierungs-regime vor einer autologen oder allogenen Stammzelltransplantation und eine gute Verträglichkeit. ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan zeigte zwar teilweise eine höhere Inzidenz der Komplikationen und Infektionsraten bei den Patienten, allerdings sind diese höheren Werte nicht signifikant. Anzusprechen wäre hier das im Median höhere Alter der

Patienten und der schlechtere Gesundheitszustand der Patienten in der Gruppe mit ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan als Konditionierungsbestandteil. Zu nicht signifikanten Unterschieden der Toxizitäten kam die randomisierte Studie von Shimoni im Jahr 2012. 22 mit Z-BEAM behandelte Patienten wurden 21 Patienten, die mit BEAM behandelt wurden, gegenübergestellt. Alle 43 Patienten waren an einer aggressiven CD20+ Neoplasie erkrankt. Dabei wurde kein signifikanter Unterschied der Grad \geq III Komplikationen ermittelt [106]. Shimoni et al. fanden ebenfalls in der Gruppe mit Z-BEAM höhere Inzidenzen bei den Infektionen und Pneumonien [106]. Wie auch in dieser Arbeit waren die Infektionen reversibel. Ähnliche Daten der Inzidenzen von Fieber unklarer Genese, Infektionen, Mukositis oder einer Herpesinfektion für Patienten mit ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan wurden bereits in anderen Studien veröffentlicht [20, 57, 70, 84, 108, 118].

Bei einer allogenen Stammzelltransplantation mit reduzierter, nicht myeloablativer Chemotherapie besteht dennoch ein hohes Risiko der Toxizitäten und Komplikationen. In dieser Gruppe wurde die Rate der Infektionen und Komplikationen untersucht. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten mit ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan-Gabe und Patienten mit einer anderen Konditionierung. Nach der ambulanten Gabe von ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan kam es zu keinen direkten Komplikationen, alle Patienten erhielten eine problemlose Infusion des Antikörpers. Im Gegensatz zu den publizierten Daten nach einer autologen Stammzelltransplantation gibt es bisher keine vergleichenden Studien bei allogenen transplantierten Patienten. Stellt man die Daten der Infektionen und Komplikationen nach einer allogenen Stammzelltransplantation mit den Ergebnissen einer Konditionierung ohne ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan gegenüber, findet man in den bisherigen Publikationen keine größeren Abweichungen [81, 100, 109].

Zusammenfassend kann mit diesen Daten festgehalten werden, dass eine Erweiterung des Radioimmuntherapeutikums als Konditionierungsmedikament vor einer autologen oder allogenen SCT verglichen mit den Therapieregimen ohne ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan nicht die Inzidenz der Infektionen und Komplikationen innerhalb der ersten 30 Tage erhöht.

Graft-versus-Host-Erkrankungen

Bei der allogenen Stammzelltransplantation kommt die Graft-versus-Host-Disease als ein weiterer limitierender Faktor der Therapie hinzu [79]. In dieser Arbeit konnte bei den Patienten mit ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan keine signifikante Inzidenzerhöhung einer akuten GvHD festgestellt werden. Die Patientengruppe mit dem Radioimmuntherapeutikum hatte prozentual weniger akute GvHD als die Gruppe mit alternativer Konditionierung. Auch bei Betrachtung der einzelnen Manifestationen fand sich kein signifikanter Unterschied, bisher

veröffentlichte Studien kamen zu ähnlichen Angaben [5, 63]. Jedes angewendete Konditionierungsregime enthält den CD20 Antikörper Rituximab. Studien demonstrieren, dass eine Therapie mit Rituximab eine akute GvH-Erkrankung limitiert [16, 107]. Eine deutliche Inzidenzsteigerung der akuten GvHD konnte bei Shimoni et al. festgestellt werden. 12 Patienten mit einem medianen Alter von 54 Jahren wurden mit dem Konditionierungsregime ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan, Rituximab, Busulfan bzw. Melphalan behandelt. 67% der Patienten litten nach der Transplantation an einer GvHD. Die Ursache der Inzidenzerhöhung konnte abschließend nicht festgestellt werden [108]. Shimoni et al. vermuten die größere Anzahl an unrelated oder mismatched Patienten und den großen Anteil an Patienten mit Hochrisikolymphom als Ursache der hohen GvHD-Rate in ihrer Arbeit [108]. In dieser vergleichenden Arbeit wurden allerdings wie in bisher veröffentlichten Studien keine Belege für eine höhere Inzidenz der GvHD nach einer Konditionierung mit ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan gefunden. Eine großangelegte randomisierte Studie würde diese Fragestellung mit genauer Sicherheit abschließend klären.

Zeit bis zur Entlassung

Zwischen den beiden Patientengruppen wurde die Zeit bis zur Entlassung verglichen, um einen möglichen Unterschied der Behandlungsdauer nach einer SCT mit ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan als Bestandteil des Konditionierungsprotokoll im Vergleich zu alternativen Konditionierung zu evaluieren. Dabei war die mediane Aufenthaltszeit der Patienten mit ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan im Konditionierungsschema und nachfolgende autologe Stammzelltransplantation nicht signifikant länger als die mediane Aufenthaltszeit der Patienten ohne ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan im Konditionierungsprotokoll.

In der Gruppe der Patienten, die eine allogene Stammzelltransplantation erhielten, zeigte sich ein Vorteil der Patienten mit ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan. Die Patienten mit ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan vor Stammzelltransplantation konnten nach 19 Tagen entlassen werden (Median; Intervall 14-77 Tage), wohingegen die Patienten in der Gruppe mit alternativen Konditionierung im Median nach 31,5 Tagen entlassen wurden (Intervall 14-153 Tage). Damit zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p=0,03$). Die Daten weisen darauf hin, dass ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan bei Patienten mit einer allogenen Transplantation mit guter Verträglichkeit anzuwenden ist. Dieses Ergebnis ist bei einer kleinen Patientenzahl der ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetangruppe und Inhomogenität nicht eindeutig zu werten. Zumindest zeigt es, dass ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan nicht zu einem verlängerten stationären Aufenthalt führt.

Therapieansprechen, progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben

Genauso wenig überprüft ist der therapeutische Effekt auf den Remissionsstatus von ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan als Bestandteil der Konditionierung vor SCT.

Die Hauptfragestellung der Analyse war ein möglicher Einfluss von ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan auf die Regeneration des hämatopoetischen Systems und die Rate der Infektionen/Komplikationen innerhalb der ersten 30 Tage nach einer Stammzelltransplantation. Die Frage nach dem Remissionsstatus und dem Ansprechen bzw. die Ergebnisse der progressionsfreien Zeit und dem Gesamtüberleben wurden nicht zwischen den beiden Gruppen verglichen.

Für die 21 Patienten mit ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan im Protokoll und einer autologen Stammzelltransplantation ergab sich eine ORR von 73% und ein medianer Beobachtungszeitraum von 18 Monaten (Intervall 0-77 Monate). Bei 43,9% ergab sich in dieser Zeit ein Rezidiv bzw. der Tod an der hämatologischen Erkrankung. Das 2-Jahres progressionsfreie Überleben lag bei 60% und die Gesamtüberlebensrate bei 73%. Ursächlich für das Versterben waren Infektionen (4,8%), Multiorganversagen (4,8%) und ein Rezidiv oder ein Progress (14,3%). Die mediane Überlebenszeit war nicht zu bestimmen. Damit sind die Ergebnisse vergleichbar mit den bisher publizierten Daten [20, 57, 70, 84, 106, 108, 118, 129, 130].

⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan kann jedoch zu Todesfällen führen. So kam es in der Gruppe mit der effektiven Dosis von 17Gy bei Winter et al. zu 2 Ereignissen mit Todesfolge. Einer der 44 Patienten mit rezidivierendem NHL verstarb an einer septischen Lungenembolie und ein Patient an einer Grad IV Stomatitis mit anschließender Pneumonie und Sepsis [129]. In dieser Arbeit wurde in der Gruppe der autolog transplantierten Patienten mit ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan kein Todesfall innerhalb der ersten 100 Tage festgestellt. In der Gruppe der Patienten ohne ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan als Bestandteil der Konditionierung kam es in 8 Fällen (11%) zum Tod innerhalb der ersten 100 Tage nach Stammzelltransplantation. 6-9% ist die publizierte 100-Tagesmortalität bei einer Anwendung des BEAM-Protokolls ohne ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan [56, 80].

Am meisten profitierten die Patienten mit einem indolenten Lymphom und einem IPI-Status ≥ 2 . So kam es bei diesen Patienten zu einem Gesamtansprechen von 100%. Alle Daten sind deskriptiv, in dieser Studie wurde ein Best-Response ausgewertet. Vergleicht man die Ergebnisse mit den bisher publizierten Daten, kommt man zu ähnlichen Remissionsdaten [20, 57, 70, 84, 108, 118]. Bisher wurde keine randomisierte Studie mit indolenten Lymphompatienten vorgelegt. Lediglich Shimoni et al. randomisierten 43 Patienten mit einem hochmalignen Lymphom. Dabei wurde kein signifikanter Unterschied im Ansprechen

