

Mobilisierung der Blutstammzellen

Prof. Dr. Nadežda Basara, Medizinische Klinik I, Malteser Krankenhaus St. Franziskus-Hospital, Flensburg

Durch die Einbeziehung der autologen und allogenen Transplantation von Blutstammzellen nach vorangegangener myeloablativer Chemotherapie in das therapeutische Management hämatologischer und einiger onkologischer Neoplasien kann die Prognose der Patienten mit diesen Erkrankungen zum Teil verbessert werden. Mittlerweile werden die benötigten Progenitorzellen nicht mehr direkt dem Knochenmark, sondern mittels Leukapherese dem peripheren Blut entnommen.

Risikofaktor	Strategie zur Stammzellmobilisierung
niedrige Anzahl der Thrombozyten und CD34 ⁺ -Zellen	Regime zur Förderung der HSZ-Proliferation (z.B. mit Stammzellfaktor, Cyclophosphamid)
niedriger TNF- α -Level	Regime, die Makrophagen-abhängige Signalwege umgehen (z.B. mit Plerixafor)
hohes Alter	<ul style="list-style-type: none"> – Regime zur Förderung der HSZ-Proliferation (z.B. mit Stammzellfaktor, Cyclophosphamid) – risikoadaptierte Plerixafor-Gabe um das Ansprechen auf G-CSF zu erhöhen – kontinuierliche Bisphosphonat-Gabe während PTH-Gewinnung bei experimentellen Modellen
Grunderkrankung	Knochenmark vor HSZ-Gewinnung von Tumorzellen befreien
vorherige extensive Radiotherapie unter Einbeziehung des roten Knochenmarks	<ul style="list-style-type: none"> – sofern möglich Absammlung der HSZ vor extensiver Radiotherapie – risikoadaptierte Plerixafor-Gabe – Regime zur Förderung der HSZ-Proliferation (z.B. mit Stammzellfaktor, Cyclophosphamid)
vorherige Chemotherapie: <ul style="list-style-type: none"> – Melphalan – Fludarabin – intensive Chemotherapie (z.B. Hyper-CVAD) 	<ul style="list-style-type: none"> – Melphalan-Gabe erst nach autologer HSZ-Gewinnung – HSZ-Gewinnung frühzeitig, nach <4 Zyklen mit Fludarabin – Therapie mit Stammzellfaktor oder präventiv risikoadaptiert mit Plerixafor bei mit Fludarabin und stark vorbehandelten Patienten
vorherige Lenalidomid-Therapie	<ul style="list-style-type: none"> – HSZ-Gewinnung frühzeitig, nach <4 Zyklen – zeitweise Unterbrechung der Lenalidomid-Therapie während HSZ-Gewinnung
<small>CVAD=Cyclophosphamid/Vincristin/Adriamycin/Dexamethason; G-CSF=Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; HSZ=hämatopoetische Stammzellen; PTH=Parathyroidhormon; TNF-α=Tumor-Nekrose-Faktor-α</small>	

Tabelle 1 ▶ Risikofaktoren und Strategien für die Mobilisierung der Blutstammzellen (modifiziert nach [10])

Die Mobilisierung hämatopoetischer Stammzellen wurde erstmals im Jahr 1976 bei Patienten mit soliden Tumoren (vor allem Ovarialkarzinomen) nach myelosuppressiver Chemotherapie und 1977 bei gesunden Probanden nach der Applikation von Endotoxin beschrieben [1, 2]. Die Arbeitsgruppe von Professor Metcalf konnte 1988 die Wirkung von G-CSF (Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor) bei der Blutstammzellmobilisierung bei Patienten mit Tumorerkrankungen zeigen [3]. Die erste Transplantation von mit G-CSF mobilisierten peripheren Blutstammzellen (PBSZ) erfolgte im Jahr 1992 [4]. Heutzutage werden weltweit bei nahezu allen autologen und ungefähr drei Viertel der allogenen Transplantationen PBSZ verwendet [5].

Die Mobilisierung hämatopoetischer Stammzellen wird nach Chemotherapie mit nachfolgender G-CSF-Applikation oder durch alleinige G-CSF-Stimulation erreicht. Europäische Arbeitsgruppen favorisieren die kombinierte Gabe, insbesondere aufgrund des Anti-Tumor-Effekts der zuvor applizierten Chemotherapie, während im angloamerikanischen Raum Blutstammzellen auch mit G-CSF allein mobilisiert werden [6].

