

3. STAMMZELLQUELLE UND MOBILISIERUNG

Mitglieder: Kai Hübel, Manfred Kiese, Nicolaus Kröger, Lutz Müller, Nina Worel, Patrick Wuchter, Andrea Jarisch

Version 1, Stand April 2018

Einführung

Die intravenöse Infusion patienteneigener hämatopoetischer Stammzellen zur Behebung einer Knochenmarksschädigung nach Hochdosistherapie ist das Grundprinzip der autologen Stammzelltransplantation. Somit ist eine ausreichende Stammzellgewinnung für die Durchführung des Verfahrens essentiell, da andernfalls eine inadäquat lange Aplasiephase mit potentiell lebensbedrohlichen Komplikationen die Folge wäre.

Stammzellquelle

Hämatopoetische Stammzellen können direkt aus dem Knochenmark oder nach Stimulation aus dem peripheren Blut gewonnen werden. Sie sind rechtlich gesehen Arzneimittel zur hämatopoetischen Rekonstitution und Immunrekonstitution. Die Herstellung, das Inverkehrbringen und die Anwendung von hämatopoetischen Stammzellen unterliegen den Vorschriften des Arzneimittelgesetzes sowie des Transplantationsgesetzes und des Transfusionsgesetzes. Bezüglich der Einzelheiten sei auf die Richtlinie zur Herstellung und Anwendung hämatopoetischer Stammzellzubereitung der Bundesärztekammer verwiesen (1).

Eine Entnahme und Lagerung von Stammzellen aus Nabelschnurblut für eine eventuelle, spätere autologe Verwendung wird nicht befürwortet (Stellungnahme der DAG-KBT auf www.dag-kbt.de).

Stammzellgewinnung aus dem Knochenmark

Für die Gewinnung von hämatopoetischen Stammzellen aus dem Knochenmark ist in der Regel eine Vollnarkose notwendig, um die erforderliche Zellzahl an hämatopoetischen Stammzellen durch multiple Beckenkammfunktionen zu gewinnen. Das Entnahmevolumen sollte maximal 20 ml/kg Körpergewicht (KG) betragen. Durch den begleitenden Blutverlust kann eine Erythrozytensubstitution von Fremdblut notwendig werden.

In der autologen Stammzelltransplantation spielt die Gewinnung von Stammzellen aus dem Knochenmark keine Rolle mehr, da die Verwendung von peripheren Blutstammzellen nicht nur eine weniger belastende Prozedur für den Patienten darstellt, sondern weil es bei der Verwendung von peripheren Blutstammzellen im Vergleich zum Knochenmark zu einer deutlich schnelleren Regeneration der Hämatopoese und der Immunrekonstitution kommt (2, 3).

Stammzellgewinnung aus dem peripheren Blut

Heute werden autologe Stammzelltransplantationen fast ausschließlich mit peripher gewonnenen Blutstammzellen durchgeführt. Durch verschiedene Mobilisierungsverfahren (siehe 3.3) werden die hämatopoetischen Stammzellen ins Blut ausgeschwemmt und können dort durch Apherese gewonnen und anschließend kryokonserviert werden (siehe 3.7). Diese Prozedur erfolgt entweder über einen peripheren oder einen zentralen Venenzugang. Hauptnebenwirkung können eine Elektrolytverschiebung durch den Zusatz von Citrat als Antikoagulans sein oder eine durch die Apherese bedingte Thrombozytopenie, insbesondere bei Verwendung von Large-Volume-Leukapheresen.

Bezüglich der notwendigen Vorbereitung des Patienten sei auf die Richtlinien des Bundesärztekammer verwiesen (1).

Mobilisationsverfahren zur Stammzellgewinnung aus dem peripheren Blut

Mobilisation ohne Chemotherapie („Steady-state-Mobilisation“)

Bei der sogenannten „Steady-state-Mobilisation“ wird die Ausschwemmung von hämatopoetischen Stammzellen (HSC) durch die Applikation eines Zytokins, üblicherweise von Granulozyten Kolonie-stimulierendem

Faktor (G-CSF) erreicht. Zugelassen sind in Deutschland derzeit Filgrastim, 10 µg/kg/Tag s.c. oder i.v. über 5 bis 7 Tage (Fachinformation Neupogen, Nivestim, Ratiograstim) sowie Lenograstim, 10 µg/kg/Tag s.c. oder i.v. über 4 bis 6 Tage (Fachinformation Granozyte). G-CSF kann einmal pro Tag mit 10 µg/kg KG oder zweimal täglich zu je 5 µg/kg KG verabreicht werden. Es liegen Daten vor, die eine Äquivalenz der Effektivität verschiedener Filgrastim-Biosimilars zeigen (4, 5).

Die Apherese erfolgt üblicherweise ab Tag 5, unabhängig ob Filgrastim oder Lenograstim eingesetzt wird. Eine vorherige Messung der CD34+-Zellen im peripheren Blut ist nicht unbedingt erforderlich, kann aber zur Abschätzung des Sammlungserfolges und der Dauer der Leukapherese erfolgen. Als Grenzwert werden hier 10-20 CD34+/ μ l angesehen (6), näheres hierzu siehe Abschnitt 3.6.2. Wird die gewünschte Zellausbeute (siehe unten) oder CD34-Zellzahl in der ersten Sammlung nicht erreicht, kann die Mobilisierung noch 1-2 Tage fortgesetzt werden. Danach ist das Zeitfenster für eine optimale HSC-Sammlung in der Mehrzahl der Fälle geschlossen. Die Gabe von G-CSF sollte täglich bis zur letzten Apherese erfolgen.

Ebenfalls resultiert die Gabe von pegyliertem G-CSF (Pegfilgrastim) in einer suffizienten Stammzellmobilisation (7), die Substanz ist jedoch zur HSC-Mobilisation nicht zugelassen.

Eine Steady-state-Mobilisation sollte dann zur Anwendung kommen, wenn der Einsatz einer Chemotherapie zur Therapie der Grunderkrankung nicht sinnvoll ist oder aber die Toxizität als zu hoch eingeschätzt wird. Damit ist eine Steady-state-Mobilisierung vor allem bei Patienten mit benignen Erkrankungen, bei erheblicher Komorbidität oder bei in stabiler kompletter Remission befindlichen malignen Erkrankungen indiziert.