zwischen der Patientengruppe mit einer Z-BEAM Behandlung und der Gruppe mit hochdosiertem BEAM Protokoll dokumentiert [106]. Ein Vergleich der verschiedenen Arbeiten ist mit Vorsicht durchzuführen. Jede Analyse basiert auf einem anderen Patientenkollektiv, mit unterschiedlicher Anzahl und Diversität der Regime bereits abgelaufener Behandlungen, mit einem unterschiedlichen Status der Erkrankung und nicht vergleichbarem Gesundheitszustand der Patienten. Außerdem beinhaltet jede Arbeit eigene Einschlusskriterien. Besonders das progressionsfreie Überleben ist sehr abhängig von Prognosefaktoren. Eine Sensitivität gegenüber der Chemotherapie ist die wichtigste Voraussetzung einer erfolgreichen Stammzelltransplantation [92]. Shimoni et al. und Winter et al. berichten, dass eine Therapie mit den Radioimmuntherapeutika wie ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan eine fehlende Chemotherapiesensibilität ausgleichen kann [108, 129]. Als weiterer wichtiger Prognoseindex gilt der IPI-Score [7]. Andere Studien belegen ein sehr frühes Rezidiv innerhalb der ersten 12 Monate nach der Diagnose als einen schlechten prognostischen Faktor [37]. Die CORAL Studie fasste ein frühes Rezidiv, einen IPI Score > 1 und eine Vortherapie mit Rituximab als schlechte Prognosefaktoren zusammen [34]. Beim Einsatz von ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan mit einer Hochdosis-chemotherapie und nachfolgender Stammzelltransplantation konnte in der bisher einzigen randomisierten Studie von Shimoni et al. für die hochmalignen Lymphompatienten ein hohes Alter, mehr als 3 Vortherapien, ein Rezidiv innerhalb der ersten 12 Monate und ein IPI Score > 2 als signifikant schlechte Risikofaktoren bestätigt werden. Außerdem war ein positives PET-CT mit einem prognoseeinschränkenden Einfluss gewertet worden [106]. Derenzini et al. bewertet ein positives PET-CT ebenfalls als Einflussfaktor auf ein schlechtes Outcome [22], was in der kürzlich veröffentlichten PETAL-Studie bestätigt werden konnte [53]. Mit einem 2-Jahresprogressionsfreiem Überleben von 69% gegenüber 29% (p=0,07) und einer 2-Jahresüberlebenschance von 100% gegenüber 63% (p= 0,008) belegt Shimoni et al. den Vorteil von ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan in der Studie gegenüber einer Therapie mit dem BEAM-Konditionierungsregime. Bisher wurde allerdings noch keine randomisierte Studie mit Patienten eines indolenten Lymphoms veröffentlicht und auch die Studie von Shimoni et al. beinhaltet eine eingeschränkt große Patientenzahl von 44 Patienten mit 22 Patienten die ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan erhalten hatten [106]. Eine Therapie mit ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan könnte eine effektive First-Line Therapieoption darstellen [41]. In dieser Arbeit wurde eine Auswertung der Prognosefaktoren nicht durchgeführt, auch eine getrennte Diskussion der Ergebnisse nach dem IPI-Score würde nur wenig Sinn machen. Die

Patientenzahlen der einzelnen Gruppen sind zu gering, um zu aussagekräftigen Ergebnissen zu kommen.

In der Gruppe der autolog transplantierten Patienten erhielten fast alle Patienten das Z-BEAM Protokoll. Die ORR lag ebenfalls bei 73% in der Studie von Mills et al. [80]. 107 Patienten mit rezidivierenden oder resistenten Non-Hodgkin-Lymphomen wurden mit BEAM und nachfolgender autologer SCT behandelt. Die 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit lag in der Veröffentlichung bei 41% und die PFS-Rate bei 35% [80]. In der prospektiven Studie von Decaudin et al. ergab sich bei 2 von 77 Patienten mit einer autologen Stammzelltransplantation ein Zweitmalignom. So erkrankte ein Patient nach der Therapie mit ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan an einem Blasenkarzinom und ein weiterer an einer Leukämie [20]. Auch bei Winter et al. wurde von einem myelodysplastischen Syndrom in Folge der Therapie mit ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan berichtet [129]. Da bereits eine Hochdosischemotherapie zu einem erhöhten Risiko für Sekundärneoplasien führt, ist die Ursache der Tumore schwierig abzuschätzen [69, 104]. Czuczman et al. und Devizzi et al. berichten zwar von der Gefahr eines myelodysplastischen Syndroms, aber nicht von signifikant häufigeren karzinomverdächtigen Erkrankungen [17, 23]. Auch in einem Konditionierungsregime ohne ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan und nachfolgender allogenen Stammzelltransplantation kam es als mögliche Folge zu einem Myelodysplastischen Syndrom bzw. zu einem Pankreaskarzinom [63, 100]. In der vorliegenden Arbeit entwickelte ein schwer vorbehandelter Patient, der ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan erhalten hatte und daraufhin allogenen transplantiert wurde, ein Pankreaskarzinom. Bisher gibt es keine Daten, die auf eine Inzidenz von Zweimalignomen nach einer Therapie mit ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan hindeuten. Klarheit würde eine randomisierte Studie mit einer größeren Patientenanzahl und längerem Follow-Up schaffen.

Bei den allogenen transplantierten Patienten fand sich ebenfalls ein gutes Ansprechen unter der Erweiterung mit ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan in das nicht-myeloablative Konditionierungsprotokoll. Bei 82% der Patienten kam es zu einem ORR. Die Patienten erreichten eine 2-Jahres überlebenswahrscheinlichkeit von 56% und ein PFS von 45%. Ursächlich für das Versterben waren Multiorganversagen, GvHD, Progression und das Pankreaskarzinom. Eine höhere GvHD Inzidenz wurde nicht festgestellt. In der Gruppe der allogenen transplantierten Patienten, die zuvor ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan erhalten hatten, verstarb ein Patient (8%) innerhalb der ersten 100 Tage. Im Patientenkollektiv ohne ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan vor der allogenen Stammzelltransplantation verstarben 12% innerhalb der ersten 100 Tage. Eine Studie von Khouri et al. kam zu 4% bei der 100-Tagesmortalität. Dabei wurde das

Konditionierungsregime ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan, Rituximab, Fludarabin, Cyclophosphamid angewendet [63]. Ohne ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan berichteten Moris et al. von einer 100- Tagesmortalität bei 2% [81]. Aufgrund der geringen Daten von Konditionierungsregimen mit ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan werden die Ergebnisse der Remission und des progressionsfreien Überlebens bzw. des Gesamtüberlebens mit den Studien ohne ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan verglichen. Bei 23 Patienten mit einem folliculären Lymphom wurde ohne ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan eine 2-Jahresüberlebenschance und progressionsfreies Überleben von jeweils 71% ermittelt. Als Konditionierungsregime wurde dabei Fludarabin und Melphalan verwendet [95]. In dieser Arbeit wurden die meisten allogenen transplantierten Patienten mit ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan, Rituximab, Fludarabin, Melphalan und Alemtuzumab konditioniert. 88 Patienten mit einem indolenten Lymphom (n=41), aggressiven Lymphom (n=37) und einem Mantelzelllymphom (n=10) wurden mit einem Regime aus Alemtuzumab, Fludarabin und Melphalan behandelt. Dabei ergab sich eine Gesamtüberlebenschance von 55% für die Patienten mit einem indolenten, 24% für die Patienten mit einem aggressiven Lymphom und 50% für Patienten mit einem Mantelzelllymphom. Die Studie kam zu vergleichbaren Werten des PFS und des OS wie in der vorgelegten Arbeit. In der bisher größten Studie mit ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan, Fludarabin und TBI von Gopal et al. wurden 40 Patienten mit einem Hochrisikolymphom behandelt. Dabei kam es bei 60% der Patienten zu einem ORR. Die 2-Jahresüberlebenschance lag bei 54,1% und das PFS bei 31%. In der Studie waren bereits 6 Vortherapien gelaufen (Median) und 43% der Patienten erhielten bereits eine Stammzelltransplantation im Vorfeld der Untersuchung [36]. Mit dem Konditionierungsregime bestehend aus 0,4mCi/kg KG ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan, 30mg/m² Fludarabin und 750mg/m² Cyclophosphamid konnte bei 96% eine komplette Remission nachgewiesen werden. Dabei stellte Khuori et al. eine 3-Jahresüberlebenschance von 88% fest und ein PFS von 85% [62]. In weiteren Studien kam man zu ähnlichen Ergebnissen [3, 4, 108]. Als statistisch signifikante prognostische Faktoren für ein langes progressionsfreies Überleben und ein längeres Gesamtüberleben ergaben sich die Entität der Grunderkrankung, der Status bei Transplantation und das Alter [62, 63, 81, 102]. Die Daten nach einer allogenen Stammzelltransplantation der einzelnen Studien sind eingeschränkt miteinander zu vergleichen. So wurden jeweils andere Konditionierungsregime verwendet. Außerdem wurden in jeder Studie Patienten mit unterschiedlichen Krankheitsstadien behandelt. Patienten, die eine allogene Stammzelltransplantation bekamen, wurden zum Teil bereits autolog transplantiert, so dass eine sehr hohe Diversität der Vorbehandlungstherapien

zwischen den einzelnen Studien vorliegt. Bei keiner der Veröffentlichungen handelt es sich um eine randomisierte Studie.

Zusammenfassende Diskussion

Eine Neutropenie, eine Thrombozytopenie und eine Anämie sind häufige und gefährliche Nebenwirkungen nach einer Stammzelltransplantation. Wird eine radioaktive Behandlung wie die Ganzkörperbestrahlung in das Konditionierungsprotokoll hinzugefügt, gilt dies als zusätzliche Belastung für das blutbildende System. Die Erweiterung eines CD20 Antikörpers mit radioaktiver Wirkung in das Konditionierungsprotokoll birgt die Gefahr, die Panzytopenie zu verstärken oder zu verlängern. Bisher gibt es wenige Daten, die eine Anwendung von ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan vor autologer oder allogener Stammzelltransplantation auf Verträglichkeit evaluieren. Ziel dieser Arbeit war es, die Verträglichkeit einer Therapie mit ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan im Konditionierungsprotokoll besser einschätzen zu können.

In der vorliegenden Arbeit kam es weder bei den Patienten mit einer autologen Transplantation noch bei den Patienten mit einer allogenen Transplantation zu einem signifikanten Unterschied im Engraftment zwischen den Personen mit ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan und ohne ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan im Protokoll der Konditionierung mit anschließender Stammzelltransplantation. Zwischen den beiden Gruppen erholten sich sowohl die Leukozyten als auch die Thrombozyten ohne einen signifikanten Unterschied der Engraftmentzeit.

Bei der Anzahl und Schwere von Infektionen und Toxizitäten zeigten sich ebenfalls keine erhöhten Ergebnisse bei der Verwendung von ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan im Vergleich zur Verwendung alternativer Konditionierungsregime. Auch das Zeitintervall zwischen dem Beginn der Konditionierung und der Entlassung aus der Charité Berlin konnte eine gute Verträglichkeit von ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan in dieser Studie belegen. Inwiefern die Therapie das Ansprechen und das Überleben verbessern kann, war nicht Fragestellung dieser Arbeit. Die bisher publizierten Ergebnisse zeigen jedoch, dass eine Anwendung von ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan durchaus die Prognose verbessern kann. Veröffentlichte Studien kommen zu vergleichbaren Daten, so dass eine Erweiterung von ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan in das Konditionierungsprotokoll durchgeführt werden kann.