Bei gesunden Spendern wird G-CSF in einer Dosis von 5 μ g/kg KG bis 10 μ g/kg KG (pro Tag) eingesetzt. Durch eine Dosiserhöhung der Wachstumsfaktoren (2x8 μ g/kg KG oder 2x12 μ g/kg KG täglich) kann die Ausbeute der CD34⁺-Zellen gesteigert werden [7]. Zudem ist es durch die Verwendung großlumiger Zugänge bei der Apherese möglich, auch mit niedrigeren G-CSF-Dosen ausreichende PBSZ-Mengen zu erhalten. Ergebnissen mehrerer prospektiv randomisierter Studien zufolge soll glykosylierter G-CSF (Lenograstim) die Stammzellen effektiver als nicht-glykosylierter G-CSF (Filgrastim) mobilisieren [8, 9].

Obwohl mit G-CSF-basierten Regimen zumeist ausreichend PBSZ für die Transplantation erhalten werden, wird bei 5% bis 30% der gesunden Spender bzw. der Patienten ein Mobilisierungsversagen beobachtet (Leukozyten <10.000/ μ l und CD34⁺-Zellen <20/ μ l). Risikofaktoren für ein Versagen der Mobilisierungsregime sind in **Tabelle 1** aufgeführt.

Die zielgerichtete Rückkehr der Blutstammzellen in das Knochenmark nach erfolgter intravenöser Transfusion des Transplantats wird als Homing bezeichnet. Stammzellmobilisierung und -homing sind

multifaktorielle Prozesse, an denen Adhäsionsmoleküle, parakrine Zytokine, die extrazelluläre Matrix des Knochenmarks und chemotaktische Faktoren beteiligt sind. Zunehmende Kenntnisse über die Mechanismen könnten eine Verbesserung der klinischen Anwendung ermöglichen, z.B. durch eine optimierte Mobilisierung der hämatopoetischen Stammzellen bei den Spendern und ein effektiveres Homing nach der Transplantation. Wie bereits 2008 berichtet, exprimieren die humanen Blutstammzellen den Chemokinrezeptor CXCR4 (C-X-C Chemokine Receptor Type 4), dessen Ligand SDF-1 α (Stromal Cell-Derived-Factor-1 α) von Stromazellen im Knochenmark sezerniert wird [11]. Die hämatopoetischen Stammzellen folgen diesem Signal ins Knochenmark, wo sie durch SDF-1 α weitgehend immobilisiert werden. Die Unterbrechung der Bindung zwischen CXCR4 und SDF-1 α führt wiederum zur Mobilisierung der Blutstammzellen. Für einen Inhibitor des CXCR4 (AMD3100/Plerixafor) konnte bereits in Phase-III-Studien bei der Mobilisierung hämatopoetischer Stammzellen eine mit G-CSF synergistische Wirkung nachgewiesen werden. Dies ermöglicht eine schnellere Durchführung der Apherese und eine Blutstammzellmobilisierung bei Patienten, bei denen diese mit G-CSF allein nicht ausreichend war. In der randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie von DiPersio et al. bewirkte Plerixafor mit G-CSF bei 298 Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) eine signifikant effektivere Mobilisierung der CD34 $^{+}$ -Zellen als Placebo mit G-CSF: Der

primäre Endpunkt ($\geq 5 \times 10^6$ CD34 $^{+}$ -Zellen/kg KG) wurde bei 59% der Patienten der Plerixafor-Gruppe und 20% der Patienten der Placebo-Gruppe erreicht ($p < 0,001$) [12]. Unter G-CSF plus Plerixafor wurden bei 87% und unter G-CSF plus Placebo bei 47% der Patienten $\geq 2 \times 10^6$ CD34 $^{+}$ -Zellen/kg KG mit ≤ 4 Apheresen erhalten ($p < 0,0001$). In einer weiteren Untersuchung konnten bei 40% der Patienten mit NHL bzw. multiplem Myelom sowie vorangegangener unzureichender Mobilisierung der Blutstammzellen nach der Gabe von Plerixafor und G-CSF ausreichend Blutstammzellen gewonnen werden ($> 2 \times 10^6$ CD34 $^{+}$ -Zellen/kg KG) [13]. 96% der Patienten konnten erfolgreich transplantiert werden. Diese Ergebnisse führten im Jahr 2010 zur Zulassung von Plerixafor in der europäischen Union in Kombination mit G-CSF.

