



Die European Group for Blood and Marrow Transplantation dankt den folgenden Personen für die kritische Durchsicht und die hochgeschätzten Beiträge zu dieser Broschüre:

Erik Aerts (RN¹), Schweiz

Aleksandra Babic (RN), Italien

Hollie Devine (RN), USA

Françoise Kerache (RN), Deutschland

Arno Mank (RN), Niederlande

Harry Schouten (MD²), Niederlande

Nina Worel (MD), Österreich

# Mobilisation, Apherese und Transplantation hämatopoetischer Blutstammzellen (PBSCT)

Ein praktischer Wegweiser für Pflege- und andere Fachkräfte

# Inhaltsverzeichnis

Kapitel 1: Autologe Transplantation hämatopoetischer Stammzellen – ein Uberblick	1
Kapitel 2: Mobilisation	5
Kapitel 3: Stammzellsammlung (Apherese), -lagerung und -retransfusion	13
Kapitel 4: Beratung des Patienten zu den dargestellten Themen	19
Glossar	23
Literatur	24
Weitere Informationsquellen	27
Notizen	28



# Kapitel 1: Autologe Transplantation hämatopoetischer Stammzellen – ein Überblick

Chemotherapie und Strahlentherapie sind allgemein anerkannte Eckpfeiler der Krebsbehandlung. Hochdosis-Chemotherapie und/oder Bestrahlung von Patienten mit therapiesensitiven Tumoren haben als wesentliches Ziel die Verminderung der Tumorlast. Häufig schränken jedoch Organtoxizitäten (die Knochenmark, Herz oder Lunge betreffen) und Panzytopenie die Machbarkeit solcher Therapien mit hoher Wirkstoffdosierung und nach intensivierten Protokollen ein. Um diesen Einschränkungen zu begegnen, wurde die autologe periphere Blutstammzelltransplantation (PBSCT), eine durch die Transfusion von Blutstammzellen unterstützte Hochdosis-Therapie, als ein Verfahren der intensivierten Chemotherapie bei akzeptabler Organ- und Blutbildungstoxizität entwickelt. Nach dosisintensiver Therapie "rettet" die Transfusion autologer Stammzellen das Knochenmark, und die Blutbildung (Hämatopoese) verläuft wieder normal. Durch die Wiederherstellung der Knochenmarksfunktion kann die Grunderkrankung geheilt bzw. die Weiterführung der Krebsbehandlung ermöglicht werden. 12

Die autologe Transplantation hämatopoetischer Stammzellen ist ein komplexes medizinisches Verfahren der Behandlung und Heilung von Patienten mit diversen malignen und nicht malignen Erkrankungen. Die Erstbeschreibung der PBSCT datiert auf das Jahr 1896<sup>3</sup> zurück. Aber erst 1978 wurde die Heilung von Malignom-Patienten erstmals in einer vom US-amerikanischen National Cancer Institute durchgeführten klinischen Studie dokumentiert.4 Nach dieser ersten Evidenz gab es viele Fortschritte in der **Kunst** der PBSCT, und heute wird die autologe PBSCT weltweit bei tausenden Patienten erfolgreich zur Behandlung eingesetzt.

Der Begriff "autologe Blutstammzelltransplantation" wird häufig gleichsinnig mit den Begriffen "autologe Knochenmarkstransplantation (autologous bone marrow transplantation, aBMT)", "autologe Transplantation peripherer Blutstammzellen (autologous peripheral blood stem cell transplantation, aPBSCT)" oder "autologe Transplantation hämatopoetischer Stammzellen, AHSCT)" gebraucht. 5 "Autolog" bedeutet, dass die verwendeten Spenderzellen vom Patienten selbst stammen, im Gegensatz dazu bedeutet "allogen", dass der Patient nicht der Spender ist. Als syngen bezeichnet man allogene Spenderzellen, die von einem eineiligen Zwilling des Patienten stammen. Das Herkunftsorgan der Stammzellen wird mit den Begriffen "Knochenmark" bzw. "peripheres Blut" bezeichnet, d.h. die Zellen für den Patienten wurden aus der Knochenmarksreserve (z.B. aus dem Beckenkamm) oder aus dem peripheren Blut des Spenders gewonnen. Eine Quelle so genannter **Progenitor**-Stammzellen (Vorläuferzellen), die in der klinischen Praxis für die allogene Transplantation verwendet werden, ist das nach der Geburt aus Nabelschnur und Plazenta gewinnbare Nabelschnurblut (umbilical cord blood, UCB).6 Die planmäßige Durchführung zweier aufeinanderfolgender autologer Stammzelltransplantationen bezeichnet man als "autologe Tandem-Stammzelltransplantation".67

In den mehr als drei Jahrzehnten seit dem ersten erfolgreichen Einsatz der autologen PBSCT hat sich diese Therapie bei diversen malignen und nicht malignen Erkrankungen bewährt (Tab. 1).8 Bei rezidivierenden Malignomen kommt es unter der Standard-Chemotherapie in nicht akzeptabler Häufigkeit zur Knochenmarksdepression (Myelosuppression) mit verminderten Leukozyten- und Thrombozytenzahlen und Anämien. Dadurch erhöht sich das Risiko potentiell lebensbedrohender Infektionen und Blutungen. Zur Wiederherstellung des geschädigten Knochenmarks wird deshalb nach der Chemotherapie eine Stammzelltransplantation durchgeführt. Die Retransfusion autologer Stammzellen bewirkt, dass die ansonsten langanhaltende Phase der Knochenmarksdepression verkürzt wird.9-11 Es ist belegt, dass die Kombination von Hochdosis-Therapie und Stammzell-Rescue das Ansprechen der Erkrankung generell günstig beeinflusst, allerdings wird in manchen Fällen das Gesamtüberleben im Vergleich zur koventionellen Chemotherapie nicht verbessert. Der tatsächliche Stellenwert der autologen PBSCT ist in bestimmten Situationen, beispielsweise bei der Behandlung des refraktären oder rezidivierenden Hodgkin-Lymphoms oder der chronischen lymphatischen Leukämie, nach wie vor unklar<sup>12-15</sup>, und die Indikationen zur autologen PBSCT befinden sich noch in der Entwicklung.

Tabelle 1: Anwendungsgebiete der autologen Blutstammzelltransplantation bei Erwachsenen<sup>8</sup>

Erkrankung	Standardbehandlung	Optionale Behandlung, basierend auf Nutzen/ Risiko-Abwägung	Im Prüfstadium bzw. noch weitere Prüfung erforderlich	Generell nicht empfohlen
Akute lymphatische Leukämie			CR1 (geringes oder hohes Risiko)	CR2 (beginnendes Rezidiv) Rezidivierende oder refraktäre Erkrankung
Akute myeloische Leukämie	CR1 (mittleres Risiko) M3 (molekular CR2)	CR1 (geringes oder hohes Risiko) CR2		CR3 (beginnendes Rezidiv) M3 (molekulares Persistieren) Rezidivierende oder refraktäre Erkrankung
Chronische lymphatische Leukämie		Hochrisiko-CLL		
Chronische myeloische Leukämie			Erste (CP), nach Versagen von Imatimib Beschleunigte Phase oder >erste CP	Blastenkrise
Myelofibrose				Primär oder sekundär, Lille-Score intermediär oder hoch
Myelodysplastisches Syndrom		RAEBt sAML in CR1 oder CR2		RA RAEB Fortgeschrittenere Stadien
Diffuses großzelliges B-NHL	Chemosensitives Rezidiv; ≥ CR2	CR1 (IPI bei Diagnosestellung mittel oder hoch)		Refraktäre Erkrankung
Mantelzell-Lymphom	CR1 Chemosensitives Rezidiv; ≥ CR2	,		Refraktäre Erkrankung
Lymphoblastisches Lymphom und Burkitt-Lymphom		CR1 Chemosensitives Rezidiv; ≥ CR2		Refraktäre Erkrankung
Follikuläres NHL-B-Lymphom	Chemosensitives Rezidiv; ≥ CR2	CR1 (IPI bei Diagnosestellung mittel oder hoch)	Refraktäre Erkrankung	Refraktäre Erkrankung
T-Zell-NHLL		CR1	Chemosensitives Rezidiv; ≥ CR2	Refraktäre Erkrankung
Hodgkin-Lymphom	Chemosensitives Rezidiv; ≥ CR2	Refraktäre Erkrankung		CR1
Lymphozyt-prädominantes noduläres Hodgkin-Lymphom		Chemosensitives Rezidiv; > CR2 Refraktäre Erkrankung		CR1
Multiples Myelom	✓	Nerrander Er namang		
Amyloidose		✓		
Schwere aplastische Anämie				✓
Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie				✓
Mammakarzinom*		Adjuvant bei hohem Risiko Metastasierende Erkrankung bei Anprechen	Metastasierend, bei Anprechen	
Keimzelltumore	Third-Line refraktär	Sensitive Rezidive		
Ovarialkarzinom			CR/PR	Platinsensitives Rezidiv
Medulloblastom*		Postoperativ	Postoperativ	
Kleinzelliges Bronchialkarzinom			Limited Disease	
Nierenzellkarzinom				Metastasierend, zytokin-refraktär
Weichteilkarzinom			Metastasierend, bei Ansprechen	
Immunzytopenien		✓		
Systemische Sklerose		✓		
Rheumatoide Arthritis		✓		
Multiple Sklerose		✓		
Systemischer Lupus erythematodes		✓		
Morbus Crohn		✓		
Chronische entzündliche demyelinisierende Polyradikuloneuropathie			✓	

CP = Chronische Phase; CR1, 2, 3 = !., 2. bzw. 3. Vollremission; CR/PR = vollständiges/teilweises Ansprechen; IPI = Internationaler Prognostischer Index; NHL = Non-Hodgkin-Lymphom; RA = Refraktäre Anämie; RAEB = Refraktäre Anämie mit Blastenexzess; RAEBt = Refraktäre Anämie mit Blastenexzess in Transformation; sAML = Sekundäre akute myeloische Leukämie; ✓ = Stadienunabhängiger Einsatz der autologen Blutstammzelltransplantation.

<sup>\*</sup>Bei Patienten mit metastasierendem sensitivem Mammakarzinom oder Medulloblastom kommt die autologe Blutstammzelltransplantation in Frage, wenn der Nutzen die Risiken überwiegt, allerdings sind weitere Prüfungen angezeigt.

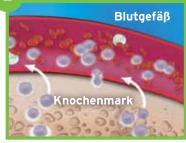
Das komplexe Verfahren der autologen PBSCT erfordert multidisziplinäre Zusammenarbeit und hohen Mitteleinsatz. Früher konnte diese Therapie nur in großen universitären Zentren durchgeführt werden. Durch den medizinischen Fortschritt und unsere immer eingehenderen Kenntnisse der Methodik der autologen PBSCT können die Patienten heute auch in Einrichtungen der Primärversorgung behandelt werden. Die Stammzelltransplantation lässt sich in acht Phasen unterteilen (Abb. 1): (1) Verabreichung der mobilisierenden Wirkstoffe; (2) **Mobilisation**; (3) Sammlung, (4) Vorbereitung zur Lagerung; (5) **Kryokonservierung**, (6) Konditionierung des Patienten, (7) Stammzelltransplantation und (8) Anwachsen des Transplantats (Engraftment) und Regeneration der Blutbildung. Nähere Angaben siehe Kapitel 3.