Zusammenfassend belegen die Ergebnisse somit eine gute Verträglichkeit und Sicherheit der Erweiterung von ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan in das Konditionierungsprotokoll vor autologer und allogener Stammzelltransplantation. Im Vergleich zu anderen Konditionierungsformen konnte bei einer Behandlung mit ^{90}Y -Ibritumomab-Tiuxetan erfreulicherweise kein negativer Einfluss auf das Engraftment der Leukozyten und Thrombozyten gefunden werden.

Aufgrund des retrospektiven Charakters dieser Arbeit, der großen Varianz der Konditionierungsregime, einer geringen Patientenzahl und dem eingeschränkten Follow-Up ergeben sich keine anwendbaren Maßnahmen. Dies müsste eine randomisierte, prospektive Studie mit einer großen Patientenzahl und einem homogenen Erkrankungszustand klären.

Da diese Arbeit und die vergleichbaren Studien eine gute Verträglichkeit ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan nahelegen, könnte die Dosierung in weiteren Studien erhöht werden. Die Daten zeigen, dass weder das Engraftment noch die Anzahl der Infektionen und Risiken durch die Gabe des radioaktiven CD20 Antikörpers beeinflusst werden. Eine höhere Dosierung könnte weitere Therapievorteile haben und das Ansprechen noch weiter verbessern. Neben den klassischen Möglichkeiten, ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan als Monotherapie ohne Stammzelltransplantation zu verabreichen und die Erweiterung von ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan in das Konditionierungsregime, würde eine Hochdosierungsgabe von ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan vielleicht die Prognose verbessern können. In den USA wurde diese Idee bereits in einer Studie angewandt. Winter et al. erhöhten die Standarddosis von ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan bis zu 17Gy und gaben dazu eine Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation. Dabei wurden 15Gy als maximal empfohlene Dosis ermittelt [129]. Auch eine andere Möglichkeit mit einer Hochdosisdosierung (0,8-1,2mCi/kg KG) und standard-dosierten Chemotherapie wurde bereits in den USA angewandt. Hier zeigten die Ergebnisse eine gute Verträglichkeit von ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan [23]. Devizzi et al. konnten eine geringe hämatologische Toxizität bei 30 Patienten mit rezidivierenden und erstdiagnostizierten hochmalignen NHL nachweisen. In dieser Pilotstudie wurde ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan in einer myeloablativen Dosierung (0,8mCi/kg KG bzw. 1,2mCi/kg KG) verabreicht, gefolgt von einer Tandem-Stammzelltransplantation. Jeweils 3 Zyklen standarddosierte Chemotherapie, ein Zyklus hochdosiertes Cyclophosphamid mit Rituximab und ein Zyklus hochdosiertes Cytarabin mit Rituximab wurde davor gegeben. Dabei konnte eine Ansprechrate von 83% und ein Gesamtüberleben von 87% erzielt werden [23]. Ob diese Möglichkeit ein besseres Ansprechen zeigen könnte, muss durch weitere Studien validiert werden.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse der Arbeit in der verwendeten Stichprobe eine unproblematische und tolerable Verträglichkeit des Radioimmuntherapeutikums ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan. Basierend auf dieser Studie und den bisher veröffentlichten Daten stellt sich die Möglichkeit Radioimmuntherapeutika in das myeloablative Regime vor einer autologen Stammzelltransplantation und in das nicht-myeloablative Regime vor einer allogenen Stammzelltransplantation zu ergänzen. ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan stellte eine

anwendbare Behandlungsoption dar. Es ist zu hoffen, dass das Outcome verbessert werden kann, ohne das Engraftment zu beeinflussen oder die Komplikationsraten signifikant zu erhöhen. Patienten mit einer refraktären, rezidivierenden und zytostatikaresistenten Erkrankung haben eine geringe Anzahl an therapeutischen Möglichkeiten. Diese neue Therapieoption könnte das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben verbessern.

Literaturverzeichnis

1. Ardeschna KM, Smith P, Norton A, Hancock BW, Hoskin PJ, MacLennan KA, Marcus RE, Jelliffe A, Vaughan G, Hudson, Linch DC. Long-term effect of a watch and wait policy versus immediate systemic treatment for asymptomatic advanced-stage non-Hodgkin lymphoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;9383:516–22.
2. Bernstein SH, Nademanee AP, Vose JM, Tricot G, Fay JW, Negrin RS, DiPersio J, Rondon G, Champlin R, Barnett MJ, Cornetta K, Herzig GP, Vaughan W, Geils G, Keating A, Messner H, Wolff SN, Miller KB, Linker C, Cairo M, Hellmann S, Ashby M, Stryker S, Nash RA. A multicenter study of platelet recovery and utilization in patients after myeloablative therapy and hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 1998;9:3509–17.
3. Bethge WA, Lange T, Meisner C, von Harsdorf S, Bornhaeuser M, Federmann B, Stadler M, Uharek L, Stelljes M, Knop S, Wulf G, Trenschele R, Vucinic V, Dittmann H, Faul C, Vogel W, Kanz L, Bunjes D. Radioimmunotherapy with yttrium-90-ibritumomab tiuxetan as part of a reduced-intensity conditioning regimen for allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with advanced non-Hodgkin lymphoma: results of a phase 2 study. *Blood* 2010;10:1795–802.
4. Bethge WA, von Harsdorf S, Bornhauser M, Federmann B, Stelljes M, Trenschele R, Baurmann H, Dittmann H, Faul C, Vogel W, Kanz L, Bunjes D. Dose-escalated radioimmunotherapy as part of reduced intensity conditioning for allogeneic transplantation in patients with advanced high-grade non-Hodgkin lymphoma. *Bone Marrow Transplant.* 2012;11:1397–402.
5. Bierman PJ, Vose JM, Anderson JR, Bishop MR, Kessinger A, Armitage JO. High-dose therapy with autologous hematopoietic rescue for follicular low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 1997;2:445–50.
6. Binet JL, Auquier A, Dighiero G, Chastang C, Piguët H, Goasguen J, Vaugier G, Potron G, Colona P, Oberling F, Thomas M, Tchernia G, Jacquillat C, Boivin P, Lesty C, Duault MT, Monconduit M, Belabbes S, Gremy F. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer* 1981;1:198–206.
7. Blay J, Gomez F, Sebban C, Bachelot T, Biron P, Guglielmi C, Hagenbeek A, Somers R, Chauvin F, Philip, T. The International Prognostic Index correlates to survival in patients with aggressive lymphoma in relapse: analysis of the PARMA trial. Parma Group. *Blood* 1998;10:3562–8.
8. Brice P, Simon D, Bouabdallah R, Bélanger C, Haïoun C, Thieblemont C, Tilly H, Harousseau JL, Doyen C, Martin C, Brousse N, Solal-Céligny PH. High-dose therapy with autologous stem-cell transplantation (ASCT) after first progression prolonged survival of follicular lymphoma patients included in the prospective GELF 86 protocol. *Ann. Oncol.* 2000;12:1585–90.
9. Brockmann H, Biersack HJ. Radioimmunotherapy with (90) Y-Ibritumomab tiuxetan. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2006;9:438–40.
10. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the committee on Hodgkin's disease staging classification. *Cancer Res.* 1971;11:1860–1.
11. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, Shipp MA, Fisher RI, Connors JM, Lister TA, Vose J, Grillo-López A, Hagenbeek A, Cabanillas F, Klippensten D, Hiddemann W, Castellino R, Harris NL, Armitage JO, Carter W, Hoppe R, Canellos GP. Report of an international

- workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. *J. Clin. Oncol.* 1999;4:1244.
12. Cheson BD. Radioimmunotherapy of non-Hodgkin lymphomas. *Blood* 2003;2:391–8.
 13. Chiorazzi N, Rai KR, Ferrarini M. Chronic lymphocytic leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2005;8:804–15.
 14. Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, Morel P, Van Den Neste E, Salles G, Gaulard P, Reyes F, Lederlin P, Gisselbrecht C. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 2002;4:235–42.
 15. Colombat P, Salles G, Brousse N, Eftekhari P, Soubeyran P, Delwail V, Deconinck E, Haïoun C, Foussard C, Sebban C, Stamatoullas A, Milpied N, Boué F, Taillan B, Lederlin P, Najman A, Thièblemont C, Montestruc F, Mathieu-Boué A, Benzohra A, Solal-Céligny P. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) as single first-line therapy for patients with follicular lymphoma with a low tumor burden: clinical and molecular evaluation. *Blood* 2001;1:101–6.
 16. Cutler C, Miklos D, Kim HT, Treister N, Woo SB, Bienfang D, Klickstein LB, Levin J, Miller K, Reynolds C, Macdonell R, Pasek M, Lee SJ, Ho V, Soiffer R, Antin JH, Ritz J, Alyea E. Rituximab for steroid-refractory chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2006;2:756–62.
 17. Czuczman MS, Emmanouilides C, Darif M, Witzig TE, Gordon LI, Revell S, Vo K, Molina A. Treatment-related myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukemia in patients treated with ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy. *J. Clin. Oncol.* 2007;27:4285–92.
 18. Czuczman MS, Grillo-López AJ, White CA, Saleh M, Gordon L, LoBuglio AF, Jonas C, Klippenstein D, Dallaire B, Varns C. Treatment of patients with low-grade B-cell lymphoma with the combination of chimeric anti-CD20 monoclonal antibody and CHOP chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* 1999;1:268–76.
 19. Czuczman MS, Weaver R, Alkuzweny B, Berlfein J, Grillo-López AJ. Prolonged clinical and molecular remission in patients with low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma treated with rituximab plus CHOP chemotherapy: 9-year follow-up. *J. Clin. Oncol.* 2004;23:4711–6.
 20. Decaudin D, Mounier N, Tilly H, Ribrag V, Ghesquières H, Bouabdallah K, Morschhauser F, Coiffier B, Le Gouill S, Bologna S, Delarue R, Huynh A, Bosly A, Brière J, Gisselbrecht C. (90)Y ibritumomab tiuxetan (Zevalin) combined with BEAM (Z-BEAM) conditioning regimen plus autologous stem cell transplantation in relapsed or refractory low-grade CD20-positive B-cell lymphoma. A GELA phase II prospective study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2011;2:212–8.
 21. Deconinck E, Foussard C, Milpied N, Bertrand P, Michenet P, Cornillet-LeFebvre P, Escoffre-Barbe M, Maisonneuve H, Delwail V, Gressin R, Legouffe E, Vilque JP, Desablens B, Jaubert J, Ramee JF, Jenabian A, Thyss A, Le Pourhiet-Le Mevel A, Travade P, Delepine R, Colombat P. High-dose therapy followed by autologous purged stem-cell transplantation and doxorubicin-based chemotherapy in patients with advanced follicular lymphoma: a randomized multicenter study by GOELAMS. *Blood* 2005;10:3817–23.
 22. Derenzini E, Musuraca G, Fanti S, Stefoni V, Tani M, Alinari L, Venturini F, Gandolfi L, Baccarani M, Zinzani PL. Pretransplantation positron emission tomography scan is the main predictor of autologous stem cell transplantation outcome in aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2008;9:2496–503.
 23. Devizzi L, Guidetti A, Tarella C, Magni M, Matteucci P, Seregini E, Chiesa C, Bombardieri E, Di Nicola M, Carlo-Stella C, Gianni AM. High-dose yttrium-90-ibritumomab tiuxetan with tandem stem-cell reinfusion: an outpatient preparative