Die Wirkung der Inhibition der CXCR4/SDF-1 α -Bindung wird mittels neuer CXCR4-Antagonisten weiter erforscht, wie z.B. mit POL6326 und BTK140 in einer Phase-I-Studie bei Patienten mit multiplem Myelom. Darüber hinaus werden Natalizumab und andere $\alpha 4$ -Integrin-Hemmer bei Patienten mit Plerixafor-Versagen untersucht. Somit können durch Erkenntnisse über den Mechanismus der Blutstammzellmobilisierung neue Strategien für Patienten entwickelt werden, für die bislang eine erfolgreiche Transplantation nicht wahrscheinlich war. ■

Literatur

- [1] Richman CM et al. (1976) *Blood* 47: 1031–1039
- [2] Cline MJ, Golde DW (1977) *Exp Hematol* 5: 186–190
- [3] Dührsen U et al. (1988) *Blood* 72: 2074–2081
- [4] Sheridan WP et al. (1992) *Lancet* 339: 640–644
- [5] Current Uses and Outcomes of Hematopoietic Stem Cell Transplantation 2010; www.cibmtr.org
- [6] Goldschmidt H et al. (1996) *Bone Marrow Transplant* 17: 691–697
- [7] Basara N et al. (2000) *Bone Marrow Transplant* 25: 371–376
- [8] Höglund M et al. (1997) *Eur J Haematol* 59: 177–183
- [9] Fischer JC et al. (2005) *Br J Haematol* 130: 740–746
- [10] To LB et al. (2011) *Blood* 118: 4530–4540
- [11] Basara N (2008) *Onkologisch* 1: 12–13
- [12] DiPersio JF et al. (2009) *J Clin Oncol* 27: 4767–4773
- [13] Stiff P et al. (2009) *Biol Blood Marrow Transplant* 15: 249–256

EDITORIAL BOARD

- Basara, Nadežda**,
Medizinische Klinik I, Malteser Krankenhaus
St. Franziskus-Hospital, Flensburg
- Ehninger, Gerhard**,
Medizinische Klinik und Poliklinik I,
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden
- Ho, Anthony D.**,
Medizinische Klinik und Poliklinik V,
Universitätsklinikum Heidelberg
- Link, Hartmut**,
Medizinische Klinik I,
Westfal-Klinikum GmbH, Kaiserslautern
- Schmitz, Norbert**,
Abteilung Hämatologie, Onkologie und
Stammzelltransplantation,
Asklepios Klinik St. Georg, Hamburg
- Schuler, Martin**,
Innere Klinik (Tumorforschung),
Westdeutsches Tumorzentrum
Universitätsklinikum Essen
- Straka, Christian**,
Abteilung Hämatologie und Onkologie,
Schön Klinik Starnberger See, Berg

IMPRESSUM

Onkologisch 1/2012

Herausgeber:

Chugai Pharma Marketing Ltd.,
Frankfurt am Main

Springer Medizin
Springer-Verlag GmbH
Tiergartenstraße 17, 69121 Heidelberg
Springer ist Teil der Fachverlagsgruppe
Springer Science+Business Media.

Corporate Publishing:

Ulrike Hafner (Leitung),
Dr. Katharina Finis (verantwortlich),
Dr. Friederike Holthausen, Sabine Jost,
Sonja Kauffmann, Dr. Claudia Krekeler,
Inge Kunzenbacher, Dr. Christine Leist,
Melanie Leshel, Dr. Sabine Lohrengel,
Dr. Annemarie Musch, Dr. Monika Prinoth,
Ingo Schröder, Dr. Petra Stawinski,
Dr. Carin Szosteck, François Werner,
Teresa Windelen

© Springer-Verlag GmbH 2012

Grafische Konzeption & Design:

Künkel+Lopka Medienentwicklung

Layout: buske-grafik, Heidelberg

Druck: Druckpress GmbH, Leimen

Titelbild: © Gschmeissner | SPL | Agentur Focus
Foto Inhalt: © Gschmeissner | SPL | Agentur Focus

online: www.chugaiapharma.de
www.onkodin.de

ISSN print: 1865-5769

ISSN web: 1865-5815

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutzgesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen. Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.