Chemotherapie-basierte Mobilisation

Bei der Mobilisation durch Chemotherapie erfolgt die Gabe einer Knochenmark-supprimierenden zytostatischen Therapie und nachfolgend im Zeitraum der Regeneration der Einsatz von G-CSF. Zugelassene G-CSF-Präparate in Deutschland für die Chemotherapie-basierte Mobilisation sind Filgrastim mit 5 µg/kg KG/Tag und Lenograstim 150 µg (19,2 Mio. I.E.) pro m²/Tag. Über eine höhere Dosierung von G-CSF wurde berichtet (8), allerdings liegen hierzu keine randomisierten Studien vor und ein erhöhtes Risiko von Nebenwirkungen kann nicht ausgeschlossen werden.

Die Gabe von G-CSF wird dabei nach Abschluss der Chemotherapie, spätestens jedoch im Leukozytennadir begonnen und bis zur letzten Apherese fortgesetzt. Notwendige Voraussetzung für eine erfolgreiche Stammzellsammlung ist der Beginn der Sammlung möglichst zum Zenit der maximalen CD34+ Stimulation. Um diesen Zeitpunkt nach Mobilisationschemotherapie zu erkennen empfiehlt es sich, sowohl den Leukozytenanstieg als auch die Thrombozytenzahl täglich zu messen. Ab einem Anstieg der Leukozytenzahl nach Durchschreiten des Nadirs auf über 1000 / μ l ist es sinnvoll, täglich eine CD34+ Messung im peripheren Blut (PB) durchzuführen. Meist geht der Anstieg der CD34-Zellzahl mit dem Wiederanstieg der Thrombozyten auf > 50.000/ μ l einher. Spätestens bei einer CD34+ Zellzahl > 20 / μ l im PB sollte mit der Stammzellsammlung begonnen werden; siehe hierzu auch Abschnitt 3.6.

Grundsätzlich besteht die Möglichkeit, zur Mobilisation die Chemotherapie zu verwenden, die auch gegen die Grunderkrankung gerichtet ist (z. B. Mobilisation im Anschluss an „R-DHAP“ bei aggressiven B-Zell-Lymphomen). Alternativ kann eine sogenannte „Mobilisations-Chemotherapie“ mit dem Ziel der Stammzell-Mobilisation durchgeführt werden (z.B. Cyclophosphamid oder „CAD“ beim Multiplen Myelom).

Der Vorteil der Chemotherapie-basierten Mobilisation besteht im verbesserten Aphereseergebnis mit einer in zahlreichen Studien demonstrierten höheren Zahl an CD34+-Zellen (9). Ein weiterer Vorteil besteht in der Aktivität der für die Mobilisation verwendeten Chemotherapie gegen die Grunderkrankung. Die Art der verwendeten Chemotherapieprotokolle richtet sich damit nach der Grunderkrankung. In Tabelle 1 sind beispielhaft Protokolle aufgeführt, die für eine entitätsspezifische Chemotherapie-basierte Mobilisation geeignet sind.

Unabhängig von der Grunderkrankung ist die Gabe von Cyclophosphamid i. v. mit einer Dosis von 2-4g/m² (verteilt auf 1 oder 2 Tage; bei Patienten > 65 Jahre oder mit Komorbiditäten maximal 2 g/m²) zur Chemotherapie-basierten Mobilisation gut etabliert.

Der Nachteil der Chemotherapie-basierten Mobilisation besteht in der zusätzlichen Toxizität der Chemotherapie, der zumeist notwendigen Hospitalisierung und zusätzlichen Kosten. Weiterhin ist nach Chemotherapie-basierter Mobilisation das Zeitfenster für die Stammzellsammlung zwar größer, der optimale Apheresezeitpunkt ist jedoch schlechter vorhersagbar. Eine aktuelle Arbeit stellt in einer Übersicht die Zeitpunkte für den Beginn der G-CSF-Gabe und des CD34-Monitorings bei 11 gängigen Mobilisierungsschemata dar (10).

Zahlreiche Studien belegen, dass die Ergebnisse der autologen SZT inklusive Rezidivrate bei Verwendung

von HSC aus Steady-state-Mobilisation und Chemotherapie-basierter Mobilisation sich nicht unterscheiden (11). Zudem ist der Stellenwert der Mobilisationschemotherapie bezogen auf die Remissionsqualität zum Zeitpunkt der Stammzellsammlung angesichts immer effizienterer Induktionstherapien nicht eindeutig geklärt (12).

Das Auftreten einer überschießend hohen Leukozytenzahl von > 80.000 / μ l in Kombination mit einer unzureichenden CD34-Zellzahl (< 20 / μ l) ist selten; in diesen Fällen sollte die weitere Stimulation mit G-CSF nur in reduzierter Dosis erfolgen oder ausgesetzt werden, um rheologische Probleme zu vermeiden.

Tabelle 1: Empfohlene Protokolle zur Chemotherapie-basierten Mobilisation

Entität	Geeignete Protokolle mit entitäts-spezifischer Aktivität
Multiples Myelom	IEV, CAD
Non-Hodgkin-Lymphom	DexaBEAM, (R)-DHAP, (R)-ICE, (R)-CHO(E)P
Hodgkin-Lymphom	DexaBEAM, DHAP, BEACOPP, ABVD
Keimzelltumor	T-ICE, CE
Neuroblastom	Mobilisierung im Rahmen des jeweiligen Therapieprotokolls
Nephroblastom	
Ewing-Sarkom (experimentel)	
AT-RT/Medulloblastom	
Hepatoblastom	
AML	hochdosiertes Cytarabin
Nicht-maligne Erkrankungen (Amyloidose, Systemische Sklerodermie, Multiple Sklerose)	Cyclophosphamid 2-4 g/m ²

Legende: IEV – Ifosfamid, Epirubicin, Vincristin; CAD – Cyclophosphamid, Adriamycin, Dexamethason; DexaBEAM – Dexamethason, BCNU, Etoposid, Cytarabin, Melphalan; R – Rituximab; DHAP – Dexamethason, hochdosiertes Cytarabin, Cisplatin; ICE – Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid; CHO(E)P – Cyclophosphamid, Adriamycin, Vincristin, (Etoposid) Prednisolon; BEACOPP – Bleomycin, Etoposid, Adriamycin, Cyclophosphamid, Procarbacin, Prednisolon; ABVD – Adriamycin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; T-ICE – Paclitaxel, Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid; CE – Carboplatin, Etoposid.