- regimen for autologous hematopoietic cell transplantation. *J. Clin. Oncol.* 2008;32:5175–82.
24. Dhedin N, Giraudier S, Gaulard P, Esperou H, Ifrah N, Michallet M, Milpied N, Rio B, Cahn JY, Molina L, Laporte JL, Guilhot F, Kuentz M. Allogeneic bone marrow transplantation in aggressive non-Hodgkin's lymphoma (excluding Burkitt and lymphoblastic lymphoma): a series of 73 patients from the SFGM database. *Soci t Française de Greffe de Moelle. Br. J. Haematol.* 1999;1:154–61.
 25. Dreyling M, Lenz G, Hoster E, van Hoof A, Gisselbrecht C, Schmits R, Metzner B, Truemper L, Reiser M, Steinhauer H, Boiron JM, Boogaerts MA, Aldaoud A, Silingardi V, Kluin-Nelemans HC, Hasford J, Parwaresch R, Unterhalt M, Hiddemann W. Early consolidation by myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission significantly prolongs progression-free survival in mantle-cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the European MCL Network. *Blood* 2005;7:2677–84.
 26. Emmanouilides C, Witzig TE, Wiseman GA, Gordon LI, Wang H, Schilder R, Saville MW, Flinn I, Molina A. Safety and efficacy of yttrium-90 ibritumomab tiuxetan in older patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Biother. Radiopharm.* 2007;5:684–91.
 27. Feuring-Buske M, Kneba M, Unterhalt M, Engert A, Gramatzki M, Hiller E, Trümper L, Brugger W, Ostermann H, Atzpodien J, Hallek M, Aulitzky E, Hiddemann W. IDEC-C2B8 (Rituximab) anti-CD20 antibody treatment in relapsed advanced-stage follicular lymphomas: results of a phase-II study of the german low-grade lymphoma study group. *Ann. Hematol.* 2000;9:493–500.
 28. Fietz T, Uharek L, Gentilini C, Muessig A, Rieger K, Marinets O, Sandrock D, Munz DL, Glass B, Thiel E, Blau IW. Allogeneic hematopoietic cell transplantation following conditioning with 90Y-ibritumomab-tiuxetan. *Leuk. Lymphoma* 2006;1:59–63.
 29. Finke J. Non-Hodgkin-Lymphome. In: Berger DP, Engelhardt R, Mertelsmann R. (Hrsg.). *Das Rote Buch. Hämatologie und Internistische Onkologie.* 3.ed. 2002:514–25.
 30. Geisler CH, Kolstad A, Laurell A, Jerkeman M, R ty R, Andersen NS, Pedersen LB, Eriksson M, Nordström M, Kimby E, Bentzen H, Kuittinen O, Lauritzsen, Grete F, Nilsson-Ehle H, Ralfkiaer E, Ehinger M, Sundström C, Delabie J, Karjalainen-Lindsberg ML, Brown P, Elonen E. Nordic MCL2 trial update: six-year follow-up after intensive immunochemotherapy for untreated mantle cell lymphoma followed by BEAM or BEAC + autologous stem-cell support: still very long survival but late relapses do occur. *Br. J. Haematol.* 2012;3:355–62.
 31. Gianni AM, Berinstein NL, Evans PAS, López-Guillermo A, Solano C. Stem-cell transplantation in non-Hodgkin's lymphoma: improving outcome. *Anticancer Drugs* 2002:35–42.
 32. Giralt S, Thall PF, Khouri I, Wang X, Braunschweig I, Ippolitti C, Claxton D, Donato M, Bruton J, Cohen A, Davis M, Andersson BS, Anderlini P, Gajewski J, Kornblau S, Andreeff M, Przepiorka D, Ueno NT, Molldrem J, Champlin R. Melphalan and purine analog-containing preparative regimens: reduced-intensity conditioning for patients with hematologic malignancies undergoing allogeneic progenitor cell transplantation. *Blood* 2001;3:631–7.
 33. Gisselbrecht C, Bethge W, Duarte RF, Gianni AM, Glass B, Haioun C, Martinelli G, Nagler A, Pettengell R, Sureda A, Tilly H, Wilson K. Current status and future perspectives for yttrium-90 ((90)Y)-ibritumomab tiuxetan in stem cell transplantation for non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant.* 2007;11:1007–17.
 34. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Singh Gill D, Linch DC, Trneny M, Bosly A, Ketterer N, Shpilberg O, Hagberg H, Ma D, Bri re J, Moskowitz CH, Schmitz N. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J. Clin. Oncol.* 2010;27:4184–90.

35. Glucksberg H, Storb R, Fefer A, Buckner CD, Neiman PE, Clift RA, Lerner KG, Thomas ED. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. *Transplantation* 1974;4:295-304
36. Gopal AK, Guthrie KA, Rajendran J, Pagel JM, Oliveira G, Maloney DG, Matesan MC, Storb RF, Press OW. ⁹⁰Y-Ibritumomab tiuxetan, fludarabine, and TBI-based nonmyeloablative allogeneic transplantation conditioning for patients with persistent high-risk B-cell lymphoma. *Blood* 2011;4:1132-9.
37. Guglielmi C, Gomez F, Philip T, Hagenbeek A, Martelli M, Sebban C, Milpied N, Bron D, Cahn JY, Somers R, Sonneveld P, Gisselbrecht C, Van Der Lelie H, Chauvin F. Time to relapse has prognostic value in patients with aggressive lymphoma enrolled onto the Parma trial. *J. Clin. Oncol.* 1998;10:3264-9.
38. Hagenbeek A, Gadeberg O, Johnson P, Pedersen LM, Walewski J, Hellmann A, Link BK, Robak T, Wojtukiewicz M, Pfreundschuh M, Kneba M, Engert A, Sonneveld P, Flensburg M, Petersen J, Losic N, Radford J. First clinical use of ofatumumab, a novel fully human anti-CD20 monoclonal antibody in relapsed or refractory follicular lymphoma: results of a phase 1/2 trial. *Blood* 2008;12:5486-95.
39. Hagenbeek A, Lewington V. Report of a European consensus workshop to develop recommendations for the optimal use of (90)Y-ibritumomab tiuxetan (Zevalin) in lymphoma. *Ann. Oncol.* 2005;5:786-92.
40. Hainsworth JD, Burris HA, Morrissey LH, Litchy S, Scullin DC, Bearden JD, Richards P, Greco FA. Rituximab monoclonal antibody as initial systemic therapy for patients with low-grade non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2000;10:3052-6.
41. Hainsworth JD, Spigel DR, Markus TM, Shipley D, Thompson D, Rotman R, Dannaher C, Greco FA. Rituximab plus short-duration chemotherapy followed by Yttrium-90 Ibritumomab tiuxetan as first-line treatment for patients with follicular non-Hodgkin lymphoma: a phase II trial of the Sarah Cannon Oncology Research Consortium. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2009;3:223-8.
42. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, Fink AM, Busch R, Mayer J, Hensel M, Hopfinger G, Hess G, Grünhagen Uv, Bergmann M, Catalano J, Zinzani PL, Caligaris-Cappio F, Seymour JF, Berrebi A, Jäger U, Cazin B, Trneny M, Westermann A, Wendtner CM, Eichhorst BF, Staib P, Bühler A, Winkler D, Zenz T, Böttcher S, Ritgen M, Mendila M, Kneba M, Döhner H, Stilgenbauer S. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2010;9747:1164-74.
43. Hamadani M, Benson DM, Hofmeister CC, Elder P, Blum W, Porcu P, Garzon R, Blum KA, Lin TS, Marcucci G, Devine SM. Allogeneic stem cell transplantation for patients with relapsed chemorefractory aggressive non-Hodgkin lymphomas. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2009;5:547-53.
44. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J, Lister TA, Bloomfield CD. The World Health Organization classification of hematological malignancies report of the Clinical Advisory Committee Meeting, Airlie House, Virginia, November 1997. *Mod. Pathol.* 2000;2:193-207.
45. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J, Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds Meeting TA, Bloomfield CD. The World Health Organization classification of neoplastic diseases of the haematopoietic and lymphoid tissues: Report of the Clinical Advisory Committee Meeting, Airlie House, Virginia, November 1997. *Histopathology* 2000;1:69-86.
46. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JK, Cleary ML, Delsol G, Wolf-Peeters Cd, Falini B, Gatter KC. A revised European-American classification of lymphoid

- neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994;5:1361–92.
47. Hernandez MC, Knox SJ. Radiobiology of radioimmunotherapy: targeting CD20 B-cell antigen in non-Hodgkin's lymphoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2004;5:1274–87.
 48. Hiddemann W, Unterhalt M, Buske C, Sack H. Treatment of follicular follicle centre lymphomas: current status and future perspectives. *J Intern Med Suppl* 1997;55–62.
 49. Hohloch K, Zinzani PL, Linkesch W, Jurczak W, Deptala A, Lorsbach M, Windemuth-Kiesselbach C, Wulf GG, Trümper LH. Radioimmunotherapy with 90 Y-ibritumomab tiuxetan is a safe and efficient treatment for patients with B-cell lymphoma relapsed after auto-SCT: an analysis of the international RIT-Network. *Bone Marrow Transplant.* 2011;46:901–3.
 50. Horning SJ, Negrin RS, Chao JC, Long GD, Hoppe RT, Blume KG. Fractionated total-body irradiation, etoposide, and cyclophosphamide plus autografting in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 1994;12:2552–8.
 51. Horning SJ, Younes A, Jain V, Kroll S, Lucas J, Podoloff D, Goris M. Efficacy and safety of tositumomab and iodine-131 tositumomab (Bexxar) in B-cell lymphoma, progressive after rituximab. *J. Clin. Oncol.* 2005;4:712–9.
 52. Hosing C, Saliba RM, McLaughlin P, Andersson B, Rodriguez MA, Fayad L, Cabanillas F, Champlin RE, Khouri IF. Long-term results favor allogeneic over autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with refractory or recurrent indolent non-Hodgkin's lymphoma. *Ann. Oncol.* 2003;5:737–44.
 53. Hüttmann A, Müller S, Jöckel KH, Dührsen U. Pitfalls of interim positron emission tomography scanning in diffuse large B-cell lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2010;27:488–9.
 54. Jacobs SA, Swerdlow SH, Kant J, Foon KA, Jankowitz R, Land SR, DeMonaco N, Joyce J, Osborn JL, Evans TL, Schaefer PM, Luong TM. Phase II trial of short-course CHOP-R followed by 90Y-ibritumomab tiuxetan and extended rituximab in previously untreated follicular lymphoma. *Clin. Cancer Res.* 2008;21:7088–94.
 55. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Isaacson PG. Classification of lymphoid neoplasms: the microscope as a tool for disease discovery. *Blood* 2008;12:4384–99.
 56. Jantunen E, Kuittinen T, Nousiainen T. BEAC or BEAM for high-dose therapy in patients with non-Hodgkin's lymphoma? A single centre analysis on toxicity and efficacy. *Leuk. Lymphoma* 2003;7:1151–8.
 57. Jo JC, Yoon DH, Kim S, Park JS, Park C-S, Huh J, Lee SW, Ryu JS, Suh C. Yttrium-90 ibritumomab tiuxetan plus busulfan, cyclophosphamide, and etoposide (BuCyE) versus BuCyE alone as a conditioning regimen for non-Hodgkin lymphoma. *Korean J Hematol* 2012;2:119–25.
 58. Jones RJ, Ambinder RF, Piantadosi S, Santos GW. Evidence of a graft-versus-lymphoma effect associated with allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 1991;3:649–53.
 59. Kaminski MS, Zelenetz AD, Press OW, Saleh M, Leonard J, Fehrenbacher L, Lister TA, Stagg RJ, Tidmarsh GF, Kroll S, Wahl RL, Knox SJ, Vose JM. Pivotal study of iodine I 131 tositumomab for chemotherapy-refractory low-grade or transformed low-grade B-cell non-Hodgkin's lymphomas. *J. Clin. Oncol.* 2001;19:3918–28.
 60. Kauffmann GW, Moser E, Sauer R. *Radiologie. Kapitel 4: Strahlenpathologie.* 2nd ed. München. Urban & Fischer 2006:65-94.
 61. Khouri IF, Keating M, Körbling M, Przepiorka D, Anderlini P, O'Brien S, Giralt S, Ippoliti C, Wolff B, Gajewski J, Donato M, Claxton D, Ueno N, Andersson B, Gee A, Champlin R. Transplant-lite: induction of graft-versus-malignancy using fludarabine-based nonablative chemotherapy and allogeneic blood progenitor-cell transplantation as treatment for lymphoid malignancies. *J. Clin. Oncol.* 1998;8:2817–24.
 62. Khouri IF, McLaughlin P, Saliba RM, Hosing C, Korbling M, Lee MS, Medeiros LJ, Fayad L, Samaniego F, Alousi A, Anderlini P, Couriel D, de Lima M, Giralt S, Neelapu

- SS, Ueno NT, Samuels BI, Hagemester F, Kwak LW, Champlin RE. Eight-year experience with allogeneic stem cell transplantation for relapsed follicular lymphoma after nonmyeloablative conditioning with fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab. *Blood* 2008;12:5530–6.
63. Khouri IF, Saliba RM, Erwin WD, Samuels BI, Korbling M, Medeiros LJ, Valverde R, Alousi AM, Anderlini P, Bashir Q, Ciurea S, Gulbis AM, de Lima M, Hosing C, Kebriaei P, Papat UR, Fowler N, Neelapu SS, Samaniego F, Champlin RE, Macapinlac HA. Nonmyeloablative allogeneic transplantation with or without 90yttrium ibritumomab tiuxetan is potentially curative for relapsed follicular lymphoma: 12-year results. *Blood* 2012;26:6373–8.
 64. Kim JE, Lee DH, Yoo C, Kim S, Kim SW, Lee JS, Park CJ, Huh J, Suh C. BEAM or BuCyE high-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in non-Hodgkin's lymphoma patients: a single center comparative analysis of efficacy and toxicity. *Leuk. Res.* 2011;2:183–7.
 65. Knox SJ, Goris ML, Trisler K, Negrin R, Davis T, Liles TM, Grillo-López A, Chinn P, Varns C, Ning SC, Fowler S, Deb N, Becker M, Marquez C, Levy R. Yttrium-90-labeled anti-CD20 monoclonal antibody therapy of recurrent B-cell lymphoma. *Clin. Cancer Res.* 1996;3:457–70.
 66. Koehler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* 1975;5517:495–7.
 67. Kokhaei P, Palma M, Mellstedt H, Choudhury A. Biology and treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Ann. Oncol.* 2005:113–23.
 68. Krebs in Deutschland 2009/2010. Robert Koch-Institut (Hrsg.) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). 9ed.2013:16
 69. Krishnan A, Bhatia S, Slovak ML, Arber DA, Niland JC, Nademanee A, Fung H, Bhatia R, Kashyap A, Molina A, O'Donnell MR, Parker PA, Sniecinski I, Snyder DS, Spielberger R, Stein A, Forman SJ. Predictors of therapy-related leukemia and myelodysplasia following autologous transplantation for lymphoma: an assessment of risk factors. *Blood* 2000;5:1588–93.
 70. Krishnan A, Nademanee A, Fung HC, Raubitschek AA, Molina A, Yamauchi D, Rodriguez R, Spielberger RT, Falk P, Palmer JM, Forman SJ. Phase II trial of a transplantation regimen of yttrium-90 ibritumomab tiuxetan and high-dose chemotherapy in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2008;1:90–5.
 71. Krishnan A, Palmer JM, Tsai NC, Simpson JR, Nademanee A, Raubitschek A, Thomas SH, Forman SJ. Matched-cohort analysis of autologous hematopoietic cell transplantation with radioimmunotherapy versus total body irradiation-based conditioning for poor-risk diffuse large cell lymphoma. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2012;3:441–50.
 72. Kusumi E, Kami M, Kanda Y, Murashige N, Kishi Y, Suzuki R, Takeuchi K, Tanimoto TE, Mori T, Muta K, Tamaki T, Tanaka Y, Ogawa H, Yamane T, Taniguchi S, Takaue Y. Reduced-intensity hematopoietic stem-cell transplantation for malignant lymphoma: a retrospective survey of 112 adult patients in Japan. *Bone Marrow Transplant.* 2005;3:205–13.
 73. Lenz G, Dreyling M, Schiegnitz E, Forstpointner R, Wandt H, Freund M, Hess G, Truemper L, Diehl V, Kropff M, Kneba M, Schmitz N, Metzner B, Pfirrmann M, Unterhalt M, Hiddemann W. Myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission prolongs progression-free survival in follicular lymphoma: results of a prospective, randomized trial of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2004;9:2667–74.
 74. Liu SY, Eary JF, Petersdorf SH, Martin PJ, Maloney DG, Appelbaum FR, Matthews DC, Bush SA, Durack LD, Fisher DR, Gooley TA, Bernstein ID, Press OW. Follow-up of

- relapsed B-cell lymphoma patients treated with iodine-131-labeled anti-CD20 antibody and autologous stem-cell rescue. *J. Clin. Oncol.* 1998;10:3270–8.
75. Maloney DG, Grillo-López AJ, Bodkin DJ, White CA, Liles TM, Royston I, Varns C, Rosenberg J, Levy R. IDEC-C2B8: results of a phase I multiple-dose trial in patients with relapsed non-hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 1997;10:3266–74.
 76. Maris MB, Sandmaier BM, Storer BE, Chauncey T, Stuart MJ, Maziarz RT, Agura E, Langston AA, Pulsipher M, Storb R, Maloney DG. Allogeneic hematopoietic cell transplantation after fludarabine and 2 Gy total body irradiation for relapsed and refractory mantle cell lymphoma. *Blood* 2004;12:3535–42.
 77. Marr KA, Carter RA, Boeckh M, Martin P, Corey L. Invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients: changes in epidemiology and risk factors. *Blood* 2002;13:4358–66.
 78. Meusers P, Dreyling M, Brittinger G, Engelhard M. Mantelzell-Lymphom (zentrozytisches Lymphom). In: Schmoll HJ, Höffken K, Possinger K. (Hrsg.) *Kompendium Internistische Onkologie*. 2ed. 1997:2953–86.
 79. Mielcarek M, Martin PJ, Leisenring W, Flowers MED, Maloney DG, Sandmaier BM, Maris MB, Storb R. Graft-versus-host disease after nonmyeloablative versus conventional hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2003;2:756–62.
 80. Mills W, Chopra R, McMillan A, Pearce R, Linch DC, Goldstone AH. BEAM chemotherapy and autologous bone marrow transplantation for patients with relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 1995;3:588–95.
 81. Morris E, Thomson K, Craddock C, Mahendra P, Milligan D, Cook G, Smith GM, Parker A, Schey S, Chopra R, Hatton C, Tighe J, Hunter A, Peggs K, Linch D, Goldstone A, Mackinnon S. Outcomes after alemtuzumab-containing reduced-intensity allogeneic transplantation regimen for relapsed and refractory non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2004;13:3865–71.
 82. Morschhauser F, Illidge T, Huglo D, Martinelli G, Paganelli G, Zinzani PL, Rule S, Liberati AM, Milpied N, Hess G, Stein H, Kalmus J, Marcus R. Efficacy and safety of yttrium-90 ibritumomab tiuxetan in patients with relapsed or refractory diffuse large b-cell lymphoma not appropriate for autologous stem-cell transplantation. *Blood* 2007;1:54–8.
 83. Morschhauser F, Radford J, van Hoof A, Vitolo U, Soubeyran P, Tilly H, Huijgens PC, Kolstad A, d'Amore F, Gonzalez Diaz M, Petrini M, Sebban C, Zinzani, PL, van Oers MH, van Putten W, Bischof-Delaloye A, Rohatiner A, Salles G, Kuhlmann J, Hagenbeek A. Phase III trial of consolidation therapy with yttrium-90-ibritumomab tiuxetan compared with no additional therapy after first remission in advanced follicular lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2008;32:5156–64.
 84. Nademanee A, Forman S, Molina A, Fung H, Smith D, Dagens A, Kwok C, Yamauchi D, Anderson AL, Falk P, Krishnan A, Kirschbaum M, Kogut N, Nakamura R, O'donnell M, Parker P, Popplewell L, Pullarkat V, Rodriguez R, Sahebi F, Smith E, Snyder D, Stein A, Spielberger R, Zain J, White C, Raubitschek A. A phase 1/2 trial of high-dose yttrium-90-ibritumomab tiuxetan in combination with high-dose etoposide and cyclophosphamide followed by autologous stem cell transplantation in patients with poor-risk or relapsed non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2005;8:2896–902.
 85. Nademanee A, Molina A, Dagens A, Snyder DS, O'Donnell MR, Parker P, Stein A, Smith E, Planas I, Kashyap A, Spielberger R, Fung H, Krishnan A, Bhatia R, Wong KK, Somlo G, Margolin K, Chow W, Sniecinski I, Vora N, Slovak M, Niland JC, Forman SJ. Autologous stem-cell transplantation for poor-risk and relapsed intermediate- and high-grade non-hodgkin's lymphoma. *Clin Lymphoma* 2000;1:46–54.