# Abbildung 1: Ablauf der Stammzelltransplantation<sup>1,2,6,16</sup>

# Injektionen

Injektionen mobilisierender Wirkstoffe

# Mobilisation



Die stimulierten Stammzellen wandern aus dem Knochenmark in die Blutbahn

# Sammlung



Durch das Apherese-Gerät werden die mobilisierten Stammzellen aus dem Blut herausgefiltert

### Vorbereitung zur Lagerung



Die gewonnenen Stammzellen werden in Transfusionsbeuteln gelagert

# Kryokonservierung



Nach Abschluss der Vorbereitung werden die Stammzellen bis zur Verwendung eingefroren

# Chemotherapie und/oder Bestrahlung



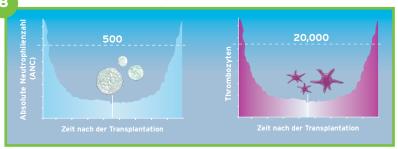
Verabreichung der Konditionierungstherapie und Schaffung von Platz im Knochenmark für das Engraftment der neuen Zellen

# Stammzelltransplantation



Das Stammzellpräparat wird aufgetaut und ins Blut retransfundiertt

# **Engraftment und Regeneration**



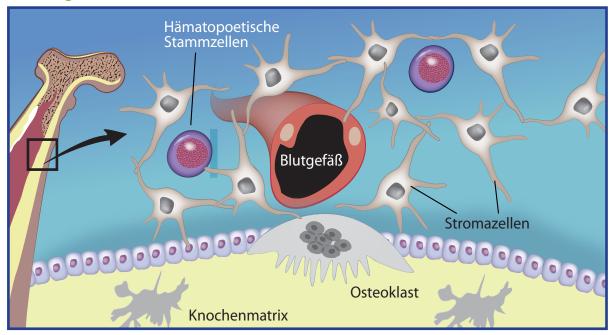
Nach der autologen Stammzelltransplantation sollen die transfundierten Stammzellen zu funktionsfähigen Blutkomponenten (Neutrophile, Thrombozyten) ausreifen. Erste Zeichen von Engraftment (Anwachsen) und Regeneration sind ansteigende Neutrophilen- und Thrombozytenzahlen

Wenn ein Patient für die autologe PBSCT in Betracht kommt, muss durch sorgfältige Beurteilung seines Zustands sichergestellt werden, dass er die Maßnahmen im Rahmen des Verfahrens verkraften kann. Durch exogene Wirkstoffe wird die Wanderung von Progenitorzellen aus dem Knochenmark ins periphere Blut induziert. Mit Hilfe der **Apherese** werden diese Zellen dann abgetrennt und gesammelt. Nach der Apherese werden die Zellen präpariert und bis zur Verwendung kryokonserviert. Die Lagerung erfolgt in der Regel für einige Wochen oder Monate, einige Autoren berichteten aber auch über Lagerungszeiten von bis zu 14 Jahren ohne Verlust der Lebensfähigkeit. <sup>17-19</sup> Nach der Apherese wird entweder die Chemotherapie zur Behandlung der Grunderkrankung fortgeführt, oder es erfolgt direkt die Konditionierung für die Transplantation (Hochdosis-Chemotherapie ± Strahlentherapie) mit anschließender Retransfusion des Stammzellpräparats. Die ersten Anzeichen des Engraftments (Anstieg der Leukozytenzahl) zeigen sich meist innerhalb von zwei bis vier Wochen nach der Retransfusion der autologen Stammzellen. <sup>1,2</sup>

# Kapitel 2: Mobilisation

Die Bildung der zellulären Blutbestandteile bezeichnet man als Hämatopoese oder Blutbildung. Dieser Vorgang muss ständig ablaufen, damit das Immunsystem und die **Hämostase (Blutstillung)** normal funktionieren können. Beim Erwachsenen erfolgt die Hämatopoese vorwiegend im Knochenmark von Beckenknochen, Brustbein, Wirbelsäule und Schädel.<sup>20,21</sup> Die spezifische Ausreifung (Differenzierung) der Blutzellen findet im Knochenmarkmikromilieu statt (Abb. 2).<sup>20-22</sup>

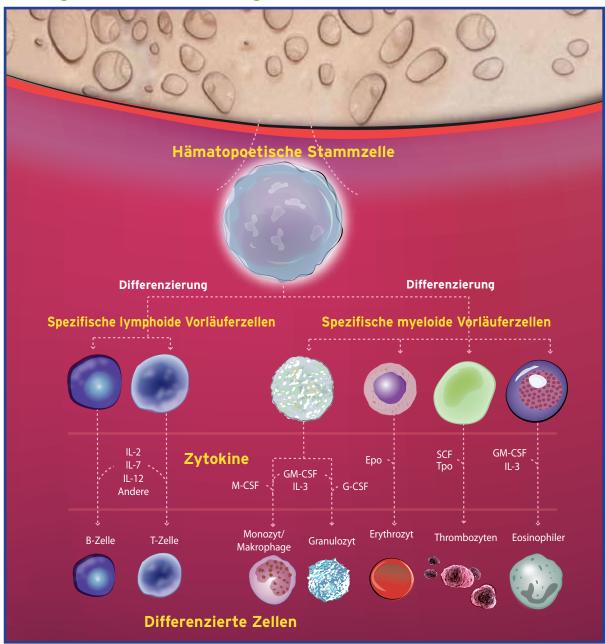




Alle Blutzellen stammen von so genannten Progenitor- oder Vorläufer-Stammzellen ab, die auch als **pluripo- tente** Stammzellen bezeichnet werden. Diese Zellen können sich unbegrenzt selbst erneuern, und sie können sich zu jedem Typ reifer Blutzellen entwickeln. Pluripotente Stammzellen differenzieren sich zu einem von zwei Typen gemeinsamer Vorläuferzellen: zum gemeinsamen myeloiden Vorläufer oder zum gemeinsamen lymphoiden Vorläufer. Diese gemeinsamen Vorläufer wiederum entwickeln sich in einer komplexen Ereigniskaskade zu so genannten "committed cellular components" (spezifische Zellkomponenten) (Abb. 3). Das Endergebnis ist die Bildung von Zellen der myeloiden bzw. lymphoiden Linie. Zellen der myeoloische Reihe, z.B. Erythrozyten, Thrombozyten, Makrophagen und Neutrophile, sind für die Nährstoff- und Sauerstoffversorgung der Gewebe, die Blutviskosität und -gerinnung und die Funktion des Immunsystems im Sinne der **angeborenen** und der **er- worbenen oder adaptiven Immunität** zuständig. Die Komponenten der lymphatische Reihe, insbesondere T- und B-Zellen, bilden die Grundlage des erworbenen Immunsystems.<sup>2,20</sup>

**Zytokine** sind von wesentlicher Bedeutung für die Blutbildung. Bei Exposition von Vorläuferzellen gegenüber Zytokinen wird die Differenzierungskaskade mit dem Ergebnis reifer zellulärer Blutbestandteile ausgelöst. Abbildung 3 zeigt Beispiele wichtiger Zytokine. Zytokine kommen endogen im Körper vor. Einige Zytokine werden dem Patienten exogen mit dem Ziel zugeführt, innerhalb kurzer Zeit eine gesteigerte Stammzellbildung zu bewirken. <sup>21-25</sup> Beispiele solcher exogener Zytokine sind Filgrastim (glykosilierter Granulozyten-Kolonien-stimulierender Faktor [G-CSF]) und Lenograstim (nicht-glykosilierter G-CSF).

Abbildung 3: Stammzell-Differenzierungskaskade<sup>2,20</sup>



CSF = Kolonie-stimulierender Faktor; Epo = Erythropoietin; G-CSF = Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; Epo = Erythropoietin; Epo = E

Die **Chemokine** sind eine Untergruppe der Zytokine mit einem einzelnen Rezeptor, die eine Chemotaxis (Wanderungsbewegung) von Zellen auslösen. **Stromazellen** sind Zellschichten, auf denen das Mikromilieu des Knochenmarks basiert. Diese Zellen bilden das aus Stammzellen stammende Chemokin Faktor 1-alpha (SDF- $1\alpha$ ), das als wichtiges Signalmolekül an Proliferation, Homing (aktives Anlagern) und Engraftment von Stammzellen mitwirkt. In einer bestimmten Phase ihrer Entwicklung exprimieren Stammzellen den Chemokin-Rezeptor CXCR4, der die Verankerung der Stammzellen im Mikromilieu des Knochenmarks bewirkt. Bei der Bindung von SDF- $1\alpha$  an CXCR4 finden auch Wechselwirkungen zwischen Integrinen und Zelladhäsionsmolekülen statt. Die Verankerung der Stammzellen im Knochenmarkmikromilieu erfolgt unter ständiger Bildung von SDF- $1\alpha$  durch die Stromazellen. Wenn mit der Bindung an die Stromazellen die Aktivität von SDF- $1\alpha$  verloren geht, werden Stammzellen ins periphere Blut mobilisiert. Die Blockade dieses Rezeptors durch einen Chemokin-Antagonisten (wie z.B. Plerixafor, Handelsname Mozobil®) führt zur Zunahme der zirkulierenden Konzentration hämatopoetischer Stammzellen (HSC) und verbessert so die Ausbeute an Stammzellen bei Patienten mit multiplem Myelom oder Lymphomen.

Pluripotente Stammzellen exprimieren das Zelloberflächen-Markerantigen CD34. Dies ist der im klinischen Alltag am häufigsten zur Beurteilung von Menge und Effizienz der aus dem peripheren Blut gewonnenen Stammzellen eingesetzte Marker.25 Er stellt zwar kein direktes Maß der Quantität und Qualität der gewonnenen Zellen dar, wird aber, durch Probenentnahme aus dem Stammzellbeutel, zur Bestimmung der Gesamtmenge an CD34+-Zellen im Endprodukt verwendet. Wenn die angestrebte Zellzahl erreicht ist, werden die gewonnenen Zellen präpariert und bis zur Verwendung gelagert. Die angestrebte Zielzahl kann je nach Zentrum unterschiedlich sein, das patientenspezifische Ziel hängt von der Grunderkrankung, der Stammzellquelle und dem vorgesehenen Transplantationtyp ab. Generell gilt ein Zielwert von 2 x 106 CD34+-Zellen/kg Körpergewicht als Minimum für die autologe Transplantation, optimal sind Werte ≥5 x 10<sup>6</sup> CD34+-Zellen/kg für eine einzelne Transplantation und ≥6 x 10<sup>6</sup> CD34+-Zellen/kg für eine Tandem-Transplantation. 23,25,32-36

Früher musste für die Gewinnung autologer Stammzellen eine beidseitige Beckenkammbiopsie unter Vollnarkose im Operationssaal durchgeführt werden (Abb. 4). Dank des medizinischen Fortschritts kann heute die Zellgewinnung meist mittels Apherese erfolgen (Abb. 5). Die Stammzellgewinnung aus dem peripheren Blut gilt heute als die Methode der Wahl für die Vorbereitung der autologen PBSCT, weil sie patientenfreundlich ist, mit geringerer Morbidität einhergeht und das Leukozyten- und Thrombozyten-Engraftment schneller verläuft. Tabelle 2 gibt einen Überblick über die relativen Vor- und Nachteile von Knochenmark bzw. peripherem Blut als dem Ort der Zellgewinnung für die autologe Transplantation. 1,2,37-40

Abbildung 4: Knochenmarksbiopsie



Tabelle 2: Vor- und Nachteile der Methoden zur Gewinnung hämatopoetischer Stammzellen<sup>1,2,37-40</sup>

Entnahme- methode	Vorteile	Nachteile
Knochenmark	<ul> <li>Einmalige Gewinnung</li> <li>Kein spezieller Katheter erforderlich</li> <li>Kein Einsatz von Zytokinen erforderlich</li> </ul>	<ul> <li>Muss unter Akutbedingungen erfolgen, Vollnarkose erforderlich</li> <li>Neutrophilen- und Thrombozyten-Engraftment verläuft langsamer</li> <li>Höhere Morbiditäts- und Mortalitätsraten</li> <li>Potenziell stärkere Kontamination durch Tumorzellen</li> </ul>
Peripheres Blut	<ul> <li>Keine Vollnarkose erforderlich, ambulante Durchführung möglich</li> <li>Neutrophilen- und Thrombozyten- Engraftment verläuft schneller</li> <li>Niedrigere Morbiditäts- und Mortalitätsraten</li> <li>Potenziell geringere Kontamination durch Tumorzellen</li> </ul>	<ul> <li>Die Gewinnung kann mehrere Tage dauern</li> <li>Manchmal muss ein großlumiger         Doppellumenkatheter gelegt werden     </li> <li>Das Legen des zentralen Venenkatheters kann         zu Komplikationen wie Blutung, Embolie und         Infektion führen     </li> </ul>

### **Abbildung 5: Zellgewinnung durch Apherese**



Die Konzentration hämatopoetischer Stammzellen (HSC) ist im Knochenmark 10- bis 100-mal höher als im peripheren Blut. Für eine ausreichende und erfolgreiche Gewinnung peripherer Blutstammzellen sind daher Maßnahmen zur Erhöhung der HSC-Konzentration im Blut erforderlich. Zur Mobilisation der HSC werden vor der Zellgewinnung Zytokine verabreicht.