AT-RT- Atypischer Teratoid/Rhabdoid Tumor.

Der Einsatz des CXCR4-Antagonisten Plerixafor in Kombination mit G-CSF zur Mobilisation autologer Stammzellen bei Steady-state- und Chemotherapie-basierter Mobilisation ist bei vorangegangenen oder absehbarem Mobilisationsversagen indiziert; siehe hierzu Abschnitt 3.6.

Mobilisationsziele

Non-Hodgkin-Lymphome, Hodgkin-Lymphom

Bei Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) bzw. Hodgkin-Lymphom (HL) kann je nach Entität und Krankheitsstadium in der Primärtherapie bzw. im Rezidiv eine Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation indiziert sein. Für die dezidierten Therapieschemata der einzelnen Krankheitsentitäten sei auf die jeweiligen Leitlinien verwiesen.

Generell gilt, dass für eine autologe Blutstammzelltransplantation in diesem Patientenkollektiv ein einziges

Stammzelltransplantat (mit Ausnahme der seltenen „Doppelhochdosis“ beim HL) ausreichend ist. Die früher noch durchgeführte Entnahme eines zweiten Stammzellpräparates als „Back-up“ ist heute in den meisten Zentren nicht mehr üblich. Als absolutes Minimum für eine Transplantation wird eine CD34+ Zellzahl von $> 2,0 \times 10^6$ vitalen CD34+ Zellen/kg KG angesehen (bzgl. Vitalität der Zellen siehe Abschnitt 3.7.2). Die meisten Transplantationszentren betrachten eine Zelldosis von $2,5 - 4 \times 10^6$ CD34+ Zellen /kg KG als adäquat, basierend auf einer Vielzahl an klinischen Daten (6, 13-17). Ob höhere Stammzell Dosen das Gesamtergebnis nach Transplantation verbessern, ist unklar.

Multiples Myelom

Für Patienten mit multiplem Myelom in der Erstlinientherapie sollte bei Vorliegen einer Transplantationsfähigkeit genügend Stammzellen für mindestens zwei, besser drei Stammzelltransplantate gesammelt werden, insbesondere wenn eine Tandem-Transplantation angestrebt wird. Für ein eventuelles Rezidiv steht dann noch ein drittes Transplantat zur Verfügung. Als Untergrenze für ein Transplantat gilt eine Zellzahl von $> 2 \times 10^6$ vitalen CD34+ Zellen/kg KG.

Amyloidose

Prinzipiell gilt auch bei der Amyloidose eine Zelldosis von $2,0 \times 10^6$ CD34+ Zellen/kg KG als Untergrenze. Allerdings gibt es aktuelle Daten, die eine höhere Zelldosis im Bereich $\geq 6,5 \times 10^6$ CD34+ Zellen/kg KG als vorteilhaft erscheinen lassen, und zwar aufgrund einer kürzeren Zeitdauer bis zur Rekonstitution der Leukozyten ($> 1.000/\mu\text{l}$) und einem höheren Thrombozytenwert ein Jahr nach autologer Transplantation (18). Gerade bei komorbiden Patienten (z.B. bei Amyloidose mit kardialer Beteiligung) kann es daher sinnvoll sein, eine höhere CD34+-Zellzahl zu transplantieren, um die Aplasiephase möglichst kurz und damit das Risiko von Infektionskomplikationen geringer zu halten. Prospektive Studien zu dieser Thematik mit diesem Patientenkollektiv gibt es jedoch nicht.

Autoimmunerkrankungen

Für Patienten mit aggressiv verlaufenden bzw. refraktären Autoimmunerkrankungen (insbesondere Multiple Sklerose, Systemische Sklerose, Vaskulitis und rheumatoide Arthritis) kann eine Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation eine therapeutische Option darstellen (19-23). Zumeist wird bei diesem Patientenkollektiv zur Mobilisierung eine Cyclophosphamid-basierte Mobilisationschemotherapie eingesetzt, welche sich als effektiv und sicher herausgestellt hat (19).

Die optimale Zelldosis bei diesem Patientenkollektiv ist nicht eindeutig definiert, als Minimum wird auch hier eine Zelldosis von $> 2 \times 10^6$ vitalen CD34+ Zellen/kg Körpergewicht angesehen.

Solide Tumore

Für bestimmte solide Tumore stellt eine Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation eine valide Therapieoption dar. Insbesondere trifft dies auf Keimzelltumore sowie das Ewing-Sarkom zu. Zur Differentialtherapie dieser Entitäten sei auf die entsprechenden Leitlinien verwiesen. Es gilt zumeist eine Zelldosis von $> 2 \times 10^6$ vitalen CD34+ Zellen/kg KG als Minimum, wobei einzelne Studienprotokolle auch höhere Dosen angeben. Im EWING 2008-Protokoll (EudraCT Nummer: 2008-003658-13) werden beispielsweise $3,0 \times 10^6$ CD34+ Zellen/kg KG pro Transplantat gefordert. Die Anzahl der erforderlichen Transplantate richtet sich nach der Anzahl der geplanten Transplantationen und ist den jeweiligen Therapie- bzw. Studienprotokollen zu entnehmen. Insbesondere bei jüngeren Patienten mit Ewing-Sarkom sollten angesichts der meist intensiven Therapieschemata rechtzeitig und in ausreichender Menge Stammzellen gesammelt werden (24).

Akute Leukämien

Auch für die autologe SZT bei Patienten mit akuter Leukämie wurde in den vorliegenden Studien eine Minimaldosis von $\geq 2 \times 10^6$ vitalen CD34/kg verwendet und scheint ausreichend (25, 26). In einigen Protokollen wurde eine Maximaldosis von 10×10^6 transplantierten CD34+ /kg KG definiert (26).