86. Nadler LM, Ritz J, Hardy R, Pesando JM, Schlossman SF, Stashenko P. A unique cell surface antigen identifying lymphoid malignancies of b cell origin. *J. Clin. Invest.* 1981;1:134–40.
87. Oliansky DM, Gordon LI, King J, Laport G, Leonard JP, McLaughlin P, Soiffer RJ, van Besien KW, Werner M, Jones RB, McCarthy PL, Hahn T. The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of follicular lymphoma: an evidence-based review. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2010;4:443–68.
88. Owen CJ, Stewart DA. Obinutuzumab for B-cell malignancies. *Expert Opin Biol Ther* 2014;8:1197–205.
89. Pavletic ZS, Arrowsmith ER, Bierman PJ, Goodman SA, Vose JM, Tarantolo SR, Stein RS, Bociek G, Greer JP, Wu CD, Kollath JP, Weisenburger DD, Kessinger A, Wolff SN, Armitage JO, Bishop MR. Outcome of allogeneic stem cell transplantation for B cell chronic lymphocytic leukemia. *Bone Marrow Transplant.* 2000;7:717–22.
90. Peniket AJ, Ruiz de Elvira MC, Taghipour G, Cordonnier C, Gluckman E, Witte Td, Santini G, Blaise D, Greinix H, Ferrant A, Cornelissen J, Schmitz N, Goldstone AH. An EBMT registry matched study of allogeneic stem cell transplants for lymphoma: allogeneic transplantation is associated with a lower relapse rate but a higher procedure-related mortality rate than autologous transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2003;8:667–78.
91. Pfreundschuh M, Trümper L, Osterborg A, Pettengell R, Trneny M, Imrie K, Ma D, Gill D, Walewski J, Zinzani PL, Stahel R, Kvaloy S, Shpilberg O, Jaeger U, Hansen M, Lehtinen T, López-Guillermo A, Corrado C, Scheliga A, Milpied N, Mendila M, Rashford M, Kuhnt E, Loeffler M. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol.* 2006;5:379–91.
92. Philip T, Armitage JO, Spitzer G, Chauvin F, Jagannath S, Cahn JY, Colombat P, Goldstone AH, Gorin NC, Flesh M. High-dose therapy and autologous bone marrow transplantation after failure of conventional chemotherapy in adults with intermediate-grade or high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 1987;24:1493–8.
93. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, Somers R, Van der Lelie H, Bron D, Sonneveld P, Gisselbrecht C, Cahn JY, Harousseau JL. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 1995;23:1540–5.
94. Philip T, Hartmann O, Biron P, Cahn JY, Pein F, Bordigoni P, Souillet G, Gartner M, Lasset C, Chauvin F. High-dose therapy and autologous bone marrow transplantation in partial remission after first-line induction therapy for diffuse non-hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 1988;7:1118–24.
95. Piñana JL, Martino R, Gayoso J, Sureda A, de la Serna J, Díez-Martín JL, Vazquez L, Arranz R, Tomás JF, Sampol A, Solano C, Delgado J, Sierra J, Caballero D. Reduced intensity conditioning HLA identical sibling donor allogeneic stem cell transplantation for patients with follicular lymphoma: long-term follow-up from two prospective multicenter trials. *Haematologica* 2010;7:1176–82.
96. Press OW, Appelbaum F, Ledbetter JA, Martin PJ, Zarling J, Kidd P, Thomas ED. Monoclonal antibody 1F5 (anti-CD20) serotherapy of human b cell lymphomas. *Blood* 1987;2:584–91.
97. Press OW, Eary JF, Appelbaum FR, Martin PJ, Badger CC, Nelp WB, Glenn S, Butchko G, Fisher D, Porter B. Radiolabeled-antibody therapy of B-cell lymphoma with autologous bone marrow support. *N. Engl. J. Med.* 1993;17:1219–24.
98. Press OW, Eary JF, Gooley T, Gopal AK, Liu S, Rajendran JG, Maloney DG, Petersdorf S, Bush SA, Durack LD, Martin PJ, Fisher DR, Wood B, Borrow JW, Porter B, Smith

- JP, Matthews DC, Appelbaum FR, Bernstein ID. A phase I/II trial of iodine-131-tositumomab (anti-CD20), etoposide, cyclophosphamide, and autologous stem cell transplantation for relapsed B-cell lymphomas. *Blood* 2000;9:2934–42.
99. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN, Pasternack BS. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1975;2:219–34.
 100. Rezvani AR, Storer B, Maris M, Sorrow ML, Agura E, Maziarz RT, Wade JC, Chauncey T, Forman SJ, Lange T, Shizuru J, Langston A, Pulsipher MA, Sandmaier BM, Storb R, Maloney DG. Nonmyeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation in relapsed, refractory, and transformed indolent non-Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2008;2:211–7.
 101. Richards S, Clarke M, Wheatley K, Peto R. Chemotherapeutic options in chronic lymphocytic leukemia: a meta-analysis of the randomized trials. *J. Natl. Cancer Inst.* 1999;10:861–8.
 102. Robinson SP, Sureda A, Canals C, Russell N, Caballero D, Bacigalupo A, Iriando A, Cook G, Pettitt A, Socie G, Bonifazi F, Bosi A, Michallet M, Liakopoulou E, Maertens J, Passweg J, Clarke F, Martino R, Schmitz N. Reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for Hodgkin's lymphoma: identification of prognostic factors predicting outcome. *Haematologica* 2009;2:230–8.
 103. Sandmaier BM, McSweeney P, Yu C, Storb R. Nonmyeloablative transplants: preclinical and clinical results. *Semin. Oncol.* 2000:78–81.
 104. Seshadri T, Pintilie M, Kuruvilla J, Keating A, Tsang R, Zadeh S, Crump M. Incidence and risk factors for second cancers after autologous hematopoietic cell transplantation for aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Leuk. Lymphoma* 2009;3:380–6.
 105. Shea T, Johnson J, Westervelt P, Farag S, McCarty J, Bashey A, Isola L, Baxter-Lowe LA, Kelly M, Owzar K, Linker C. Reduced-intensity allogeneic transplantation provides high event-free and overall survival in patients with advanced indolent B cell malignancies: CALGB 109901. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2011;9:1395–403.
 106. Shimoni A, Avivi I, Rowe JM, Yeshurun M, Levi I, Or R, Patachenko P, Avigdor A, Zwas T, Nagler A. A randomized study comparing yttrium-90 ibritumomab tiuxetan (Zevalin) and high-dose BEAM chemotherapy versus BEAM alone as the conditioning regimen before autologous stem cell transplantation in patients with aggressive lymphoma. *Cancer* 2012;19:4706–14.
 107. Shimoni A, Hardan I, Avigdor A, Yeshurun M, Raanani P, Ben-Bassat I, Nagler A. Rituximab reduces relapse risk after allogeneic and autologous stem cell transplantation in patients with high-risk aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Br. J. Haematol.* 2003;3:457–64.
 108. Shimoni A, Zwas ST, Oksman Y, Hardan I, Shem-Tov N, Yerushalmi R, Avigdor A, Ben-Bassat I, Nagler A. Yttrium-90-ibritumomab tiuxetan (Zevalin) combined with high-dose BEAM chemotherapy and autologous stem cell transplantation for chemo-refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Exp. Hematol.* 2007;4:534–40.
 109. Sorrow ML, Storer BE, Sandmaier BM, Maris M, Shizuru J, Maziarz R, Agura E, Chauncey TR, Pulsipher MA, McSweeney PA, Wade JC, Bruno B, Langston A, Radich J, Niederwieser D, Blume KG, Storb R, Maloney DG. Five-year follow-up of patients with advanced chronic lymphocytic leukemia treated with allogeneic hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative conditioning. *J. Clin. Oncol.* 2008;30:4912–20.
 110. Stansfeld AG, Diebold J, Noel H, Kapanci Y, Rilke F, Kelényi G, Sundstrom C, Lennert K, van Unnik JA, Mioduszevska O. Updated Kiel classification for lymphomas. *Lancet* 1988;8580:292–3.
 111. Stashenko P, Nadler LM, Hardy R, Schlossman SF. Characterization of a human b lymphocyte-specific antigen. *J. Immunol.* 1980;4:1678–85.