Filgrastim und Lenograstim haben sich als Monosubstanzen für die Mobilisation bewährt, für beide Wirkstoffe ist der Anstieg

der zirkulierenden HSC-Konzentration verlässlich belegt. An nimmt an, dass G-CSF durch Reduzierung der SDF- $1\alpha$ -Genexpression und -Proteinkonzentration die HSC-Mobilisation stimuliert und zugleich einen Anstieg von Proteasen bewirkt, die Interaktionen zwischen HSC und dem Knochenmarksmilieu unterbinden. Abbildung 6 zeigt den Wirkmechanismus von G-CSF. Die empfohlene Dosierung von Filgrastim bzw. Lenograstim ist  $10~\mu$ g/kg/Tag als subkutane Injektion. Typischerweise werden diese Wachstumsfaktoren aber in einer Tages-Gesamtdosis von 3-24  $\mu$ g/kg/Tag eingesetzt. Die Evidenz spricht dafür, dass G-SCF-Teildosen (z.B. 5  $\mu$ g Lenograstim/kg zweimal täglich) im Vergleich zu einer Verabreichung pro Tag (z.B.  $10~\mu$ g Lenograstim/kg einmal täglich) eine bessere Wirkung im Sinne von höherer CD34+-Ausbeute und weniger Apheresesitzungen erzielen. In der gängigen klinischen Praxis wird keines der beiden Protokolle gegenüber dem anderen bevorzugt.

Blutgefäß

Knochenmark

G-CSF

Proliferation

Proteasefreisetzung

CXCR4

Stromazelle

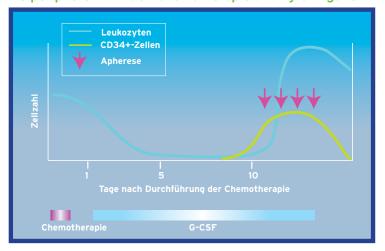
Osteoblast

Abbildung 6: Wirkmechanismus von G-CSF<sup>43-46</sup>

CXCR4 = CXC-Chemokinrezeptor 4; G-CSF = Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; SDF- $1\alpha$  = Stroma cell-derived factor 1-alpha

Da nach der Erholung von einer myelosuppressiven Chemotherapie häufig ein HSC-Anstieg zu beobachten ist, gibt es auch die Methode der HSC-Mobilisation durch Chemotherapie in Verbindung mit der Gabe von Zytokinen, was als "**Chemomobilisation**" bezeichnet wird.<sup>22,24,25</sup> Die Chemotherapie und die Zytokine führen synergistisch zur HSC-Mobilisation, wobei der exakte Mechanismus der Mobilisation durch die Chemotherapie noch unklar ist. Mögliche Erklärungen sind Auswirkungen der Chemotherapie auf die Expression von Adhäsionsmolekülen im Knochenmark oder durch die Chemotherapie induzierte Schädigungen der Stromazellen im Knochenmark. Beides führt infolge von Störungen des Knochenmarkmikromilieus zu erhöhten zirkulierenden HSC-Konzentrationen.<sup>28</sup> Abbildung 7 zeigt die Kinetik der Mobilisation von CD34+-Zellen und Leukozyten nach Chemotherapie und Gabe von Wachstumsfaktor.

# Abbildung 7: Kinetik der Leukozyten- und CD34+-Mobilisation ins periphere Blut nach Chemotherapie und Zytokingabe



G-CSF = Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor.

Die am häufigsten zur Chemomobilisation eingesetzten Zytostatika sind Cyclophosphamid und Etoposid in hoher Dosierung. 22,25,38 Da sich keine Chemotherapie als überlegen hinsichtlich der Mobilisation erwiesen hat, ziehen manche Kliniker die Mobilisation im Rahmen des auf die Erkrankung ausgerichteten Chemotherapieprotokolls vor. Für dieses Vorgehen gibt es Protokolle unter Einschluss von Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison (CHOP) bzw. Ifosfamid, Carboplatin und Etoposid (ICE).<sup>25</sup> Auch bei Anwendung von

Rituximab (ein monoklonaler

**Antikörper** gegen CD20-exprimierende Zellen) wurde keine geringere CD34+-Ausbeute beobachtet, und dieses Vorgehen könnte dazu beitragen, die Tumorzellkontamination des Zellpräparats zu verringern. <sup>52,53</sup> In Tabelle 3 sind die Nebenwirkungen von häufig für die Mobilisation eingesetzten Zytostatika aufgelistet. <sup>54,55</sup>

Tabelle 3: Komplikationen\* in Zusammenhang mit häufig für die Mobilisation angewendeten Zytostatika (z.B. Cyclophosphamid\* oder Etoposid\*)<sup>54,55</sup>

### Langfristige Kurzfristige Nebenwirkungen Nebenwirkungen Allgemeine Abgeschlagenheit (Schwächegefühl) Verminderte Urinausscheidung Unfruchtbarkeit (mögliches Anzeichen GI-Symptome (Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, einer Nierenschädigung) Magenbeschwerden oder -schmerzen) Atembeschwerden oder Wirkungen auf Haut und Schleimhäute (Ausschlag, veränderte Nagelstruktur, Wassereinlagerung Haarausfall, Schleimhautentzündung) (mögliche Anzeichen Knochenmarksdepression (Thrombozytopenie, Leukopenie) einer dekompensierten Mit der Infusion zusammenhängende Nebenwirkungen (z.B. Blutdruckabfall, Herzinsuffizienz) Flush, Brustschmerzen, Fieber, Schwitzen, Zyanose, Urtikaria, Angioödem und Bronchospasmus) Sekundäre Malignome (können sich als auffällige Allergische Reaktion Muttermale, nicht Infektionszeichen wie z.B. Schüttelfrost oder Fieber heilende Hautwunden, Blut im Urin (mögliches Anzeichen einer Blasenschädigung) auffällige Neubildungen Blut im Stuhl manifestieren)

GI = Gastrointestinal

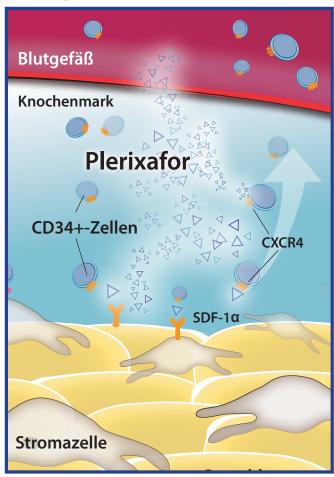
<sup>\*</sup>Vollständige Nebenwirkungsauflistung siehe jeweilige Fachinformation/SmPC

Plerixafor (Handelsname Mozobil®) ist ein neuartiger Wirkstoff, der seit kurzem in der Europäischen Union für die gemeinsame Anwendung mit G-CSF zur Mobilisation von Stammzellen aus dem Knochenmark ins periphere Blut für die Gewinnung und autologe Transplantation bei Patienten mit unzureichender Zellmobilisation zugelassen wurde. <sup>56</sup> Plerixafor ist ein kleinmolekularer CXCR4-

Antagonist, der die Interaktion von CXCR4 und SDF- $1\alpha$  reversibel hemmt (siehe Abb. 8: Wirkmechanismus von Plerixafor). <sup>57-62</sup> Bei gemeinsamer Anwendung von Plerixafor und G-CSF ist bei Patienten mit Lymphomen oder multiplem Myelom nachweislich die CD34+-Zellgewinnung erfolgreicher als bei alleiniger Gabe von G-CSF. <sup>30,63,64</sup> Tabelle 4 ist eine Auflistung sehr häufiger unerwünschter Wirkungen in Zusammenhang mit Filgrastim, Lenograstim und Plerixafor. <sup>47,48,56,64</sup>

Ein ungünstiges Ergebnis der HSC-Gewinnung ist die ungenügende Stammzellausbeute. Der wichtigste Risikofaktor für eine unzureichende Mobilisation ist die Menge an myelosuppessiver Chemotherapie, die ein Patient vor der Stammzellsammlung erhalten hat. Für Stammzellen toxische Wirkstoffe wie z.B. Cyclophos-

# Abbildung 8: Wirkmechanismus von Plerixafor<sup>57-61</sup>



 $\mathsf{CXCR4} = \mathsf{Chemokinrezeptor}\ 4; \mathsf{SDF-1}\alpha,$  aus Stromazellen stammender Faktor 1-alpha

phamid (in Dosierungen von >7,5 g/m²), Melphalan, Carmustin, Procarbazin, Fludarabin, Stickstofflost oder Chlorambucil wirken sich besonders schädlich auf die Zellgewinnung aus. In Tabelle 5 sind weitere Risikofaktoren für eine niedrige CD34+-Zellausbeute angegeben. 25,65-73

Tabelle 4: Sehr häufige (>10%) unerwünschte Ereignisse\* unter Wirkstoffen, die für die Stammzellmobilisation eingesetzt werden<sup>47,48,56,64</sup>

Wirkstoff	Unerwünschte Ereignisse
Filgrastim	Muskel- und Skelettschmerzen
	Leukozytose und Thrombozytopenie
	Kopfschmerzen
Lenograstim	Muskel- und Skelettschmerzen
	Leukozytose und Thrombozytopenie
	Passager erhöhte Leberfunktionswerte
	Erhöhter LDH-Wert
	Kopfschmerzen und Abgeschlagenheit
Plerixafor	Durchfall und Übelkeit
	Reaktionen an der Injektions-/Transfusionsstelle

<sup>\*</sup>Vollständige Auflistung unerwünschter Reaktionen siehe jeweilige Fachinformation/SmPC

# Tabelle 5: Risikofaktoren und Merkmale, die mit schwacher autologer Stammzellemobilisation einhergehen<sup>25,65-73</sup>

- Typ und Menge der Chemotherapie, die der Patient vor der Mobilisation erhielt
- Höheres Lebensalter (>60 Jahre)
- Mehrere bereits verabreichte Zyklen der Chemotherapie zur Behandlung der Grunderkrankung
- Strahlentherapie
- Kurzes Zeitintervall zwischen Chemotherapie und Gewinnung
- Massive Krankheitslast
- Refraktäre Erkrankung
- Tumorinfiltration im Knochenmark
- Frühere Anwendung von Lenalidomid
- Anzeichen beeinträchtigter Knochenmarksfunktion (niedrige Thrombozyten- und CD34+-Zahl) zum Zeitpunkt der Mobilisation

Es gibt nur wenige Alternativen für Patienten. die schlecht mobilisieren. Die therapeutischen Standards für diese Patienten sind noch im Wandel und nach wie vor kaum definiert. Aktuell gebräuchliche Strategien der erneuten Mobilisation (Remobilisation) sind die Dosiserhöhung der Zytostatika und/oder Zytokine bzw. der Einsatz einer Zytokinkombination oder ein größerer zeitlicher Abstand zwischen der therapeutischen Chemotherapie und der Apherese. Eine andere Möglichkeit wäre die Zellgewinnung aus dem Knochenmark, dies ist aber nachteilig im Vergleich zu den vorstehend genannten Methoden, weil das Engraftment langsamer verläuft, einen größeren Aufwand bedeutet (längerer stationärer Aufenthalt, mehr unterstützende Versorgungsmaßnahmen) und das Mortalitätsrisiko höher ist. 25,35,65,66,74-76 Vielversprechender ist die Anwendung neuerer, erst kürzlich zugelassener Wirkstoffe wie Mozobil® im Rahmen bewährter Mobilisationstechniken, um die Stammzellausbeute zu erhöhen. Tabelle 6 zeigt die gängigen Mobilisationsmethoden im Vergleich. 22,24,25,28,37-39

Tabelle 6: Mobilisationsmethoden im Vergleich<sup>22,24,25,28,37-39,77-81</sup>

Mobilisationsprotokoll	Merkmale
Filgrastim oder Lenograstim	<ul> <li>Geringe Toxizität</li> <li>Ambulant durchführbar</li> <li>Vom Patienten selbst durchführbar</li> <li>Befriedigende Wirksamkeit bei den meisten Patienten</li> <li>Vorhersagbare Mobilisation, erleichterte Planung der Apherese</li> <li>Im Vergleich zu Wachstumsfaktor + Chemotherapie kürzeres Intervall zwischen Verabreichung und Zellgewinnung</li> <li>Knochenschmerzen</li> <li>Geringere Stammzellausbeute als nach Wachstumsfaktor + Chemotherapie</li> </ul>
Filgrastim oder Lenograstim + Chemotherapie	<ul> <li>Im Vergleich zur alleinigen Gabe von Wachstumsfaktor höhere Stammzellausbeute</li> <li>Weniger Stammzellsammlungen erforderlich</li> <li>Potentielle Wirkung gegen die Krebserkrankung</li> <li>Kann spätere Mobilisation von Stammzellen beeinträchtigen</li> <li>Kann stationäre Aufnahme erfordern</li> <li>Wirkt bei manchen Patienten hochtoxisch</li> <li>Ergebnisse uneinheitlich</li> <li>Im Vergleich zur Anwendung von Wachstumsfaktor längeres Intervall zwischen Verabreichung und Zellgewinnung</li> <li>Maximalkonzentration der CD34+-Zellen im peripheren Blut kaum vorhersagbar</li> </ul>
Filgrastim + Plerixafor	<ul> <li>Geringe Toxizität</li> <li>Ambulant durchführbar</li> <li>Nur selten unwirksam</li> <li>Hohe Wahrscheinlichkeit der Sammlung einer optimalen Zahl von CD34+-Zellen</li> <li>Vorhersagbare Mobilisation, erleichterte Planung der Apherese</li> <li>Im Vergleich zu Wachstumsfaktor + Chemotherapie kürzeres Intervall zwischen Verabreichung und Zellgewinnung</li> <li>Nebenwirkungen im Magen-Darmtrakt</li> </ul>



# Kapitel 3: Stammzellsammlung (Apherese), -lagerung und -retransfusion

Vor Beginn des Stammzellgewinnungsverfahrens muss der Patient eingehend auf seine Eignung als Kandiat für die Transplantation untersucht und geklärt werden, ob er die damit verbundenen Maßnahmen verkraften kann. Einige medizinische, pflegerische und psychosoziale Aspekte können vor dem ersten Aufenthalt des Patienten oder vor der Überweisung an eine Transplantationseinheit abgeklärt werden. Der behandelnde Hämatologe oder Onkologe ist häufig der Erstkontakt des Patienten im Verlauf der Transplantation. Die Gesamtheit der Aufgaben im Rahmen der Transplantation erfordert die Zusammenarbeit einer Vielzahl von Spezialisten, die in gemeinsamer Feinabstimmung dieses anspruchsvolle medizinische Verfahren auf den Weg bringen.