Apherese

eitpunkt

Siehe hierzu bitte Abschnitt 3.3

Dauer und Häufigkeit

Zumeist wird in Abhängigkeit vom CD34+-Ausgangswert im peripheren Blut das 3 bis 4-fache Blutvolumen (TBV) prozessiert. Bei höheren Volumina handelt es sich um sog. „Large-Volume Apherese“, die neben der Standard-Antikoagulation mit ACD-A noch weitere Maßnahmen erfordern. Die Dauer einer einzelnen Leukapheresesitzung wird in den meisten Zentren auf maximal 5 Stunden begrenzt. Zum Zeitpunkt der Leukaphereseseite sollte eine Thrombozytenzahl von mind. 50 /nl und ein Hämoglobinwert von > 8,0 g/dl vorliegen. Bei Unterschreiten dieser Werte sollte entsprechend substituiert werden und die Leukapheresedauer auf das notwendige Minimum begrenzt werden. Zur genauen Abschätzung des notwendigen zu prozessierenden Blutvolumens empfiehlt sich eine vorherige Berechnung mittels geeigneter Formel (27-29).

Wenn in der ersten Leukapheresesitzungen nicht das erforderliche Sammlungsziel erreicht wird, können insgesamt bis zu vier täglich aufeinander folgende Leukapheresesitzungen durchgeführt werden, bis das Sammlungsziel erreicht ist. Meist wird ab der dritten Sitzung eine Abnahme der gesammelten CD34+ Menge beobachtet, zumindest sofern die Sammlung tatsächlich am Zeitpunkt der maximalen CD34+-Stimulation begonnen wurde. Mehr als vier Leukapheresesitzungen sind dem Patienten in aller Regel nicht zumutbar und auch nicht erfolversprechend.

Zur Verwendung von Plerixafor siehe bitte Abschnitt 3.6.2. Zudem ist eine möglichst geringe Anzahl an Leukapheresesitzungen sowohl kosteneffizient als auch für den Patienten weniger belastend (6, 30, 31).

Mobilisationsversager („poor mobilizer“)

Definition

Ein Mobilisationsversagen wird als Unvermögen definiert, die gewünschte Zielzellzahl an CD34+-Zellen in einem Mobilisierungsversuch zu erreichen. Wie bereits erwähnt wird im Allgemeinen eine Stammzelldosis von mindestens 2×10^6 CD34+-Zellen/kg KG als ausreichend für eine Transplantation angesehen; bei einer geringeren Zellzahl muss von einer ungenügenden Mobilisation bzw. einem Mobilisationsversagen ausgegangen werden (6). Darüber hinaus können Untergruppen von „poor mobilizern“ anhand der CD34+-Zellzahl im peripheren Blut (PB) definiert werden: „borderline poor mobilizer“ (11-19 CD34+ Zellen/ μ l PB), „relative poor mobilizer“ (6-10 CD34+ Zellen/ μ l PB) und „absolute poor mobilizer“ (0-5 CD34+ Zellen/ μ l PB) (32).

Vorgehen bei ungenügender Mobilisation

Eine unzureichende Mobilisation ist in der CD34+-Messung im PB oder in einer nicht ausreichenden Sammlung in der ersten Leukapheresesitzung erkennbar. Bei Vorliegen von > 20 CD34+-Zellen/ μ l PB sollte mit einer Stammzellsammlung begonnen werden. Bei 15-20 CD34+ Zellen/ μ l PB besteht ein Graubereich, in dem nur dann eine Leukaphereseseite begonnen werden sollte, wenn nicht mehr als maximal zwei Stammzelltransplantationen das Ziel sind. Ansonsten wäre hier bereits eine zusätzliche Stimulation mit Plerixafor zu erwägen. Werden bei dem Patienten 10-15 CD34+-Zellen/ μ l PB gemessen, sollte die Verwendung von Plerixafor grundsätzlich diskutiert werden, da eine Sammlung in nur einer Aphereseite bei der Mehrheit der Patienten nicht erreichbar scheint; als Entscheidungshilfe kann auch das Vorliegen von Risikofaktoren für eine frustrane Stammzellsammlung dienen (siehe Abschnitt 3.6.3). Bei einer CD34+-Konzentration von < 10/ μ l PB sollte stets versucht werden, mit Plerixafor die Stammzellmobilisation zu optimieren. In Ergänzung zur CD34-Messung im peripheren Blut sollte auch das Sammlungsergebnis der ersten Leukaphereseseite betrachtet werden. Sofern in der ersten Leukaphereseseite weniger als ein Drittel der Zielzellzahl gesammelt werden, ist die Gabe von Plerixafor indiziert, da ansonsten nicht von einem Erreichen des Sammlungsziels ausgegangen werden kann (6, 31).

Vermeidung einer ungenügenden Mobilisation

Mögliche Risikofaktoren für eine ungenügende Mobilisation sind: Alter über 60 Jahre (6, 33-35), fortgeschrittenes Krankheitsstadium (33, 35, 36), vorherige Anzahl an Chemotherapiezyklen (32, 33, 35-37), sowie die Art der Chemotherapie, insbesondere wenn sie Melphalan oder Fludarabin enthielt (Lenalidomid wird in diesem Kontext kontrovers diskutiert) (32, 33, 35-43). Eine vorhergehende strahlentherapeutische Behandlung stellte in einigen aber nicht in allen untersuchten Patientenkollektiven einen Risikofaktor dar (32, 33, 35, 37). Kontrovers diskutiert wird auch die Bedeutung eines niedrigen Thrombozytenwertes vor Beginn der Mobilisierung (34, 37, 44-46).

Bei Vorliegen eines oder mehrerer der o.g. Risikofaktoren sollte frühzeitig die additive Gabe von Plerixafor in Erwägung gezogen werden. Ansonsten ist insbesondere bei Dosis-intensiven Therapieregimen darauf zu achten, möglichst in einer frühen Phase der Behandlung eine ausreichende Anzahl an Stammzelltransplantaten zu sammeln.

Kryokonservierung und Lagerung

Vorgang der Kryokonservierung

Zur Lagerung und Kryokonservierung von HSC-Produkten nach Apherese sind die jeweils gültigen nationalen bzw. europäischen Vorgaben zu beachten - z. B. EU: Richtlinie 2004/23/EG (47) und 2006/17/EG (48), EU-GMP-Leitfaden (49); Deutschland: AMWHV (50), Richtlinie der Bundesärztekammer (1); Österreich: Gewebesicherheitsgesetz (51), Gewebekbankverordnung (52), Gewebeentnahme-einrichtungsverordnung (53), Gewebevigilanzverordnung (54).