112. Steinbeck G, Paumgartner G, Brandt T, Gölke B, Greten N, Hiddemann W, Lode H, Mann K, Riess H, Risler T, Schattenkirchner M, Seeger W, Wehling M. Therapie innerer Krankheiten. 11th ed. Berlin. Springer 2005:1133-1147.
113. Tedder TF, Engel P. CD20: a regulator of cell-cycle progression of b lymphocytes. *Immunol. Today* 1994;9:450-4.
114. Trümper L, Engelhard M, Schmitz, N. Nodale aggressive Non-Hodgkin Lymphome. In: Schmoll HJ, Höffken K, Possinger K. (Hrsg.) Kompendium Internistische Onkologie. 4.ed. 1997:2987-3047.
115. Van Besien K, Sobocinski KA, Rowlings PA, Murphy SC, Armitage JO, Bishop MR, Chaekal OK, Gale RP, Klein JP, Lazarus HM, McCarthy PL, Raemaekers JM, Reiffers J, Phillips GL, Schattenberg AV, Verdonck LF, Vose JM, Horowitz MM. Allogeneic bone marrow transplantation for low-grade lymphoma. *Blood* 1998;5:1832-6.
116. Verdonck LF, Dekker AW, Lokhorst HM, Petersen EJ, Nieuwenhuis HK. Allogeneic versus autologous bone marrow transplantation for refractory and recurrent low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1997;10:4201-5.
117. Vose JM, Bierman PJ, Enke C, Hankins J, Bociek G, Lynch JC, Armitage JO. Phase I trial of iodine-131 tositumomab with high-dose chemotherapy and autologous stem-cell transplantation for relapsed non-Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2005;3:461-7.
118. Vose JM, Bierman PJ, Loberiza FR, Bociek RG, Matso D, Armitage JO. Phase I trial of (90)Y-ibritumomab tiuxetan in patients with relapsed B-cell non-Hodgkin's lymphoma following high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation. *Leuk. Lymphoma* 2007;4:683-90.
119. Vose JM, Carter S, Burns LJ, Ayala E, Press OW, Moskowitz CH, Stadtmauer EA, Mineshi S, Ambinder R, Fenske T, Horowitz M, Fisher R, Tomblyn M. Phase III randomized study of rituximab/carmustine, etoposide, cytarabine, and melphalan (BEAM) compared with iodine-131 tositumomab/BEAM with autologous hematopoietic cell transplantation for relapsed diffuse large B-cell lymphoma: results from the BMT CTN 0401 trial. *J. Clin. Oncol.* 2013;13:1662-8.
120. Vose JM, Wahl RL, Saleh M, Rohatiner AZ, Knox SJ, Radford JA, Zelenetz AD, Tidmarsh GF, Stagg RJ, Kaminski MS. Multicenter phase II study of iodine-131 tositumomab for chemotherapy-relapsed/refractory low-grade and transformed low-grade B-cell non-Hodgkin's lymphomas. *J. Clin. Oncol.* 2000;6:1316-23.
121. Vose JM, Zhang MJ, Rowlings PA, Lazarus HM, Bolwell BJ, Freytes CO, Pavlovsky S, Keating A, Yanes B, van Besien K, Armitage JO, Horowitz MM. Autologous transplantation for diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma in patients never achieving remission: a report from the autologous blood and marrow transplant registry. *J. Clin. Oncol.* 2001;2:406-13.
122. Vriesendorp HM, Herpst JM, Germack MA, Klein JL, Leichner PK, Loudenslager DM, Order SE. Phase I-II studies of yttrium-labeled antiferritin treatment for end-stage Hodgkin's disease, including Radiation Therapy Oncology Group 87-01. *J. Clin. Oncol.* 1991;6:918-28.
123. Wagner HN, Wiseman GA, Marcus CS, Nabi HA, Nagle CE, Fink-Bennett DM, Lamonica DM, Conti PS. Administration guidelines for radioimmunotherapy of non-Hodgkin's lymphoma with (90)Y-labeled anti-CD20 monoclonal antibody. *J. Nucl. Med.* 2002;2:267-72.
124. Wang M, Oki Y, Pro B, Romaguera JE, Rodriguez MA, Samaniego F, McLaughlin P, Hagemester F, Neelapu S, Copeland A, Samuels BI, Loyer EM, Ji Y, Younes A. Phase II study of yttrium-90-ibritumomab tiuxetan in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2009;31:5213-8.
125. Weaver CH, 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;10:3961–9.
126. Weaver CH, Petersen FB, Appelbaum FR, Bensinger WI, Press O, Martin P, Sandmaier B, Deeg HJ, Hansen JA, Brunvand M. High-dose fractionated total-body irradiation, etoposide, and cyclophosphamide followed by autologous stem-cell support in patients with malignant lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 1994;12:2559–66.
 127. Weiden PL, Flournoy N, Thomas ED, Prentice R, Fefer A, Buckner CD, Storb R. Antileukemic effect of graft-versus-host disease in human recipients of allogeneic-marrow grafts. *N. Engl. J. Med.* 1979;19:1068–73.
 128. Weigert O, Illidge T, Hiddemann W, Dreyling M. Recommendations for the use of yttrium-90 ibritumomab tiuxetan in malignant lymphoma. *Cancer* 2006;4:686–95.
 129. Winter JN, Inwards DJ, Spies S, Wiseman G, Patton D, Erwin W, Rademaker AW, Weitner BB, Williams SF, Tallman MS, Micallef I, Mehta J, Singhal S, Evens AM, Zimmer M, Molina A, White CA, Gordon LI. Yttrium-90 ibritumomab tiuxetan doses calculated to deliver up to 15 Gy to critical organs may be safely combined with high-dose BEAM and autologous transplantation in relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2009;10:1653–9.
 130. Winter JN. Combining yttrium 90-labeled ibritumomab tiuxetan with high-dose chemotherapy and stem cell support in patients with relapsed non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Lymphoma* 2004;22–6.
 131. Wiseman GA, Witzig TE. Yttrium-90 (90Y) ibritumomab tiuxetan (Zevalin) induces long-term durable responses in patients with relapsed or refractory B-Cell non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Biother. Radiopharm.* 2005;2:185–8.
 132. Witzig TE, Flinn IW, Gordon LI, Emmanouilides C, Czuczman MS, Saleh MN, Cripe L, Wiseman G, Olejnik T, Multani PS, White CA. Treatment with ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy in patients with rituximab-refractory follicular non-Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2002;15:3262–9.
 133. Witzig TE, Gordon LI, Cabanillas F, Czuczman MS, Emmanouilides C, Joyce R, Pohlman BL, Bartlett NL, Wiseman GA, Padre N, Grillo-López AJ, Multani P, White CA. Randomized controlled trial of yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2002;10:2453–63.
 134. Witzig TE, Molina A, Gordon LI, Emmanouilides C, Schilder RJ, Flinn IW, Darif M, Macklis R, Vo K, Wiseman GA. Long-term responses in patients with recurring or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma treated with yttrium 90 ibritumomab tiuxetan. *Cancer* 2007;9:1804–10.
 135. Witzig TE, White CA, Gordon LI, Wiseman GA, Emmanouilides C, Murray JL, Lister J, Multani PS. Safety of yttrium-90 ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy for relapsed low-grade, follicular, or transformed non-Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2003;7:1263–70.
 136. Witzig TE, White CA, Wiseman GA, Gordon LI, Emmanouilides C, Raubitschek A, Janakiraman N, Gutheil J, Schilder RJ, Spies S, Silverman DH, Parker E, Grillo-López AJ. Phase I/II trial of IDEC-Y2B8 radioimmunotherapy for treatment of relapsed or refractory CD20(+) B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 1999;12:3793–803.
 137. Witzig TE. The use of ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy for patients with relapsed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Semin. Oncol.* 2000;6 Suppl 12:74–8.
 138. Zinzani PL, Tani M, Pulsoni A, Gobbi M, Perotti A, de Luca S, Fabbri A, Zaccaria A, Voso MT, Fattori P, Guardigni L, Ronconi S, Cabras MG, Rigacci L, de Renzo A, Marchi E, Stefoni V, Fina M, Pellegrini C, Musuraca G, Derenzini E, Pileri S, Fanti S, Piccaluga PP, Baccarani M. Fludarabine and mitoxantrone followed by yttrium-90

ibritumomab tiuxetan in previously untreated patients with follicular non-Hodgkin lymphoma trial: a phase II non-randomised trial (FLUMIZ). *Lancet Oncol.* 2008;4:352–8.

Anhang

Abkürzungsverzeichnis

Ara-C	Arabinosylcytosin, Cytarabin
BCNU	1, 3 bis (2-chlorethyl)-1-nitrosoharnstoff, Carmustin
BEAM	BCNU, Etoposid, Ara-C, Melphalan
CD	Clusters of differentiation
CLL	Chronische lymphatische Leukämie
CMV	Zytomegalievirus
CR	Complete remission
GvHD	Graft-versus-Host-Disease
Gy	Gray
HLA	Human Leukocyte Antigen
IPI	International prognostic Index
KG	Körpergewicht
LDH	Lactatdehydrogenase
MCL	Mantelzelllymphom
n	Stichprobe
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
ORR	Overall response rate
OS	Overall survival
PD	Progressive disease
PR	Progression-free survival
R	Rituximab
R-CHOP	Rituximab, Cyclophosphamid, Hydroxy-Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon
RIC	Reduced-intensity conditioning
RIT	Radioimmuntherapeutikum
SCT	Stammzelltransplantation
SD	Stable disease
TBI	Total body irradiation

Ergänzende Abbildungen

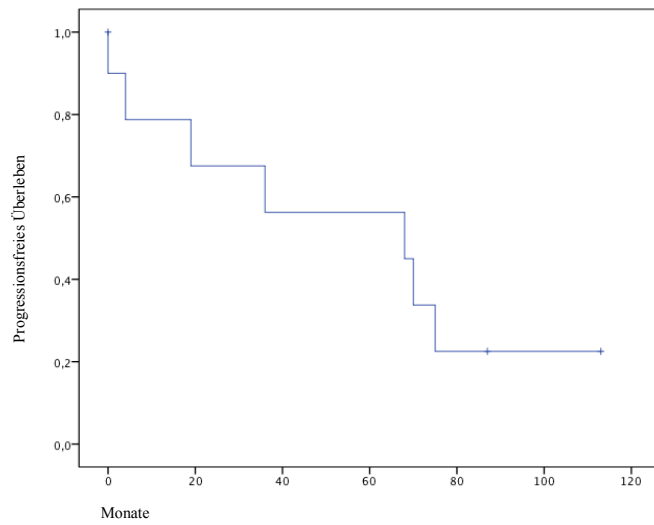


Abbildung 28: Auto. SCT; PFS bei Patienten mit CLL ohne ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan im Konditionierungsprotokoll