Die medizinische Voruntersuchung ist der erste Schritt, den Patienten vor einer PBSCT machen. Hierzu gehört, dass der behandelnde Onkologe den Patienten an eine Transplantationseinheit überweist. Der Arzt übermittelt dem Transplantationsteam spezifische Informationen über die bisherige Versorgung des Patienten einschließlich Anamnese, Karzinomstatus, Angaben zu den durchgeführten Krebstherapien, Ansprechen des Patienten und die eventuell unter der Behandlung aufgetretenen Komplikationen. Außerdem werden alle verfügbaren Röntgenbilder und Laborberichte des Patienten an das Transplantationsteam übergeben.

Nach Sichtung dieser Informationen legt das Transplantationsteam fest, welche weiteren Tests und Untersuchungen zur Prüfung der Eignung des Patienten für die Gewinnung und Transplantation peripherer Blutstammzellen durchgeführt werden sollen. Hierzu gehört das erneute Staging zur Abklärung oder Ermittlung des aktuellen Krankheitsstatus, die Untersuchung der Funktion relevanter Organe (z.B. Niere, Leber, Lunge), die Dokumentation des Fehlens bestimmter Begleiterkrankungen und Infektionskrankheiten (z.B. dekompensierte Herzinsuffizienz, HIV-Infektion) und die Beurteilung von Allgemeinzustand (Performance Status) und psychsozialer Befindlichkeit des Patienten. Zu diesem Zeitpunkt erfolgt die ausführliche Aufklärung des Patienten, seiner Familie und/oder Betreuungspersonen, die von den behandelnden Ärzten in Kooperation mit den Pflegefachkräften koordiniert wird (siehe Kap. 4).

Wenn die Eignung des Patienten geklärt ist, erfolgt im nächsten Schritt die Vorbereitung auf die Stammzellsammlung. Als venöser Zugang wird bei der Apheresesitzung meist ein Katheter in eine periphere Vene gelegt (z.B. in die Ellenbogenvene). Wenn das Legen eines peripheren Katheters nicht möglich ist, wird vor der ersten Stammzellsammlung über Art und Einführungsort eines zentralen Katheters (z.B. in die Vena jugularis interna) entschieden. Für die Apherese verwendete Katheter müssen hohe Durchflussraten des zirkulierenden Blutvolumens aushalten können. Daher verwendet man häufig großlumige Doppellumenkatheter, die nur zur Zellgewinnung gelegt werden oder als Dauerkatheter während des gesamten Transplantationprozesses in situ bleiben. Der meist im Bereich der oberen Extremitäten gelegte Katheter erfordert die engmaschige Überwachung des Patienten auf Symptome wie Blutdruckabfall, Atemnot und gedämpfte Atemgeräusche, weil dies Anzeichen seltener, aber schwerer Komplikationen wie Venenwandperforation, Hämatothorax und/oder Pneumothorax sein können. In manchen Fällen, wenn das Legen eines Katheters in der oberen Extremität oder Brustwand mit einem erhöhten Komplikationsrisiko verbunden wäre, kann der Apheresekatheter zentral in die Femoralvene gelegt werden. Zentrale Katheter müssen radiologisch auf korrekte Lage untersucht werden, bevor sie verwendet werden dürfen. Außerdem muss/müssen der Patient und/oder seine Betreuer ausführlich über die Katheterpflege zur Infektionsprävention und zur Erhaltung der Katheterintegrität aufgeklärt werden. 12,16,82,83

Der nächste Schritt nach der Eignungsprüfung und dem Legen des Katheters ist die Vorbereitung für die Stammzellsammlung. Der Patient wird hinsichtlich Einnahmeschema und zu erwartenden Nebenwirkungen der im Rahmen der Mobilisation eingesetzten Therapeutika aufgeklärt und beraten. Wie schon in Kapitel 2 ausführlich beschrieben, handelt es sich bei den in diesem PBSCT-Stadium eingesetzten Wirkstoffen oder Verfahren meist um einzelne Zytokine (z.B. Filgrastim), die mit oder ohne Zytostatika verabreicht werden, oder um einen für die PBSCT bestimmten Zyklus des therapeutischen Chemotherapieprotokolls oder, in neuerer Zeit, um Filgrastim oder Lenograstim in Kombination mit Plerixafor. Nach der Mobilisation ist mit der ersten Apheresesitzung des

Patienten schon nach 4-5 Tagen bzw. in manchen Fällen nach 2-3 Wochen zu rechnen. <sup>1,16,83</sup> Der Verlauf der Mobilisation lässt sich anhand der Änderung der Leukozytenkonzentration beobachten. Die serielle Bestimmung der Leukozytenkonzentration ermöglicht es dem Kliniker, die Durchführung der Zellgewinnung planen. In manchen Zentren wird auch die CD34+-Zellkonzentration im peripheren Blut als Surrogatmarker des Mobilisationsstatus verwendet. Die Schwellenwerte für den Zeitpunkt der Apherese sind zentrumsspezifisch, liegen typischerweise aber im Bereich von 5 bis 20 CD34+-Zellen/Mikroliter. Die CD34+-Zellzahl im peripheren Blut ist zwar nützlich für die Beurteilung der Wirksamkeit der Mobilisation, die Werte können aber sowohl innerhalb als auch im Vergleich der Zentren unterschiedlich sein. <sup>35,84,85</sup>

Wenn die Mobilisation ein optimales Niveau erreicht hat, können zusammen mit dem Patienten die Apheresesitzungen im Apheresezentrum terminiert werden. Für die bei der Stammzellsammlung verwendete Ausrüstung

# Abbildung 9: Apheresegerät



(Abb. 9) ist eine entsprechend qualifizierte Apheresefachkraft zuständig. Die in der Aphereseabteilung tätigen Fachkräfte klären den Patienten über die Stammzellsammlung auf und überwachen den Patienten auf eventuelle Nebenwirkungen. Der Patient ist über den Katheter an das Apheresegerät angeschlossen. Über das eine Katheterlumen wird Blut aus dem Körper des Patienten in das Gerät geleitet. In der Zentrifugenkammer des Zellseparators wird das Blut bei hoher Umdrehungszahl zentrifugiert. Die Stammzellen werden, entweder zyklisch oder kontinuierlich, abgetrennt, die anderen Blutbestandteile werden über das zweite Katheterlumen in den Körper des Patienten zurückgeleitet. Dieses zweite Katheterlumen kann auch dafür genutzt werden, dem Patienten intravenös Flüssigkeiten, Elektrolyte und/oder Arzneimittel zu verabreichen. Eine Apheresesitzung dauert ungefähr 2-5 Stunden, pro Sitzung werden bis zu 30 Liter Blut, d.h. das Sechsfache des gesamten Blutvolumens des Menschen, bearbeitet. Die Stammzellsammlung wird so lange täglich wiederholt, bis die angestrebte CD34+-Zellmenge erreicht ist. Das Aphereseverfahren kann sich, in Abhängigkeit von

den Gegebenheiten beim Patienten und dem verwendeten Mobilisationsprotokoll, über bis zu 4 Tage hinziehen. 2,16,17,82,86-88

Die Apherese ist ein relativ sicheres Verfahren. Die Mortalitätsrate ist mit geschätzten drei Todesfällen pro 10 000 Anwendungen eher gering<sup>89</sup>, die Apherese kann aber mit einiger Morbidität einhergehen. Als Gerinnungshemmer wird bei der Apherese das Antikoagulans Citrat eingesetzt. Zu den häufigsten Nebenwirkungen unter der Apherese gehört die Citrattoxizität infolge der Bindung von ionisiertem Calcium im Serum, die sich als Hypokalziämie manifestiert. In Tabelle 7 sind die objektiven und subjektiven Symptome der Citrattoxizität und deren Behandlung zusammengestellt. Durch Bestimmung des Calciumspiegels vor und Überwachung und während der Apherese kann das Risiko einer Hypokalziämie verringert werden. Andere mögliche unerwünschte Wirkungen der Citrattoxizität sind Hypomagnesiämie, Hypokaliämie und metabolische Alkalose. Magnesium ist wie Calcium ein bivalentes Ion, das durch Citrat gebunden wird. Die Verminderung der Magnesiumkonzentration im Serum ist oft stärker und normalisiert sich langsamer, als dies bei Veränderungen des Calciumspiegels der Fall ist. In Tabelle 7 sind die Anzeichen und Symptome von Hypomagnesiämie, Hypokaliämie und metabolischer Alkalose und deren Behandlung eingehender beschrieben. 16,82,90

Tabelle 7: Häufige Komplikationen der Apherese<sup>16,82,90</sup>

Nebenwirkung	Ursache	Anzeichen und Symptome	Korrekturmaßnahmen
Citrattoxizität	Antikoagulans (Citrat) während der Apherese verabreicht	Hypokalziämie Häufig: Schwindel, Prickeln im Bereich von Mund, Händen und Füßen	Apheresegeschwindigkeit re- duzieren; Verhältnis Blut/Citrat erhöhen; Calciumsubstitution
		Gelegentlich: Schüttelfrost, Zittern, Muskelzucken und -krämpfe, Bauch- krämpfe, Tetanie, Krampfanfälle, Herzrhythmusstörungen	
		Hypomagnesiämie Häufig: Muskelkrämpfe und -schwäche	Apheresegeschwindigkeit reduzieren; Verhältnis Blut/ Citrat erhöhen; Magnesium-
		Gelegentlich: Verminderter Gefäßtonus, Herzrhythmusstörungen	substitution
		Hypokaliämie Häufig: Schwächegefühl	Apheresegeschwindigkeit re- duzieren; Verhältnis Blut/Citrat erhöhen; Kaliumsubstitution
		Gelegentlich: Blutdruckabfall und Herz- rhythmusstörungen	0.1010.1, 10.1010.000.1010.1
		<i>Metabolische Alkalose:</i> Häufig: Verschlechterung der Hypocalciämie	Apheresegeschwindigkeit re- duzieren; Verhältnis Blut/Citrat erhöhen
		Gelegentlich: Verminderte Atemfrequenz	
Thrombozytopenie	Thrombozyten haften an der Innenfläche des Apheresegerätes an	Verminderte Thrombozytenzahl, blaue Flecken, Blutung	Vorfüllen des Apheresegerätes mit Blutprodukten statt phy- siologischer Kochsalzlösung; Thrombozytentransfusion
Hypovolämie	Patient verträgt die große extrakorporale Blut- und Plasmavolu- menverschiebung nicht	Schwindel, Müdigkeit, Benommenheit, Tachykardie, Hypotonie, Schwitzen, Herzrhythmusstörungen	Apheresegeschwindigkeit reduzieren oder Sitzung unterbrechen; Bolusgabe intravenöser Flüssigkeit
Funktions- störung des Katheters	Gestörter Blutfluss durch Blutgerinnselbil- dung oder Fehlposition des Katheters	Katheter lässt sich nicht durchspülen, Flüssigkeitsansammlung unter der Haut um den Katheter herum; Schmerzen / Rötung im Bereich des Katheters; geschwollener Arm; verminderter Blutfluss	Katheterlage korrigieren; Katheter vorsichtig spülen; Blutgerinnsel behandeln
Infektion	Eindringen von Krankheitserregern in den Katheter oder die Einstichstelle	Fieber, Schüttelfrost, Hautrötung im Bereich des Katheters, Blutdruckabfall, Blutkultur positiv	Antibiotika verabreichen; eventuell Katheter ziehen