Im Regelfall werden autologe HSC-Produkte für eine spätere Anwendung kryokonserviert. Eine Flüssiglagerung ist unter validierten Bedingungen bei +2 bis +6° C max. 72 h bzw. bei Raumtemperatur max. 48 h nach Abschluss der Entnahme möglich. Es wird allerdings empfohlen, Stammzellen zeitnahe nach Abschluss der Entnahme zu kryokonservieren, am besten innerhalb von 24-30 Stunden, da die Vitalität beim Einfrieren > 30 Stunden nach der Gewinnung deutlich abnimmt. Für die Kryokonservierung stehen unterschiedliche Protokolle zur Verfügung. Üblicherweise werden die HSC-Produkte bei einer geeigneten Zellkonzentration (Leukozyten $\leq 400 \times 10^9/l$) in Suspension (5–20 Vol.-% DMSO in autologem oder homologem Plasma oder Humanalbumin mit 0,05 - 0,25 ml/ml ACD-A Stabilisatorlösung) in einem kontrollierten Einfrierprozess (optimale Temperatursenkung 1–2 °C/min) eingefroren und bei Temperaturen $\leq -140^\circ$ C gelagert (55) Bei der Bearbeitung und Lagerung ist das Risiko von Kreuzkontamination zu vermeiden. Im Rahmen der Validierung und ggf. für einzelne HSC-Produkte ist die Vitalität und Proliferationsfähigkeit anhand von analog gelagerten Rückstellproben (s.u.) (Präparateproben) zu analysieren.

Rückstellproben

In Abhängigkeit der nationalen Vorgaben müssen sowohl vom Spender als auch vom Produkt Rückstellproben gewonnen werden.

Spenderfestung: Gemäß der aktuellen Regelungen sind in Deutschland keine Rückstellproben vom Spender anzulegen. In Österreich dagegen sind von allen entnommenen Laborproben (Infektionsserologie) in ausreichender Menge Rückstellproben anzulegen, so dass zumindest eine zweimalige Wiederholung der freigaberelevanten Laboruntersuchungen möglich ist. Die Rückstellmuster sind bei Verteilung der Präparate der jeweiligen Gewebekbank zu übermitteln.

Präparateproben: In Deutschland als auch in Österreich sind zur Qualitätskontrolle aus dem HSC-Produkten Rückstellproben zu gewinnen. Aus diesen erfolgt stellvertretend der Nachweis der Qualität und Funktionalität des Präparates, wie z. B. Sterilität, Reinheit und Vitalität. Rückstellproben zur Überprüfung der biologischen Wirksamkeit werden parallel mit dem HSC-Produkten solange gelagert und ggf. kryokonserviert bis nach Anwendung die klinische Wirksamkeit beurteilt werden kann. Rückstellproben zur freigaberelevanten Beurteilung der Vitalität nach Kryokonservierung sollten mindestens 24h unter gleichen Bedingungen wie das kryokonservierte HSC-Produkt vor der Analyse gelagert werden.

Qualitätskontrollen und Freigabe

Aus dem HSC-Produkten sollten vor Kryokonservierung mikrobiologische Testungen und aus den kryokonservierten Rückstellproben die Vitalität der CD34+/CD45+-Zellen analysiert werden. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sollten vor Beginn der Konditionierung vorliegen.

Eine Testung der klonogenen Proliferation aus Rückstellproben sollte im Rahmen der Validierung und bei entsprechender Prozessänderung erfolgen.

Vor Freigabe des HSC-Produktes muss dessen Kennzeichnung gemäß gesetzlicher Bestimmungen erfolgen. Für die protokollierte Freigabe und das Inverkehrbringen sind die der entsprechenden nationalen Regelungen zu beachten.

Für den dokumentierten Transport der kryokonservierten HSC-Produkte sind entsprechend validierte Transportbehälter ggf. mit Temperaturkontrolle zu verwenden, die den kryokonservierten Zustand der HSC-Produkte während der gesamten Transportzeit sicherstellen.

Die Anwendung des HSC-Produktes nach Prüfung der Unversehrtheit, das Prüfen der Begleitdokumente sowie das Auftauen liegt im Verantwortungsbereich des behandelnden Arztes.

Lagerung nach Kryokonservierung

Die Lagerung des kryokonservierten HSC-Produktes muss entsprechend gesetzlicher Vorgaben unter do-

kumentierten Bedingungen erfolgen. Der Spender ist vor Apherese über die maximal im jeweiligen Zentrum geplante Lagerdauer aufzuklären. Bei kryokonservierten HSC-Produkten erfolgt die Lagerung bei $\leq -140^{\circ}\text{C}$. Während der Lagerung muss das Risiko einer Kreuzkontamination verhindert werden. Die Rückstellproben sind in der notwendigen Menge unter den analogen Bedingungen aufzubewahren, so dass Rückverfolgungsverfahren und Vitalitätstestungen möglich sind.

Besondere Aspekte bei pädiatrischen Patienten

Die Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation wird bei Patienten mit Neuroblastom, Hepatoblastom, Nephroblastom, primitiv neuroektodermalem Tumor (PNET), atypischem teratoidem/rhabdoidem Tumor (AT-RT) und als experimenteller Ansatz bei Patienten mit Ewing-Sarkom nach Empfehlungen der Gesellschaft für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie- (GPOH-) Therapieoptimierungsstudien durchgeführt.

Bei der Durchführung einer Stammzellapherese, insbesondere bei jungen Kindern, sollten folgende Besonderheiten beachtet werden: 1. die eingeschränkten Möglichkeiten eines großlumigen venösen Zugangs, 2. das im Verhältnis zum Blutvolumen große extrakorporale Volumen des Apheresesystems, 3. das im Vergleich zu erwachsenen Patienten in größerer Menge zugeführte Citrat und 4. die daraus folgende Notwendigkeit der intravenösen Zufuhr von Calcium und Kalium.

Die Patienten werden in der Regel nach Durchführung einer Chemotherapie gemäß dem Studienprotokoll der bestehenden Erkrankung mit G-CSF mit 5-10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ KG pro Tag stimuliert. Ein CD34+-Monitoring ist empfohlen und sollte bei steigenden Leukozytenzahlen $> 1000/\mu\text{l}$ begonnen werden. Die Stammzell-Apherese kann ab einem Wert von 20/ μl CD34+-Zellen durchgeführt werden. Bei Patienten, bei denen dieser Wert nicht erreicht wird, sollte dieser an dem Tag des erwarteten Peaks der Mobilisation apheresiert werden. Eine Empfehlung zum Einsatz von Plerixafor bei pädiatrischen Patienten kann aktuell noch nicht gegeben werden, die Zulassung für „poor mobilizer“ ist allerdings beantragt.