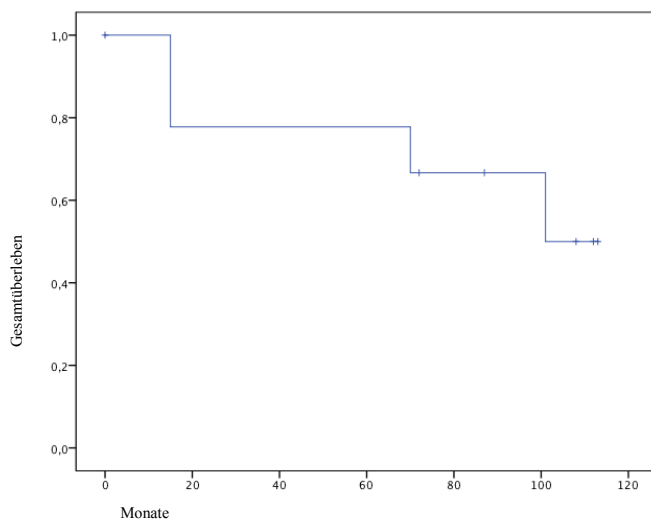


Abbildung 29: Auto. SCT; OS bei Patienten mit CLL ohne ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan im Konditionierungsprotokoll

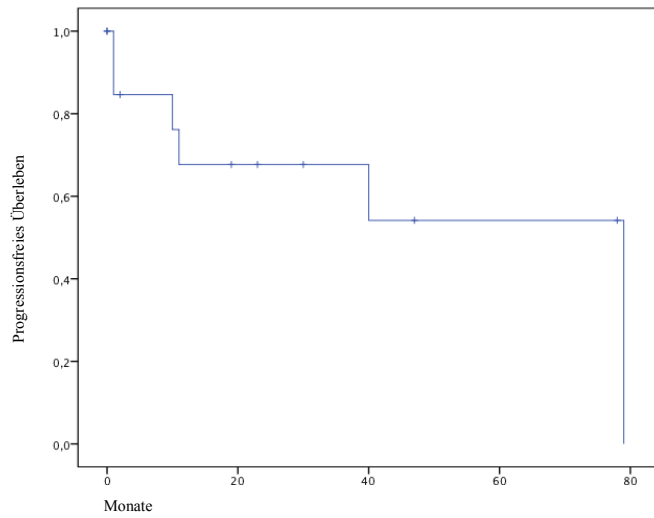


Abbildung 30: Auto. SCT; PFS bei Patienten mit Mantelzelllymphom ohne ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan im Konditionierungsprotokoll

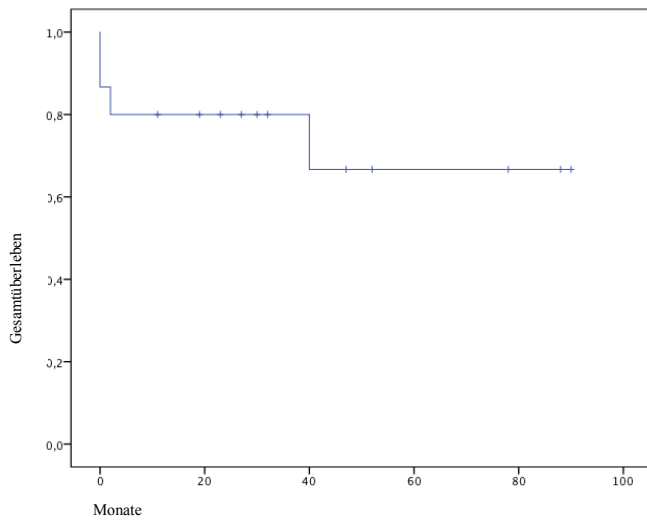


Abbildung 31: Auto. SCT; OS bei Patienten mit Mantelzelllymphom ohne ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan im Konditionierungsprotokoll

Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Stadieneinteilung der Non-Hodgkin-Lymphome nach der Ann-Arbor-Klassifikation</i>	6
<i>Tabelle 2: Auto. SCT; alternative Konditionierungsprotokolle</i>	21
<i>Tabelle 3: Allo. SCT; Protokolle mit ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan als Konditionierungsbestandteil</i>	22
<i>Tabelle 4: Allo. SCT; alternative Konditionierungsprotokolle</i>	22
<i>Tabelle 5: Auto. SCT, Patientencharakteristik</i>	26
<i>Tabelle 6: Auto. SCT; Therapieparameter</i>	27
<i>Tabelle 7: Auto. SCT; Zeitintervall in Tagen bis zum Erreichen des Engraftments</i>	28
<i>Tabelle 8: Auto. SCT; Komplikationen und Infektionen innerhalb der ersten 30 Tage nach SCT</i>	31
<i>Tabelle 9: Auto. SCT; Remissionsstatus bei Patienten mit ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan im Konditionierungsprotokoll</i>	33
<i>Tabelle 10: Auto. SCT; Remissionsstatus bei Patienten ohne ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan im Konditionierungsprotokoll</i>	34
<i>Tabelle 11: Allo. SCT; Patientencharakteristik</i>	40
<i>Tabelle 12: Allo. SCT; Therapieparameter</i>	41
<i>Tabelle 13: Allo. SCT; Zeitintervall in Tagen bis zum Erreichen des Engraftments</i>	42
<i>Tabelle 14: Allo. SCT; Komplikationen und Infektionen innerhalb der ersten 30 Tage nach SCT</i>	45
<i>Tabelle 15: Allo. SCT; Remissionsstatus bei Patienten mit ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan im Konditionierungsprotokoll</i>	47
<i>Tabelle 16: Allo. SCT; Remissionsstatus bei Patienten ohne ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan im Konditionierungsprotokoll</i>	48

Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: Aufbau von ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan</i>	12
<i>Abbildung 2: Auto. SCT; Konditionierung mit ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan</i>	20
<i>Abbildung 3: Allo. SCT; Konditionierung mit ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan</i>	22
<i>Abbildung 4: Auto. SCT; leukozytäres Engraftment > 1/nl</i>	29
<i>Abbildung 5: Auto. SCT; leukozytäres Engraftment > 5/nl</i>	29
<i>Abbildung 6: Auto. SCT; thrombozytäres Engraftment > 20/nl</i>	30
<i>Abbildung 7: Auto. SCT; thrombozytäres Engraftment > 50/nl</i>	30
<i>Abbildung 8: Auto. SCT; Remissionsstatus bei Patienten mit ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan im Konditionierungsprotokoll</i>	33
<i>Abbildung 9: Auto. SCT; Remissionsstatus bei Patienten ohne ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan im Konditionierungsprotokoll</i>	34
<i>Abbildung 10: Auto. SCT; PFS bei Patienten mit indolentem NHL mit ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan im Konditionierungsprotokoll</i>	36
<i>Abbildung 11: Auto. SCT; OS bei Patienten mit indolentem NHL mit ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan im Konditionierungsprotokoll</i>	36
<i>Abbildung 12: Auto. SCT; PFS bei Patienten mit aggressivem NHL mit ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan im Konditionierungsprotokoll</i>	36
<i>Abbildung 13: Auto. SCT; OS bei Patienten mit aggressivem NHL mit ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan im Konditionierungsprotokoll</i>	37
<i>Abbildung 14: Auto. SCT; PFS bei Patienten mit indolentem NHL ohne ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan im Konditionierungsprotokoll</i>	38
<i>Abbildung 15: Auto. SCT; OS bei Patienten mit indolentem NHL ohne ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan im Konditionierungsprotokoll</i>	38
<i>Abbildung 16: Auto. SCT; PFS bei Patienten mit aggressivem NHL ohne ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan im Konditionierungsprotokoll</i>	39
<i>Abbildung 17: Auto. SCT; OS bei Patienten mit aggressivem NHL ohne ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan im Konditionierungsprotokoll</i>	39
<i>Abbildung 18: Allo. SCT; leukozytäres Engraftment > 1/nl</i>	43
<i>Abbildung 19: Allo. SCT; leukozytäres Engraftment > 5/nl</i>	43
<i>Abbildung 20: Allo. SCT; thrombozytäres Engraftment > 20/nl</i>	44
<i>Abbildung 21: Allo. SCT; thrombozytäres Engraftment > 50/nl</i>	44
<i>Abbildung 22: Allo. SCT; Remissionsstatus bei Patienten mit ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan im Konditionierungsprotokoll</i>	47
<i>Abbildung 23: Allo. SCT; Remissionsstatus bei Patienten ohne ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan im Konditionierungsprotokoll</i>	48
<i>Abbildung 24: Allo. SCT; PFS bei Patienten mit einem indolentem NHL mit ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan im Konditionierungsprotokoll</i>	49

<i>Abbildung 25: Allo. SCT; OS bei Patienten mit indolenten NHL mit ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan im Konditionierungsprotokoll</i>	50
<i>Abbildung 26: Allo. SCT; PFS bei Patienten mit einem indolenten NHL ohne ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan im Konditionierungsprotokoll</i>	51
<i>Abbildung 27: Allo. SCT; OS bei Patienten mit einem indolenten NHL ohne ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan im Konditionierungsprotokoll</i>	51
<i>Abbildung 28: Auto. SCT; PFS bei Patienten mit CLL ohne ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan im Konditionierungsprotokoll</i>	IV
<i>Abbildung 29: Auto. SCT; OS bei Patienten mit CLL ohne ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan im Konditionierungsprotokoll</i>	IV
<i>Abbildung 30: Auto. SCT; PFS bei Patienten mit Mantelzelllymphom ohne ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan im Konditionierungsprotokoll</i>	V
<i>Abbildung 31: Auto. SCT; OS bei Patienten mit Mantelzelllymphom ohne ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan im Konditionierungsprotokoll</i>	V

Eidesstattliche Erklärung

„Ich, Ferdinand Jakob Fischer, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Einsatz von ⁹⁰Y-Ibritumomab-Tiuxetan bei CD20+ Neoplasien vor autologer und allogener Stammzelltransplantation - Retrospektiver Vergleich zur Standardtherapie“ selbst verfasst und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Berlin, 22.09.2015

Unterschrift

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei Herrn Prof. Dr. med. Uharek für die Überlassung der Thematik und die gute Betreuung bedanken. Mein Dank gilt ebenso meinem Betreuer Herrn Dr. med. Nogai, der mich stets unterstützt, mir Hilfe angeboten und trotz arbeitsintensivem Klinikalltag immer für mich Zeit gefunden hat.

Zuletzt möchte ich die Möglichkeit nutzen und mich vom ganzen Herzen bei meinen Eltern und Geschwistern, meinem Patenonkel, meiner Patentante und vor allem aber bei meiner Freundin und ihren Eltern bedanken, die mich während meines Studiums stets und auf vielfältige Weise unterstützten. Sie motivierten mich unablässig, dafür bin ich Ihnen zutiefst dankbar.