Wegen der Veränderungen des Blutvolumens unter der Apherese kann es zu einer Hypovolämie kommen, deren Anzeichen und Behandlung in Tabelle 7 beschrieben sind. 16,82,90 Vor Beginn der Apherese müssen die Ausgangswerte von Herzfrequenz und Blutdruck gemessen und anschließend in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden. Empfohlen wird auch die Überwachung von Hämoglobin und Hämatokrit. Ein Risiko für das Auftreten von Hypovolämie besteht bei Patienten mit Anämie, anamnestisch bekannter Beeinträchtigung der Herz- und Kreislauffunktion sowie bei Kindern und Erwachsenen mit zierlichem Körperbau. Ziel der vorbeugenden Maßnahmen des Vorfüllens des Apheresegerätes mit Erythrozytenkonzentraten und gefrorenem Frischplasma statt physiologischer Kochsalzlösung ist es, die extrakorporalen Volumenverschiebungen möglichst gering zu halten. Auch durch intravenöse Flüssigkeitsgabe und Reduzierung der Flussgeschwindigkeit des Apheresegerätes kann einer Hypovolämie begegnet werden. Eine mögliche Komplikation der Hypovolämie ist das Auftreten lebensbedrohender Herzrhythmusstörungen. Sollte dies der Fall sein, ist die Apheresesitzung bis zum Abklingen dieser Symptome zu unterbrechen und erst dann die Sammlung fortzusetzen. 16,82,90

Auch Thrombozytopenie, Infektionen und Fehlfunktionen des Katheters sind Komplikationen, die während der Stammzellgewinnung auftreten können. Im Zellseparator können die Thrombozyten an der Zentrifuge anhaften. Da die Thrombozytenkonzentration jäh abfallen kann, muss vor jeder Zellgewinnung die Thrombozytenkonzentrati-

on bestimmt werden. Wenn vor der Apherese eine Thrombozytopenie vorliegt, können Thrombozyten transfundiert werden. Außerdem kann zur Behandlung der Thrombozytopenie das während der Apherese gewonnene thrombozytenreiche Plasma nach Abschluss der Sitzung rücktransfundiert werden. <sup>2,16,82,90</sup> Wie stets bei Verwendung eines Katheters können häufige Manipulationen am Katheter und mangelnde Katheterpflege Infektionen und/oder Funktionsstörungen des Katheters begünstigen. Zur Eindämmung des Risikos pathogener Kontaminationen, die zu Blutstrominfektionen führen können, ist eine streng aseptische Arbeitsweise einzuhalten. Zur Routine-Katheterpflege gehört das Spülen, um die Bildung von Blutgerinnseln zu verhindern. Häufig unter der Apherese auftretende Komplikationen sind in Tabelle 7 zusammengefasst. <sup>1,2,16,82,83,90</sup>

Bei der Apherese werden die Blutstammzellen von Erythrozyten und Leukozyten abgetrennt und für die Kryokonservierung und Lagerung in Transfusionsbeutel eingebracht. In vielen Zentren gibt es Kryokonservierungslabore, in denen das Stammzellpräparat bis zur Transplantation in Flüssigstickstoff gelagert wird. Ein oft verwendetes **Kryokonservierungsmittel** ist Dimethylsulfoxid (DMSO), das die Bildung von Eiskristallen während der Lagerung der Zellen verhindert und so ihre Viabilität erhält.<sup>2,82,91</sup> Um eine Kontamination durch Tumorzellen einzudämmen, können die gewonnenen Zellen mit pharmakologischen, immunologischen oder physikalischen Methoden präperiert werden. Das Zellpräparat wird Qualitätskontrollen unterzogen, um eine mikrobielle Kontamination auszuschließen und um die Anzahl lebensfähiger Zellen, die für die Transplantation zur Verfügung stehen, festzustellen. Wenn bei einem Patienten die angestrebte CD34+-Zellzahl erreicht ist, erfolgt keine weitere Apheresesitzung. Wichtig ist, die Minimalschwelle der CD34+-Menge zu erreichen, weil die verabreichte Zelldosis offenbar direkt mit dem Engraftment und dem Endergebnis korreliert.<sup>17,22,25,32-36,92</sup>

Der nächste Schritt des PBSCT-Verfahrens ist die Konditionierung des Patienten für die eigentliche Transplantation. Pflegefachkräfte haben eine tragende Rolle in der Aufklärung des Patienten und seiner Betreuer über den Transplantationsprozess, die Prozeduren sowie die kritische Zeit bis zum Engraftment und der Regeneration. Bei manchen Patienten kann die Transplantation bereits wenige Tage nach der Mobilisation erfolgen, in anderen Fällen können bis zur Transplantation einige Wochen vergehen. In diesem Zeitraum erfolgt eventuell zur Zustandsstabilisierung eine zusätzliche Chemotherapie. Ungefähr eine Woche vor der vorgesehenen Transplantation beginnt für den Patienten in ambulanter oder stationärer Behandlung die Vorbereitung auf die Transplantation. Dieses Protokoll kann aus alleiniger Chemotherapie oder einer Kombination von Chemo- und Strahlentherapie bestehen. In diesem Zeitraum können andere Zytostatika als die zuvor zur Krebsbehandlung und während der Mobilisation eingesetzten Substanzen zur Anwendung kommen. Falls dieselben Zytostatika gegeben werden, werden sie in dieser Phase häufig höher als zuvor dosiert. Nach dieser Behandlungsphase profitieren viele Patienten von der Zytoreduktion ihres Tumors. Infolge der hohen Intensität der Behandlung kommt es zur Knochenmarkssuppression. Als "Rescue-Therapie" werden dann die zuvor gesammelten Zellen retransfundiert.. <sup>1,2,16,82</sup> Tabelle 8 zeigt in einer Übersicht andere mögliche Folgen der Hochdosis-Chemotherapie in Verbindung mit PBSCT. <sup>1,2,16,82</sup>

Tabelle 8: Auswirkungen der Hochdosis-Chemotherapie bei autologer PBSCT<sup>1,2,16,82</sup>

Organ	Auswirkungen	Gegenmaßnahmen
Magen-Darm-Trakt	Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Appetitlosigkeit, Schleimhautentzündung	Antiemetika, Mundpflege, Schmerzmittel, Nahrungsergänzung
Blutbestandteile	Panzytopenie	Antibiotika, Bluttransfusionen
Niere	Hämorrhagische Zystitis	Mesna, intravenöse Flüssigkeitszufuhr, Schmerzmittel, Blasenspülung
Leber	Sinusoidal-obstruktives Syndrom (VOD, Budd-Chiari-Syndrom)	Diuretika, Flüssigkeitsrestriktion, intensive stützende Maßnahmen
Gehirn und Nervensystem	Kopfschmerzen, Tremor, Krampfanfälle	Schmerzmittel, intensive stützende Maßnahmen
Herz	Ödembildung, Hypertonie	Flüssigkeitsrestriktion, Diuretika, Antihypertensiva
Lunge	Atelektasen	Pulmonaltoilette
Haut	Ausschlag, Verfärbung	Emollientien, Hautpflege und medizinische Bäder

Autologe PBSCT = Autologe periphere Blutstammzelltransplantation

Vor der Hochdosis-Chemotherapie muss die Intaktheit der gelagerten Stammzellen überprüft werden. Am Tag der Stammzellretransfusion wird das Stammzellpräparat aus dem Flüssigstickstoff herausgenommen (Abb. 10), aufgetaut und für die Transfusion vorbereitet.17 Die Transfusion selbst kann ambulant oder stationär durchgeführt werden. Vor der Transfusion wird das Präparat sorgfältig inspiziert und Qualitätkontrollen (CD34+-Zellzahl, Vorliegen von Mikroorganismen) unterzogen. Mehrere Mitarbeiter im Versorgungsteam müssen bestätigen, dass es sich um die bei diesem Patienten gewonnenen Zellen handelt. Der Patient erhält als Vorbereitung auf die Transfusion eine Prämedikation (z.B. ein Antihistaminikum / ein Antipyretikum), der venöse Zugang für die Verabreichung der Zellen wird vorbereitet, und der Patient wird zur Überwachung der Vitalzeichen während der Transfusion an einen Monitor angeschlossen. Die Transfusionsdauer ist abhängig von den Gegebenheiten im Einzelfall und

Abbildung 10: Lagerung der gewonnenen Stammzellen<sup>1,2,16,82</sup>



von der Zellmenge, die bei der Apherese gewonnen werden konnte, sie liegt typischerweise im Bereich zwischen 30 und 120 Minuten. Der Patient ist während der Transfusion engmaschig zu überwachen auf Nebenwirkungen, die eine Anpassung der Transfusionsrate erforderlich machen könnten. Eine Notfallausrüstung muss für medizinische Notfälle bereitstehen. 1,2,16,82 In Tabelle 9 sind häufig beobachtete Reaktionen auf die autologe Stammzellretransfusion aufgelistet. 1,2,16,82

Tabelle 9: Mögliche Komplikationen der autologen Stammzelltransfusion<sup>1,2,16,82</sup>

Nebenwirkung	Anzeichen und Symptome	Gegenmaßnahmen
Reaktionen auf DMSO	Häufig: Übelkeit, Erbrechen, Bauchkrämpfe, Kopfschmerzen, Knoblauchgeschmack/-geruch Selten: Hypotonie, hohe Herzfrequenz, Kurzatmigkeit, Fieber, neurologische Komplikationen	Symptomatische Behandlung
Ödem	Flüssigkeitsretention, Ödembildung, Gewichtszunahme, Hypertonie	Diuretika, Flüssigkeitrrestriktion
Kontaminierung des Stammzell- präparates	Blutdruckabfall, Herzrasen, Kurzatmigkeit, Fieber, Schüttelfrost, Muskelstarre, Blutkultur auf Mikroorganismen positiv	Antibiotika, intensive unterstützende Maßnahmen

DMSO = Dimethylsulfoxid

Engraftment und Regeneration bilden die letzte Phase der PBSCT. In diesem kritischen Zeitraum finden die transfundierten Stammzellen ihren Weg zurück in das Mikromilieu des Knochenmarks und füllen die verbrauchte Knochenmarkreserve wieder auf. Nach der Transplantation werden Zytokine verabreicht, um die Reifung der Stammzellen zu verbessern und so die zellulären Blutbestandteile wieder herzustellen. Erstes Anzeichen des Engraftments ist, dass die Konzentration zirkulierender Leukozyten wieder auf ein ausreichendes Niveau ansteigt (definiert als absolute Neutrophilenzahl [ANC] >500/mm³ an drei aufeinanderfolgenden Tagen), was typischerweise innerhalb von 7-14 Tagen nach der Stammzelltransfusion zu beobachten ist. Auch der Anstieg der Thrombozytenzahl (ohne Verabreichung einer Transfusion) ist ein Indikator der Regeneration, der etwas später (im Durchschnitt 2-3 Wochen nach der Transplantation) feststellbar ist. Da bis zum Engraftment ein erhöhtes Infektionsrisiko besteht, sind Maßnahmen zum Schutz vor einer mikrobiellen Exposition zu treffen. Häufig sind auch unterstützende Maßnahmen und zusätzliche Therapien erforderlich, beispielsweise die Gabe von Antiemetika, Schmerzmitteln, Antibiotika und eine Nahrungsergänzung, um die Folgen der Konditionierung durch Hochdosis-Chemotherapie und der dadurch induzierten länger anhaltenden Panzytopenie abzuschwächen. Auch erbrauchte.