Um einen ausreichenden Blutfluss während der Apherese zu gewährleisten, werden entweder 2 großlumige periphere Venenverweilkanülen oder ein doppellumig, zentral liegenden Zugang benötigt. Bei Vorhandensein eines doppellumigen Hickman-Katheters kann darüber eine ausreichende Menge CD34+-Zellen gesammelt werden (56, 57). Das bei Kindern meist mit einer Narkose verbundene Legen eines Shaldon-Katheters kann so vermieden werden (57). Sollte keine Möglichkeit einer Apherese über periphere Venen bestehen bzw. kein zentral liegender Katheter vorhanden sein, kann die Anlage eines Shaldon-Katheters notwendig werden.

Aufgrund des extrakorporalen Volumens im Apheresesystems sollte bei Kindern mit einem Körpergewicht unter 20 kg das Separationsset mit einem Erythrozytenkonzentrat (EK) vorgefüllt werden (Zunächst Füllen des Apheresesystems mit NaCl 0,9%, dann Vorfüllen mit einem blutgruppenverträglichen EK über die Entnahmeseite, das über die Rückgabeseite rückfließendes Volumen verwerfen, bis der Rückgabeschenkel mit Blut gefüllt ist; dann erst den Patienten anschließen). Bei Kindern unter 6 kg Körpergewicht empfiehlt es sich zudem dem Erythrozytenkonzentrat an den Hämatokritwert des Patienten adaptiert Blutplasma zuzufügen. Bei Geräten mit sequentieller Absammlung muss bei kleinen Patienten beachtet werden, dass pro Absammlung etwa 50 ml Volumen dem System in kurzer Zeit entzogen werden (Gefahr der Hypovolämie).

Für die Stammzellapherese stehen Geräte verschiedener Hersteller zur Verfügung, die weitgehend automatisierte Stammzellprogramme aufweisen. Diese müssen gegebenenfalls manuell an die pädiatrischen Gegebenheiten wie Flussvolumen und Antikoagulanzen (ACD)-Menge angepasst werden (56). Ggf. muss ein Blutflussvolumen von unter 10 ml/min akzeptiert werden. Bei zusätzlicher Heparinisierung mit 100 U/kg KG kann in der Regel der ACD-Zulauf auf 1:13 verringert werden, um das Risiko der Hypocalzämie zu verringern. Zur Vorbeugung von ACD-assoziiierter Toxizität empfiehlt sich weiterhin eine kontinuierliche intravenöse Gabe von Ca-Gluconat und Kaliumchlorid, verbunden mit regelmäßig durchgeführten Kontrollen der Elektrolyte sowie einem kontinuierlichen Monitoring von Blutdruck, Sättigung und EKG.

Unter den oben genannten Bedingungen ist eine Apherese mit dem 3fachen Blutvolumen zuverlässig möglich. Für die Durchführung einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation sollte wie bei Erwachsenen eine minimale Stammzellmenge von 2×10^6 kg/KG CD34+ Zellen zur Verfügung stehen (16).