# Kapitel 4:

# Beratung des Patienten zu den dargestellten Themen



Einige der wichtigsten pflegerischen Beiträge im Prozess der PBSCT sind die Beratung und die psychosoziale Unterstützung der Patienten und ihrer Familien. Die Patientenberatung kann auf vielfältige Weise erfolgen, von der Erläuterung eines Forschungsprotokolls bis zur Erklärung medizinischer Verfahren und Therapien. Die Pflegefachkräfte an unterschiedlichen Stellen in der Patientenversorgung haben das Wissen und die Kompetenz, die Patienten durch den Prozess der autologen PBSCT zu begleiten. Die Beratung über die autologe PBSCT sollte vor der ersten Überweisung zur Transplantation beginnen und erfolgt weiter bis zum Ende der Nachbeobachtungsphase nach der Transplantation. Die Wissensvermittlung an die Patienten und ihrer Bezugspersonen trägt dazu bei deren Angste und Sorgen abzubauen (Tab. 10)

und vermittelt ihnen das Bewusstsein, fähig zu sein für sich selbst und/oder ihre Bezugspersonen bestmögliche Entscheidungen zu treffen. Die Beratung kann auf unterschiedliche Weise erfolgen, beispielsweise durch Erklärungen oder Vorführungen, und sie sollte häufig wiederholt werden, damit sie sicher verstanden wird. Materialien, die zum Lerneffekt bei Patient und Bezugsperson beitragen können, sind u.a. schriftliche Unterlagen, Videos und Gruppenübungen. Tabelle 11 ist eine Auflistung der wichtigsten Beratungsaspekte, die Pflegefachkräfte im Prozess der autologen PBSCT mit den Patienten und ihren Bezugspersonen besprechen .1,2,16,82,93

# Tabelle 10: Mögliche Fragen und Sorgen von Patient und Betreuer hinsichtlich der autologen PBSCT

- Kann der Patient die Maßnahmen im Rahmen der autologen PBSCT verkraften?
- Kann bei dem Patienten eine für die Transplantation ausreichende Menge an Stammzellen gewonnen werden?
- Wie hoch ist das Risiko eines Krankheitsrezidivs nach der autologen PBSCT?
- Wie ist das Ansprechen auf eine zusätzliche Therapie bei einem Rezidiv oder bei schlechter Mobilisation?
- Wie sieht die Lebenserwartung des Patienten aus?
- Können die geplanten Termine für klinische Aufenthalte und die Diagnostik eingehalten werden?
- Sekundäre Komplikationen infolge der autologen PBSCT und ihre Behandlung
- Welche Änderungen der Lebensführung sind erforderlich, welche Auswirkungen hat dies?
- Welche Kosten entstehen für Untersuchungen, Behandlungen und zusätzliche Aufwendungen (z.B. zeitweise Unterbringung, Fahrtkosten zwischen Wohnung und Behandlungseinrichtung, Kinderbetreuung)?
- Bleibt unter der Behandlung die Arbeitsfähigkeit erhalten bzw. wann wird sie nach der Behandlung wieder hergestellt sein?
- Bleiben die sozialen, körperlichen und/oder seelischen Beziehungen zu Anderen unbeeinträchtigt?
- Verändert sich das eigene Wohlbefinden oder dasjenige der Betreuungspersonen?

 ${\bf Autologe\ PBSCT} = {\bf Autologe\ periphere\ Blutstammzell transplantation.}$ 

Tabelle 11: Wichtigste Beratungsaufgaben der Pflegefachkräfte bei PBSCT-Patienten<sup>1,2,16,82,93</sup>

PBSCT-Stadium	Beratungsmöglichkeiten
Bis zur Überweisung zur Transplantation	<ul> <li>Übersicht über den gesamten Transplantationprozess</li> <li>Erläuterung von Rolle und Zuständigkeiten des Betreuers</li> </ul>
Prüfung der Eignung für die Transplantation	<ul> <li>Vorstellung der Mitarbeiter im Transplantationsteam, Erläuterung der jeweiligen Rolle in der Patientenversorgung</li> <li>Vorstellung der Transplantationsklinik (einschließlich Öffnungszeiten der Ambulanz)</li> <li>Erläuterung aller Labortests und Untersuchungen im Rahmen der Eignungsprüfung</li> <li>Ausführliche Beschreibung des Transplantationsverfahrens einschließlich häufiger Komplikationen</li> <li>Für Patient und Bezugsperson psychosoziale Unterstützung organisieren und Hilfe bei der Entwicklung von Bewältigungsmechanismen</li> <li>Katheteranlage und -pflege während Apherese und Transplantation</li> </ul>
Mobilisation und Apherese	<ul> <li>Wie und wann im Lauf der Mobilisation Arzneimittel verabreicht werden sollten</li> <li>Zeitplan der Chemotherapie im Rahmen der Mobilisation</li> <li>Welche Medikamente darf der Patient während der Mobilisation einnehmen und welche nicht?</li> <li>Erwartete Nebenwirkungen aller während der Mobilisation verabreichten Arzneimittel und deren Behandlung</li> <li>Erneute Beschreibung der Pflege des Katheters für die Apherese</li> <li>Beschreibung des Aphereseverfahrens</li> <li>Erwartete Nebenwirkungen des Aphereseverfahrens</li> <li>Relevanz der Überwachung der Labortestergebnisse, Ausgleich von Elektrolytentgleisungen</li> <li>Zielwerte der Stammzellsammlung</li> <li>Optionen für Patienten, bei denen die Mobilisation unzureichend ist oder nicht gelingt</li> </ul>
Konditionierung	<ul> <li>Behandlungs und Zeitplan der Konditionierungs-Chemotherapie einschließlich zu erwartender Nebenwirkungen und deren Behandlung</li> <li>Übersicht über unterstützende medikamentöse Maßnahmen, die in diesem Zeitraum möglicherweise durchgeführt werden</li> <li>Präventionsmaßnahmen gegen Infektionen</li> </ul>
Stammzelltransfusion	<ul> <li>Beschreibung des Auftauvorgangs und der Retransfusion der Stammzellen</li> <li>Erläuterung möglicher Komplikationen nach der Zelltransfusion und deren Behandlung</li> <li>Beschreibung der Überwachung des Patienten während der Transfusion und danach</li> </ul>
Engraftment und Regeneration	<ul> <li>Überwachung des Patienten anhand von klinischen Parametern und Labortests</li> <li>Erneute Beschreibung der Schutzmaßnahmen bei Neutropenie</li> <li>Typische Anzeichen einer Infektion und deren Behandlungsmöglichkeiten</li> <li>Bedeutung des Blutbildes und der Definition von Engraftment und Regeneration</li> <li>Andere mögliche Komplikationen der Transplantation und deren Behandlungsmöglichkeiten</li> <li>Entlassungsplanung</li> <li>Beratung über die bei der Entlassung verordnete Medikation (Einnahme der Medikation im häuslichen Umfeld, mögliche Nebenwirkungen)</li> <li>Alle erforderlichen Änderungen der Lebensführung</li> </ul>
Überwachung und Nachbeobachtung	<ul> <li>Ablaufplan der Nachuntersuchungen</li> <li>Anleitung zur Selbstbeobachtung im häuslichen Umfeld. Wann muss Kontakt zu den Behandlern aufgenommen werden?</li> <li>Langfristige Folgeerscheinungen der Transplantation und sekundäre Komplikationen</li> <li>Rezidivrisiko und -therapie</li> </ul>

 ${\tt Autologe\ PBSCT} = {\tt Autologe\ periphere\ Blutstammzell transplantation}$ 

Die Erstberatung über die autologe PBSCT sollte möglichst schon zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des Karzinoms bzw. der Erkrankung beginnen. Bei einigen Patienten wird es zwar vielleicht nicht zur autologen PBSCT kommen, aber Grundkenntnisse über diese Behandlung auf modernstem Stand helfen dem Patienten wahrscheinlich bei schwierigen Entscheidungen im Verlauf seiner Therapie. Die in hämatologischen/onkologischen Abteilungen tätigen Pflegefachkräfte sollten die Patienten in dem Verständnis für die Rolle der PBSC in ihrer Behandlung unterstützen. Dies ist der richtige Zeitpunkt, den Patienten mit den Grundzügen der Stammzellmobilisation und -transplantation und der Beobachtung nach der Transplantation vertraut zu machen.

Sobald ein Patient zur Abklärung ins Transplantationszentrum kommt trifft er auf Pflegefachkräfte mit unterschiedlichen Aufgaben im Transplantationsprogramm. Beispielsweise kann eine Pflegefachkraft für die Steuerung der Vorbereitung zur Transplantation durch Koordinieren der medizinischen Tests und Untersuchungen zuständig sein. Diese koordinierende Pflegefachkraft arbeitet mit den auf der Station tätigen Pflegefachkräften bei der Beratung und Anleitung von Patienten und deren Bezugspersonen zusammen, indem ein Überblick über die klinischen Verfahren und eine ausführliche Erläuterung aller Schritte im Transplantationsprozess gegeben werden. Wenn die Eignung des Patienten für die Transplantation feststeht, tragen die Pflegefachkräfte der Klinik, z.B. durch weiterführende Patientenberatung zur Koordinierung der Maßnahmen mit dem Apheresezentrum bei. Außerdem leisten Pflegefachkräfte psychosoziale Unterstützung und stellen gegebenenfalls den Kontakt zu anderen Mitarbeitern des Teams (z.B. Sozialarbeiter) her. Die Pflegefachkraft sollte außerdem Patienten und Bezugspersonen dazu ermutigen, den eigenen Wissenstand zu verbessern, indem sie vorab Fragen zu allen Punkten stellen, die vor Beginn des Prozesses vielleicht noch unklar sind.

Während der Mobilisation und Apherese bleiben die Pflegefachkräfte in engem Kontakt mit den Patienten und ihren Familien und vermitteln Wissen hinsichtlich der Nachsorge und den CD34+-Zahlen nach der Apherese sowie dem nächsten Stadium der Behandlung. Vor Beginn der Apherese müssen die eventuellen Nebenwirkungen des Verfahrens besprochen und der Umgang mit einem zentralen Venenkatheter erläutert werden. Wichtig ist, dass die Pflegefachkräfte die Patienten mit besonders hohem Risiko einer unzureichenden Mobilisation identifiziert. In solchen Fällen sollten die Pflegefachkräfte Grundkenntnisse hinsichtlich Remobilisationsstrategien, Fortsetzung der Behandlung und insbesondere der Frage haben, ob die PBSCT eine Behandlungsoption darstellt. Wenn die Pflegefachkraft fundiert über die gegebenen Möglichkeiten informiert, vertrauen der Patient und seine Angehörigen darauf, dass ihre Interessen durch die Pflege vertreten werden, und dies baut Angst und Stress ab.

Die pflegerische Versorgung rund um die eigentliche Stammzelltransplantation einschließlich Vorbereitung, Stammzellretransfusion und Begleitung des Patienten während des Engraftments und der Regeneration gibt den Pflegefachkräften viele Möglichkeiten, die Patienten durch höchst eingehende und ausführliche Beratung und Anleitung während der zahlreichen Schritte der PBSCT zu unterstützen. In diesem Zeitraum werden zahlreiche Arzneimittel verabreicht, die in ihrer Mehrzahl mit schwerwiegenden Nebenwirkungen und/oder medikamentösen Wechselwirkungen einhergehen können. Nicht selten machen die Patienten Phasen extremer körperlicher Beeinträchtigung und seelischer Erschöpfung durch. Pflegefachkräfte tragen durch unterstützende Maßnahmen und einen einfühlsamem Umgang mit den Sorgen und Ängsten der Patienten zur Bewältigung von Nebenwirkungen der Behandlung bei. Nach der Regeneration leistet die Pflege dem Patienten auch in der Entlassungsphase Unterstützung durch die Vorbereitung auf die häusliche Umgebung.

Die Beratungstätigkeit der Pflegefachkräfte endet keineswegs mit der Regeneration nach der Transplantation. Die Patienten brauchen auch weiterhin Beratung und Anleitung hinsichtlich der Lebensführung und der Wiederaufnahme früherer Aktivitäten. Regelmäßige Nachuntersuchungen und medizinische Überwachung sind von größter Bedeutung für ein positives Gesamtergebnis. Die Beratung nach der Transplantation muss auch die langfristigen Folgeerscheinungen der Chemotherapie und anderer Behandlungsmodalitäten einschließen. Sinnvoll ist auch ein Gespräch mit dem Patienten über ein mögliches Krankheitsrezidiv und dessen Behandlung. Die Beratung des Transplantatempfängers durch Pflegefachkräfte ist ein ebenso komplexer wie dynamischer Prozess, der auf die Gegebenheiten im Einzelfall hinsichtlich Erkrankung, Behandlungsprotokoll, geistige Leistungsfähigkeit und psychosoziale Bedürfnisse des Patienten abgestimmt werden muss.