Literatur

1. **Richtlinie zur Herstellung und Anwendung von hämatopoetischen Stammzellzubereitungen.** *Dtsch Arztebl.* 2014;111(33-34).
2. **Vellenga E, van Agthoven M, Croockewit AJ, Verdonck LF, Wijermans PJ, van Oers MH, et al.** Autologous peripheral blood stem cell transplantation in patients with relapsed lymphoma results in accelerated haematopoietic reconstitution, improved quality of life and cost reduction compared with bone marrow transplantation: the Hovon 22 study. *Br J Haematol.* 2001;114(2):319-26.
3. **Vose JM, Sharp G, Chan WC, Nichols C, Loh K, Inwards D, et al.** Autologous transplantation for aggressive non-Hodgkin's lymphoma: results of a randomized trial evaluating graft source and minimal residual disease. *J Clin Oncol.* 2002;20(9):2344-52.
4. **Schmitt M, Hoffmann JM, Lorenz K, Publicover A, Schmitt A, Nagler A.** Mobilization of autologous and allogeneic peripheral blood stem cells for transplantation in haematological malignancies using biosimilar G-CSF. *Vox Sang.* 2016;111(2):178-86.
5. **Lisenko K, Baertsch MA, Meiser R, Pavel P, Bruckner T, Kriegsmann M, et al.** Comparison of biosimilar filgrastim, originator filgrastim, and lenograstim for autologous stem cell mobilization in patients with multiple myeloma. *Transfusion.* 2017;57(10):2359-65.
6. **Mohty M, Hubel K, Kroger N, Aljurf M, Apperley J, Basak GW, et al.** Autologous haematopoietic stem cell mobilisation in multiple myeloma and lymphoma patients: a position statement from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2014;49(7):865-72.
7. **Kuan JW, Su AT, Leong CF.** Pegylated granulocyte-colony stimulating factor versus non-pegylated granulocyte-colony stimulating factor for peripheral blood stem cell mobilization: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Apher.* 2017;32(6):517-42.
8. **Romeo A, Chierichini A, Spagnoli A, Vittori M, Vacca M, Gozzer M, et al.** Standard- versus high-dose lenograstim in adults with hematologic malignancies for peripheral blood progenitor cell mobilization. *Transfusion.* 2010;50(11):2432-46.
9. **Sung AD, Grima DT, Bernard LM, Brown S, Carrum G, Holmberg L, et al.** Outcomes and costs of autologous stem cell mobilization with chemotherapy plus G-CSF vs G-CSF alone. *Bone Marrow Transplant.* 2013;48(11):1444-9.
10. **Kriegsmann K, Schmitt A, Kriegsmann M, Bruckner T, Anyanwu A, Witzens-Harig M, et al.** Orchestration of Chemomobilization and G-CSF Administration for Successful Hematopoietic Stem Cell Collection. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018.
11. **Tuchman SA, Bacon WA, Huang LW, Long G, Rizzieri D, Horwitz M, et al.** Cyclophosphamide-based hematopoietic stem cell mobilization before autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. *J Clin Apher.* 2015;30(3):176-82.
12. **Oyekunle A, Shumilov E, Kostrewa P, Burchert A, Trumper L, Wuchter P, et al.** Chemotherapy-Based Stem Cell Mobilization Does Not Result in Significant Paraprotein Reduction in Myeloma Patients in the Era of Novel Induction Regimens. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018;24(2):276-81.
13. **Duong HK, Savani BN, Copelan E, Devine S, Costa LJ, Wingard JR, et al.** Peripheral blood progenitor cell mobilization for autologous and allogeneic hematopoietic cell transplantation: guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20(9):1262-73.
14. **Perez-Simon JA, Martin A, Caballero D, Corral M, Nieto MJ, Gonzalez M, 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):1279-83.
15. **Weaver CH, Hazelton B, Birch R, Palmer P, Allen C, Schwartzberg L, et al.** An analysis of engraftment kinetics as a function of the CD34 content of peripheral blood progenitor cell collections in 692 patients after the administration of myeloablative chemotherapy. *Blood.* 1995;86(10):3961-9.
16. **Giralt S, Costa L, Schriber J, Dipersio J, Maziarz R, McCarty J, et al.** Optimizing autologous stem cell mobilization strategies to improve patient outcomes: consensus guidelines and recommendations. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20(3):295-308.
17. **Pusic I, Jiang SY, Landua S, Uy GL, Rettig MP, Cashen AF, et al.** Impact of mobilization and remobilization strategies on achieving sufficient stem cell yields for autologous transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008;14(9):1045-56.
18. **Lisenko K, Wuchter P, Hansberg M, Mangatter A, Benner A, Ho AD, et al.** Comparison of Different Stem Cell Mobilization Regimens in AL Amyloidosis Patients. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017.
19. **Blank N, Lisenko K, Pavel P, Bruckner T, Ho AD, Wuchter P.** Low-dose cyclophosphamide effectively mobilizes peripheral blood stem cells in patients with autoimmune disease. *Eur J Haematol.* 2016;97(1):78-82.
20. **Van Laar JM, Tyndall A.** Intense immunosuppression and stem-cell transplantation for patients with severe rheumatic autoimmune disease: a review. *Cancer Control.* 2003;10(1):57-65.
21. **Gratwohl A, Passweg J, Bocelli-Tyndall C, Fassas A, van Laar JM, Farge D, et al.** Autologous hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases. *Bone Marrow Transplant.* 2005;35(9):869-79.
22. **Burt RK, Shah SJ, Dill K, Grant T, Gheorghiane M, Schroeder J, et al.** Autologous non-myeloablative haemopoietic stem-cell transplantation compared with pulse cyclophosphamide once per month for systemic sclerosis (ASSIST): an open-label, randomised phase 2 trial. *Lancet.* 2011;378(9790):498-506.
23. **van Laar JM, Farge D, Sont JK, Naraghi K, Marjanovic Z, Larghero J, et al.** Autologous hematopoietic stem cell transplantation vs intravenous pulse cyclophosphamide in diffuse cutaneous systemic sclerosis: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;311(24):2490-8.
24. **Kriegsmann K, Heilig C, Cremer M, Novotny P, Kriegsmann M, Bruckner T, et al.** Successful collection of peripheral blood stem cells upon VIDE chemomobilization in sarcoma patients. *Eur J Haematol.* 2017;99(5):459-64.
25. **Vellenga E, van Putten W, Ossenkuppele GJ, Verdonck LF, Theobald M, Cornelissen JJ, et al.** Autologous peripheral blood stem cell transplantation for acute myeloid leukemia. *Blood.* 2011;118(23):6037-42.
26. **Schlenk RF, Taskesen E, van Norden Y, Krauter J, Ganser A, Bullinger L, et al.** The value of allogeneic and autologous hematopoietic stem cell transplantation in prognostically favorable acute myeloid leukemia with double mutant CEBPA. *Blood.* 2013;122(9):1576-