# Glossar

Allogen: Von zwei verschiedenen Personen stammend, deren genetische Ausstattung ungleich ist

<u>Adaptive Immunität:</u> Hochspezifische Funktion des Immunsystems, die durch Exposition gegenüber spezifischen Antigenen erworben wurde (auch als "erworbene Immunität" bezeichnet)

**Angeborene Immunität:** Unspezifische, natürlich vorliegende Funktion des Immunsystems, die nicht durch Antigenexposition entsteht

**Apherese:** Abtrennung bestimmter Bestandteile aus dem Blut mit anschließender Rückführung der anderen Bestandteile in den Körper des Spenders

**<u>Autolog:</u>** Spender und Empfänger sind dieselbe Person

<u>Autologe Blutstammzelltransplantation:</u> Mediznisches Verfahren der Gewinnung und Lagerung der Blutstammzellen eines Patienten; nach anschließender Hochdosis-Chemotherapie und/oder Strahlentherapie wird das Stammzellpräparat zur Wiederherstellung der normalen Blutbildung retransfundiert

<u>Autologe Tandem-Transplantation:</u> Geplante zweizeitige Transplantation der eigenen Stammzellen eines Patienten, die vor der ersten Transplantation gewonnen wurden

Blutbildung (Hämatopoese): Neubildung zellulärer Blutbestandteile

<u>Blutstillung (Hämostase):</u> Regulation des Blutsystems zur Aufrechterhaltung stabiler und konstanter Bedingungen von Blutung und Blutstillung

<u>Chemokine:</u> Untergruppe der Zytokine, die als "Lockstoff" (Chemoattractant) zur Zellmobilisation eingesetzt werden

<u>Chemomobilisation:</u> Mobilisation von Stammzellen aus dem Knochenmark ins periphere Blut durch Chemotherapie in Kombination mit einem oder mehreren Zytokinen wie z.B. Filgrastim

**Engraftment:** Einwachsen der transfundierten Blutzellen. Sie beginnen zu proliferieren und bilden neue zelluläre Blutkomponenten. Das Engraftment wird anhand von Mindestzahlen der Neutrophilen und Thrombozyten definiert

Knochenmarksdepression (Myelosuppression): Hemmung der Knochenmarksfunktion, geht häufig mit einer verminderten Bildung von Blutbestandteilen einher

**Kryokonservierung:** Lagerung von Zellen, Geweben oder Organen unter Verwendung eines Kühlmittels, das die Viabilität des Präparates für die spätere Verwendung bewahrt

**Kryokonservierungsmittel**: Auch als Kryoprotektivum bezeichnet. Wird zum Stammzellpräparat vor der Lagerung hinzugegeben, um Austrocknen oder Eiskristallbildung zu verhindern, die beim Auftauen die Viabilität des Präparats beeinträchtigen könnten. Ein Beispiel für eine solche Substanz ist Dimethylsulfoxid (DMSO)

<u>Mobilisation:</u> Freisetzung einer erhöhten Zahl von Stammzellen aus dem Knochenmark ins periphere Blut vor der Zellgewinnung

Monoklonaler Antikörper: Aus einem einzigen Immunzell-Klon erzeugter Antikörper

Panzytopenie: Verminderung aller Blutzelltypen (Leukozyten, Erythrozyten und Thrombozyten)

<u>Pluripotente Zellen:</u> Zellen, die die Fähigkeit zur Selbstreplikation und zur anschließenden Differenzierung in spezifische Zelltypen haben

**Remobilisation:** Erneute Mobilisation nach gescheitertem Mobilisationsversuch

Rituximab: Monoklonaler chimärer Antikörper, der an das CD20-Protein auf der Zelloberfläche bindet

Stroma: Bindegewebiges Stützgerüst von Organen/Geweben

**Syngen:** Zwei Personen mit exakt der gleichen genetischen Ausstattung (z.B. eineiige Zwillinge)

**Zytokine:** Kleine Proteine, die von den Zellen zur Verbesserung der interzellulären Kommunikation und Interaktion freigesetzt werden

**Zytoreduktion:** Zahlenmäßige Verminderung von Krebszellen

# Literatur

- Walker F, Roethke SK, Martin G. An overview of the rationale, process, and nursing implications of peripheral blood stem cell transplantation. Cancer Nurs. 1994;17(2):141-148.
- 2. Kapustay PM. Blood cell transplantation: concepts and concerns. Semin Oncol Nurs. 1997;13(3):151-163.
- 3. Quine WE. The remedial application of bone marrow. JAMA. 1896;26(21):1012-1013.
- 4. Appelbaum FR, Herzig GP, Ziegler JL, Graw RG, Levine AS, Deisseroth AB. Successful engraftment of cryopreserved autologous bone marrow in patients with malignant lymphoma. *Blood.* 1978;52(1):85-95.
- 5. Armitage JO. The history of autologous hematopoietic cell transplantation. In: Applebaum FR, Forman SJ, Negrin RS, Blume KG, eds. *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation*. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2009:8-14.
- 6. National Cancer Institute. Bone marrow transplantation and peripheral blood stem cell transplantation fact sheet. Available at: http://cancer.gov/cancertopics/factsheet/Therapy/bone-marrow-transplant. Accessed July 7, 2009.
- 7. Attal M, Harousseau JL, Facon T, et al. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2003;349(26):2495-2502.
- 8. Ljungman P, Bregni M, Brune M, et al. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe 2009. *Bone Marrow Transplant*. 2009 Jul 6. [Epub ahead of print].
- 9. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 1995;333(23):1540-1545.
- 10. Barlogie B, Alexanian R, Smallwood L, et al. Prognostic factors with high-dose melphalan for refractory multiple myeloma. *Blood*. 1988;72(6):2015-2019.
- 11. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Francais du Myelome. *N Engl J Med.* 1996;335(2):91-97.
- 12. Linch DC, Winfield D, Goldstone AH, et al. Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomised trial. *Lancet*. 1993;341(8852):1051-1054.
- 13. Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. *Lancet*. 2002;359(9323):2065-2071.
- 14. Rabinowe SN, Soiffer RJ, Gribben JG, et al. Autologous and allogeneic bone marrow transplantation for poor prognosis patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1993;82(4):1366-1376.
- 15. Khouri IF, Keating MJ, Vriesendorp HM, et al. Autologous and allogeneic bone marrow transplantation for chronic lymphocytic leukemia: preliminary results. *J Clin Oncol.* 1994;12(4):748-758.
- 16. Hooper PJ, Santas EJ. Peripheral blood stem cell transplantation. Oncol Nurs Forum. 1993;20(8): quiz 1222-3.
- 17. Bakken AM. Cryopreserving human peripheral blood progenitor cells. Curr Stem Cell Res Ther. 2006;1(1):47-54.
- 18. Spurr EE, Wiggins NE, Marsden KA, Lowenthal RM, Ragg SJ. Cryopreserved human haematopoietic stem cells retain engraftment potential after extended (5-14 years) cryostorage. *Cryobiology*. 2002;44(3):210-217.
- 19. Liseth K, Ersvaer E, Abrahamsen JF, Nesthus I, Ryningen A, Bruserud O. Long-term cryopreservation of autologous stem cell grafts: a clinical and experimental study of hematopoietic and immunocompetent cells. *Transfusion*. 2009;Apr 20. [epub ahead of print].
- 20. Montiel MM. Bone marrow. In: Harmening D, ed. *Clinical Hematology and Fundamentals of Hemostasis*. Philadelphia, PA: F.A. Davis Company; 1997:40-53.
- 21. Bell A, Hughes V. Hematopoiesis: morphology of human blood and marrow cells. In: Harmening D, ed. *Clinical Hematology and Fundamentals of Hemostasis.* Philadelphia, PA: F.A. Davis Company; 1997:3-39.
- 22. Fu S, Liesveld J. Mobilization of hematopoietic stem cells. *Blood Rev.* 2000;14(4):205-218.
- 23. Li Z, Li L. Understanding hematopoietic stem-cell microenvironments. Trends Biochem Sci. 2006;31(10):589-595.
- 24. Nervi B, Link DC, DiPersio JF. Cytokines and hematopoietic stem cell mobilization. J Cell Biochem. 2006;99(3):690-705.
- 25. Shea TC, DiPersio JF. Mobilization of autologous peripheral blood hematopoietic cells for cellular therapy. In: Applebaum FR, Forman SJ, Negrin RS, Blume KG, eds. *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation*. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2009:590-604.
- 26. Levesque JP, Winkler IG. Mobilization of hematopoietic stem cells: state of the art. Curr Opin Organ Transplant. 2008;13(1):53-58.
- 27. Uy GL, Rettig MP, Cashen AF. Plerixafor, a CXCR4 antagonist for the mobilization of hematopoietic stem cells. *Expert Opin Biol Ther.* 2008;8(11):1797-1804.
- 28. Bensinger W, DiPersio JF, McCarty JM. Improving stem cell mobilization strategies: future directions. *Bone Marrow Transplant*. 2009;43(3):181-195.
- 29. De Clercq E. The AMD3100 story: the path to the discovery of a stem cell mobilizer (Mozobil). *Biochem Pharmacol*. 2009;77(11):1655-1664.
- 30. Flomenberg N, Devine SM, Dipersio JF, et al. The use of AMD3100 plus G-CSF for autologous hematopoietic progenitor cell mobilization is superior to G-CSF alone. *Blood*. 2005;106(5):1867-1874.
- 31. Cashen A, Lopez S, Gao F, et al. A phase II study of plerixafor (AMD3100) plus G-CSF for autologous hematopoietic progenitor cell mobilization in patients with Hodgkin lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008;14(11):1253-1261.
- 32. Perez-Simon JA, Martin A, Caballero D, et al. Clinical significance of CD34+ cell dose in long-term engraftment following autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1999;24(12):1279-1283.