- 27. Rosenbaum ER, O'Connell B, Cottler-Fox M.** Validation of a formula for predicting daily CD34(+) cell collection by leukapheresis. *Cytotherapy*. 2012;14(4):461-6.
- 28. Wuchter P, Hundemer M, Schmitt A, Witzens-Harig M, Pavel P, Hillengass J, et al.** Performance assessment and benchmarking of autologous peripheral blood stem cell collection with two different apheresis devices. *Transfus Med*. 2017;27(1):36-42.
- 29. Lisenko K, Pavel P, Bruckner T, Puthenparambil J, Hundemer M, Schmitt A, et al.** Comparison between intermittent and continuous spectra optia leukapheresis systems for autologous peripheral blood stem cell collection. *J Clin Apher*. 2017;32(1):27-34.
- 30. Hundemer M, Engelhardt M, Bruckner T, Kraeker S, Schmitt A, Sauer S, et al.** Rescue stem cell mobilization with plerixafor economizes leukapheresis in patients with multiple myeloma. *J Clin Apher*. 2014;29(6):299-304.
- 31. Cheng J, Schmitt M, Wuchter P, Buss EC, Witzens-Harig M, Neben K, et al.** Plerixafor is effective given either preemptively or as a rescue strategy in poor stem cell mobilizing patients with multiple myeloma. *Transfusion*. 2015;55(2):275-83.
- 32. Wuchter P, Ran D, Bruckner T, Schmitt T, Witzens-Harig M, Neben K, et al.** Poor mobilization of hematopoietic stem cells-definitions, incidence, risk factors, and impact on outcome of autologous transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010;16(4):490-9.
- 33. Perseghin P, Terruzzi E, Dassi M, Baldini V, Parma M, Coluccia P, et al.** Management of poor peripheral blood stem cell mobilization: incidence, predictive factors, alternative strategies and outcome. A retrospective analysis on 2177 patients from three major Italian institutions. *Transfus Apher Sci*. 2009;41(1):33-7.
- 34. Ozsan GH, Micaleff IN, Dispenzieri A, Kumar S, Lacy MQ, Dingli D, et al.** Hematopoietic recovery kinetics predicts for poor CD34+ cell mobilization after cyclophosphamide chemotherapy in multiple myeloma. *American journal of hematology*. 2012;87(1):1-4.
- 35. Olivieri A, Marchetti M, Lemoli R, Tarella C, Iacone A, Lanza F, et al.** Proposed definition of 'poor mobilizer' in lymphoma and multiple myeloma: an analytic hierarchy process by ad hoc working group Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47(3):342-51.
- 36. Sancho JM, Morgades M, Grifols JR, Junca J, Guardia R, Vives S, et al.** Predictive factors for poor peripheral blood stem cell mobilization and peak CD34(+) cell count to guide pre-emptive or immediate rescue mobilization. *Cytotherapy*. 2012;14(7):823-9.
- 37. Han X, Ma L, Zhao L, He X, Liu P, Zhou S, et al.** Predictive factors for inadequate stem cell mobilization in Chinese patients with NHL and HL: 14-year experience of a single-center study. *J Clin Apher*. 2012;27(2):64-74.
- 38. Janikova A, Koristek Z, Vinklarkova J, Pavlik T, Sticha M, Navratil M, et al.** Efficacious but insidious: a retrospective analysis of fludarabine-induced myelotoxicity using long-term culture-initiating cells in 100 follicular lymphoma patients. *Exp Hematol*. 2009;37(11):1266-73.
- 39. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, Gastineau DA, et al.** Impact of lenalidomide therapy on stem cell mobilization and engraftment post-peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed myeloma. *Leukemia*. 2007;21(9):2035-42.
- 40. Mazumder A, Kaufman J, Niesvizky R, Lonial S, Vesole D, Jagannath S.** Effect of lenalidomide therapy on mobilization of peripheral blood stem cells in previously untreated multiple myeloma patients. *Leukemia*. 2008;22(6):1280-1; author reply 1-2.
- 41. Paripati H, Stewart AK, Cabou S, Dueck A, Zepeda VJ, Pirooz N, et al.** Compromised stem cell mobilization following induction therapy with lenalidomide in myeloma. *Leukemia*. 2008;22(6):1282-4.
- 42. Popat U, Saliba R, Thandi R, Hosing C, Qazilbash M, Anderlini P, et al.** Impairment of filgrastim-induced stem cell mobilization after prior lenalidomide in patients with multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009;15(6):718-23.
- 43. Sinha S, Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Hayman SR, Buadi FK, et al.** Majority of patients receiving initial therapy with lenalidomide-based regimens can be successfully mobilized with appropriate mobilization strategies. *Leukemia*. 2012;26(5):1119-22.
- 44. Mendrone A, Jr., Arrais CA, Saboya R, Chamone Dde A, Dulley FL.** Factors affecting hematopoietic progenitor cell mobilization: an analysis of 307 patients. *Transfus Apher Sci*. 2008;39(3):187-92.
- 45. Nakasone H, Kanda Y, Ueda T, Matsumoto K, Shimizu N, Minami J, et al.** Retrospective comparison of mobilization methods for autologous stem cell transplantation in multiple myeloma. *American journal of hematology*. 2009;84(12):809-14.
- 46. Baertsch MA, Kriegsmann K, Pavel P, Bruckner T, Hundemer M, Kriegsmann M, et al.** Platelet count before peripheral blood stem cell mobilization is associated with the need for plerixafor but not with the collection result. *Transfus Med Hemother*. 2018;45:24-31.
- 47. Richtlinie 2004/23/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31. März 2004 zur Festlegung von Qualitäts- und Sicherheitsstandards für die Spende, Beschaffung, Testung, Verarbeitung, Konservierung, Lagerung und Verteilung von menschlichen Geweben und Zellen.** *Amtsblatt der Europäischen Union*. (7.4.2004).
- 48. Richtlinie 2006/17/EG der Kommission vom 8. Februar 2006 zur Durchführung der Richtlinie 2004/23/EG des Europäischen Parlaments und des Rates hinsichtlich technischer Vorschriften für die Spende, Beschaffung und Testung von menschlichen Geweben und Zellen.** *Amtsblatt der Europäischen Union*. (9.2.2006).
- 49. EU-Leitfaden der Guten Herstellungspraxis – Humanarzneimittel und Tierarzneimittel (EU-GMP).** Europäische Kommission: *EudraLex*. 4.
- 50. Verordnung über die Anwendung der Guten Herstellungspraxis bei der Herstellung von Arzneimitteln und Wirkstoffen und über die Anwendung der guten fachlichen Praxis bei der Herstellung von Produkten menschlicher Herkunft (Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung - AMWHV) BGBl I S 2842.7. Juli 2017.**
- 51. Bundesgesetz über die Festlegung von Qualitäts- und Sicherheitsstandards für die Gewinnung, Verarbeitung, Lagerung und Verteilung von menschlichen Zellen und Geweben zur Verwendung beim Menschen (Gewebesicherheitsgesetz-GSG).** *BGBl I Nr 49/2008*. 19. März 2008.

- 52. Verordnung der Bundesministerin für Gesundheit, Familie und Jugend**, mit der nähere Regelungen für den Betrieb von Gewebebanken getroffen werden (Gewebebankenverordnung – GBVO). *BGBl II Nr 192/2008.13. Juni 2008.*
- 53. Verordnung der Bundesministerin für Gesundheit, Familie und Jugend** zur Festlegung von Standards für die Gewinnung von zur Verwendung beim Menschen bestimmter menschlicher Zellen und Geweben (Gewebeentnahmeeinrichtungs-verordnung – GEEVO). *BGBl II Nr 191/2008.13. Juni 2008.*
- 54. Verordnung der Bundesministerin für Gesundheit, Familie und Jugend** betreffend Gewebevigilanzmeldungen (Gewebevigilanzverordnung – GVVO) *BGBl II Nr 190/2008.13. Juni 2008.*
- 55. Guide to the quality and safety of tissues and cells for human application.** *European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM).*
- 56. Sorensen J, Jarisch A, Smorta C, Kohl U, Bader P, Seifried E, et al.** Pediatric apheresis with a novel apheresis device with electronic interface control. *Transfusion.* 2013;53(4):761-5.
- 57. Doberschütz N, Sörensen J, Bader P, Jarisch A.** Feasibility and efficiency of CD34+ peripheral blood stem cell apheresis via Hickman catheter in pediatric patients. *Submitted.*