- 33. Scheid C, Draube A, Reiser M, et al. Using at least 5x10(6)/kg CD34+ cells for autologous stem cell transplantation significantly reduces febrile complications and use of antibiotics after transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1999;23(11):1177-1181.
- 34. Montgomery M, Cottler-Fox M. Mobilization and collection of autologous hematopoietic progenitor/stem cells. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2007;5(2):127-136.
- 35. Pusic I, Jiang SY, Landua S, et al. Impact of mobilization and remobilization strategies on achieving sufficient stem cell yields for autologous transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008;14(9):1045-1056.
- 36. Giralt S, Stadtmauer EA, Harousseau JL, et al. International myeloma working group (IMWG) consensus statement and guidelines regarding the current status of stem cell collection and high-dose therapy for multiple myeloma and the role of plerixafor (AMD 3100) *Leukemia*. 2009;Jun 25 [epub ahead of print].
- 37. Jansen J, Thompson JM, Dugan MJ, et al. Peripheral blood progenitor cell transplantation. Ther Apher. 2002;6(1):5-14.
- 38. Jansen J, Hanks S, Thompson JM, Dugan MJ, Akard LP. Transplantation of hematopoietic stem cells from the peripheral blood. *J Cell Mol Med.* 2005;9(1):37-50.
- 39. Switzer GE, Goycoolea JM, Dew MA, Graeff EC, Hegland J. Donating stimulated peripheral blood stem cells vs bone marrow: do donors experience the procedures differently? *Bone Marrow Transplant*. 2001;27(9):917-923.
- 40. Damiani D, Fanin R, Silvestri F, et al. Randomized trial of autologous filgrastim-primed bone marrow transplantation versus filgrastim-mobilized peripheral blood stem cell transplantation in lymphoma patients. *Blood.* 1997;90(1):36-42.
- 41. Bishop MR, Anderson JR, Jackson JD, et al. High-dose therapy and peripheral blood progenitor cell transplantation: effects of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on the autograft. *Blood*. 1994;83(2):610-616.
- 42. Kopf B, De Giorgi U, Vertogen B, et al. A randomized study comparing filgrastim versus lenograstim versus molgramostim plus chemotherapy for peripheral blood progenitor cell mobilization. *Bone Marrow Transplant*. 2006;38(6):407-412.
- 43. Petit I, Szyper-Kravitz M, Nagler A, et al. G-CSF induces stem cell mobilization by decreasing bone marrow SDF-1 and up-regulating CXCR4. *Nat Immunol*. 2002;3(7):687-694.
- 44. Levesque JP, Hendy J, Takamatsu Y, Williams B, Winkler IG, Simmons PJ. Mobilization by either cyclophosphamide or granulocyte colony-stimulating factor transforms the bone marrow into a highly proteolytic environment. *Exp Hematol.* 2002;30(5):440-449.
- 45. Heissig B, Hattori K, Dias S, et al. Recruitment of stem and progenitor cells from the bone marrow niche requires MMP-9 mediated release of kit-ligand. *Cell.* 2002;109(5):625-637.
- 46. Levesque JP, Takamatsu Y, Nilsson SK, Haylock DN, Simmons PJ. Vascular cell adhesion molecule-1 (CD106) is cleaved by neutro-phil proteases in the bone marrow following hematopoietic progenitor cell mobilization by granulocyte colony-stimulating factor. *Blood*. 2001;98(5):1289-1297.
- 47. Neupogen® (filgrastim) [summary of product characteristics]. Cambridge, United Kingdom: Amgen Ltd; 2009. Please refer to the applicable national summary of product characteristics.
- 48. Granocyte® (lenograstim) [summary of product characteristics]. London, United Kingdom: Chugai Pharma UK Ltd; 2009. Please refer to the applicable national summary of product characteristics.
- 49. Kroger N, Renges H, Kruger W, et al. A randomized comparison of once versus twice daily recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim) for stem cell mobilization in healthy donors for allogeneic transplantation. *Br J Haematol.* 2000;111(3):761-765.
- 50. Kim S, Kim HJ, Park JS, et al. Prospective randomized comparative observation of single- vs split-dose lenograstim to mobilize peripheral blood progenitor cells following chemotherapy in patients with multiple myeloma or non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Hematol.* 2005;84(11):742-747.
- 51. Komeno Y, Kanda Y, Hamaki T, et al. A randomized controlled trial to compare once- versus twice-daily filgrastim for mobilization of peripheral blood stem cells from healthy donors. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2006;12(4):408-413.
- 52. Flinn IW, O'Donnell PV, Goodrich A, et al. Immunotherapy with rituximab during peripheral blood stem cell transplantation for non-Hodgkin's lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2000;6(6):628-632.
- 53. Naparstek E. The role of the anti-CD20 antibody rituximab in hematopoietic stem cell transplantation for non-Hodgkin's lymphoma. *Curr Hematol Rep.* 2005;4(4):276-283.
- 54. Cytoxan® (cyclophosphamide injection) [prescribing information]. Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb Company; 2005.
- 55. Etoposide injection [prescribing information]. Bedford, OH: Bedford Laboratories; 2008.
- 56. Mozobil® (plerixafor) [summary of product characteristics]. Naarden, The Netherlands: Genzyme Europe B.V.; 2009. Please refer to the applicable national summary of product characteristics.
- 57. Martin C, Bridger GJ, Rankin SM. Structural analogues of AMD3100 mobilise haematopoietic progenitor cells from bone marrow in vivo according to their ability to inhibit CXCL12 binding to CXCR4 in vitro. *Br J Haematol.* 2006;134(3):326-329.
- 58. Hatse S, Princen K, Bridger G, De Clercq E, Schols D. Chemokine receptor inhibition by AMD3100 is strictly confined to CXCR4. *FEBS Lett.* 2002;527(1-3):255-262.
- 59. Fricker SP, Anastassov V, Cox J, et al. Characterization of the molecular pharmacology of AMD3100: a specific antagonist of the G-protein coupled chemokine receptor, CXCR4. *Biochem Pharmacol*. 2006;72(5):588-596.
- 60. Gerlach LO, Skerlj RT, Bridger GJ, Schwartz TW. Molecular interactions of cyclam and bicyclam non-peptide antagonists with the CXCR4 chemokine receptor. *J Biol Chem.* 2001;276(17):14153-14160.
- 61. Broxmeyer HE, Orschell CM, Clapp DW, et al. Rapid mobilization of murine and human hematopoietic stem and progenitor cells with AMD3100, a CXCR4 antagonist. *J Exp Med.* 2005;201(8):1307-1318.
- 62. Devine SM, Flomenberg N, Vesole DH, et al. Rapid mobilization of CD34+ cells following administration of the CXCR4 antagonist AMD3100 to patients with multiple myeloma and non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2004;22(6):1095-1102.

- 63. Calandra G, McCarty J, McGuirk J, et al. AMD3100 plus G-CSF can successfully mobilize CD34+ cells from non-Hodgkin's lymphoma, Hodgkin's disease and multiple myeloma patients previously failing mobilization with chemotherapy and/or cytokine treatment: compassionate use data. *Bone Marrow Transplant*. 2008;41(4):331-338.
- 64. Neupogen® (filgrastim) [package insert]. Thousand Oaks, CA: Amgen Inc; 2007.
- 65. Stiff PJ. Management strategies for the hard-to-mobilize patient. Bone Marrow Transplant. 1999;23 Suppl 2:S29-33.
- 66. Micallef IN, Apostolidis J, Rohatiner AZ, et al. Factors which predict unsuccessful mobilisation of peripheral blood progenitor cells following G-CSF alone in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Hematol J.* 2000;1(6):367-373.
- 67. Bensinger W, Appelbaum F, Rowley S, et al. Factors that influence collection and engraftment of autologous peripheral-blood stem cells. *J Clin Oncol.* 1995;13(10):2547-2555.
- 68. Hosing C, Saliba R, Ahlawat S, et al. Poor hematopoietic stem cell mobilizers: a single institution study of incidence and risk factors in patients with recurrent or relapsed lymphoma. *Am J Hematol.* 2009;84(6):335-337.
- 69. Demirer T, Buckner CD, Gooley T, et al. Factors influencing collection of peripheral blood stem cells in patients with multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant*. 1996;17(6):937-941.
- 70. Paripati H, Stewart AK, Cabou S, et al. Compromised stem cell mobilization following induction therapy with lenalidomide in myeloma. *Leukemia*. 2008;22(6):1282-1284.
- 71. Popat U, Saliba R, Thandi R, et al. Impairment of filgrastim-induced stem cell mobilization after prior lenalidomide in patients with multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009;15(6):718-723.
- 72. Fruehauf S, Haas R, Conradt C, et al. Peripheral blood progenitor cell (PBPC) counts during steady-state hematopoiesis allow to estimate the yield of mobilized PBPC after filgrastim (R-metHuG-CSF)-supported cytotoxic chemotherapy. *Blood*. 1995;85(9):2619-2626
- 73. Fruehauf S, Schmitt K, Veldwijk MR, et al. Peripheral blood progenitor cell (PBPC) counts during steady-state haemopoiesis enable the estimation of the yield of mobilized PBPC after granulocyte colony-stimulating factor supported cytotoxic chemotherapy: an update on 100 patients. *Br J Haematol.* 1999;105(3):786-794.
- 74. Goterris R, Hernandez-Boluda JC, Teruel A, et al. Impact of different strategies of second-line stem cell harvest on the outcome of autologous transplantation in poor peripheral blood stem cell mobilizers. *Bone Marrow Transplant.* 2005;36(10):847-853.
- 75. Jantunen E, Kuittinen T. Blood stem cell mobilization and collection in patients with lymphoproliferative diseases: practical issues. *Eur J Haematol.* 2008;80(4):287-295.
- 76. Seshadri T, Al-Farsi K, Stakiw J, et al. G-CSF-stimulated BM progenitor cells supplement suboptimal peripheral blood hematopoietic progenitor cell collections for auto transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2008;42(11):733-737.
- 77. Hicks ML, Lonial S, Langston A, et al. Optimizing the timing of chemotherapy for mobilizing autologous blood hematopoietic progenitor cells. *Transfusion*. 2007;47(4):629-635.
- 78. Bargetzi MJ, Passweg J, Baertschi E, et al. Mobilization of peripheral blood progenitor cells with vinorelbine and granulocyte colony-stimulating factor in multiple myeloma patients is reliable and cost effective. *Bone Marrow Transplant*. 2003;31(2):99-103.
- 79. Seggewiss R, Buss EC, Herrmann D, Goldschmidt H, Ho AD, Fruehauf S. Kinetics of peripheral blood stem cell mobilization following G-CSF-supported chemotherapy. *Stem Cells*. 2003;21(5):568-574.
- 80. DiPersio JF, Micallef I, Stiff PJ, et al. Phase III prospective randomized double-blind placebo-controlled trial of plerixafor plus granulocyte colony-stimulating factor compared with placebo plus granulocyte colony-stimulating factor for autologous stem cell mobilization and transplantation in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2009;Aug 31 [epub ahead of print].
- 81. Dipersio JF, Stadtmauer EA, Nademanee A, et al. Plerixafor and G-CSF versus placebo and G-CSF to mobilize hematopoietic stem cells for autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma. *Blood*. 2009;113(23):5720-5726.
- 82. Buchsel PC, Leum E, Randolph SR. Nursing care of the blood cell transplant recipient. Semin Oncol Nurs. 1997;13(3):172-183.
- 83. Reddy RL. Mobilization and collection of peripheral blood progenitor cells for transplantation. Transfus Apher Sci. 2005;32(1):63-72.
- 84. Perez-Simon JA, Caballero MD, Corral M, et al. Minimal number of circulating CD34+ cells to ensure successful leukapheresis and engraftment in autologous peripheral blood progenitor cell transplantation. *Transfusion*. 1998;38(4):385-391.
- 85. Basquiera AL, Abichain P, Damonte JC, et al. The number of CD34(+) cells in peripheral blood as a predictor of the CD34(+) yield in patients going to autologous stem cell transplantation. *J Clin Apher*. 2006;21(2):92-95.
- 86. Cassens U, Barth IM, Baumann C, et al. Factors affecting the efficacy of peripheral blood progenitor cells collections by large-volume leukaphereses with standardized processing volumes. *Transfusion*. 2004;44(11):1593-1602.
- 87. Gasova Z, Marinov I, Vodvarkova S, Bohmova M, Bhuyian-Ludvikova Z. PBPC collection techniques: standard versus large volume leukapheresis (LVL) in donors and in patients. *Transfus Apher Sci.* 2005;32(2):167-176.
- 88. Arslan O, Moog R. Mobilization of peripheral blood stem cells. Transfus Apher Sci. 2007;37(2):179-185.
- 89. Smith DM, Ness MJ, Landmark JD, Haire WW, Kessinger A. Recurrent neurologic symptoms during peripheral stem cell apheresis in two patients with intracranial metastases. *J Clin Apher*. 1990;5(2):70-73.
- 90. Winters JL. Complications of donor apheresis. J Clin Apher. 2006;21(2):132-141.
- 91. Gorlin J. Stem cell cryopreservation. J Infus Chemother. 1996;6(1):23-27.
- 92. Feugier P, Bensoussan D, Girard F, et al. Hematologic recovery after autologous PBPC transplantation: importance of the number of postthaw CD34+ cells. *Transfusion*. 2003;43(7):878-884.
- 93. Ford RC, Wickline MM. Nursing role in hematopoietic cell transplantation. In: Appelbaum F, Forman SJ, Negrin RS, Blume KG, eds. *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation.* Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2009:461-477.

# Weitere Informationsquellen

- American Cancer Society: http://www.cancer.org
- American Society for Blood and Marrow Transplantation (ASMBT): http://www.asbmt.org
- American Society for Apheresis (ASFA): http://www.apheresis.org
- Blood and Marrow Transplant Information Network (BMT InfoNet): http://www.bmtinfonet.org
- Cancerworld: http://www.cancerworld.org
- · Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR): http://www.cibmtr.org
- The European Group for Blood & Marrow Transplantation (EBMT): http://www.ebmt.org
- International Myeloma Foundation: http://myeloma.org
- LeukemiaNet: http://www.leukemia-net.org
- Leukemia and Lymphoma Society: http://www.leukemia-lymphoma.org
- Leukemia Research Foundation: http://www.leukemia-research.org
- Lymphomainfo.net: http://www.lymphomainfo.net
- Lymphoma Coalition: http://www.lymphomacoalition.org
- Lymphoma Forum and Lymphoma Association: http://www.lymphoma.org.uk
- Lymphoma Research Foundation: http://www.lymphoma.org
- Myeloma Euronet: http://www.myeloma-euronet.org
- Multiple Myeloma Research Foundation: http://www.multiplemyeloma.org
- National Bone Marrow Transplant Link (NBMT Link): http://www.nbmtlink.org
- National Cancer Institute: http://www.cancer.gov
- National Marrow Donor Program: http://www.marrow.org

lotizen:	
	_
	_
	_
	_
	_
	_
	- - (
	_
	_
	_
	_
	_
	_
	_
	_ (
	_
	_
	_
	_
	_
	_

Diese Broschüre wurde durch finanzielle Zuwendungen von Genzyme Europe B.V. ermöglicht

