

## HSCT- MANAGEMENT

### Effizienteres Monitoring der Stammzell-Apherese

#### Die Transplantation hämatopoetischer Stammzellen

Die Transplantation hämatopoetischer Stammzellen (haematopoietic stem cell transplantation, HSCT) ist eine Behandlung, bei der das hämatopoetische System des Patienten durch Chemotherapie oder Strahlentherapie unterdrückt und entweder mit zuvor aus diesem Patienten entnommenen Stammzellen oder mit Zellen einer anderen Person (Spender) ersetzt wird. Einer der Vorteile dieser Behandlung ist, dass dadurch bei Patienten mit resistenten Tumoren aggressivere Behandlungen durchgeführt werden können. Außerdem können die transplantierten Zellen eine heilende Wirkung auf die maligne hämatologische Erkrankung des Patienten haben [1, 2].

Die Fortschritte in den klinischen Protokollen für HSCT haben zu einer deutlichen Zunahme der Anzahl an weltweit durchgeführten Transplantationen geführt. 2013 wurde die millionste HSCT durchgeführt [3]. Traditionell wurden die hämatopoetischen Stammzellen aus dem Knochenmark entnommen. Heute wird mit mobilisierten Stammzellen angereichertes peripheres Blut um ein Vielfaches häufiger als Knochenmark eingesetzt [4]. Jährlich

werden in Europa etwa 40.000 Stammzelltransplantationen aus peripherem Blut durchgeführt [5].

Das periphere Blut hat gegenüber dem Knochenmark als Quelle für Stammzellen mehrere Vorteile. Die Entnahme von hämatopoetischen Stammzellen aus peripherem Blut ist weniger invasiv als ihre Entnahme aus dem Knochenmark und erfordert keine Betäubung. Die Rekonstitution von Neutrophilen und Thrombozyten, die Marker für erfolgreiches Angehen des Transplantats nach der Transplantation, tritt nach der Stammzellentransplantation aus peripherem Blut früher ein als nach der Knochenmarktransplantation [6]. Hämatopoetische Stammzellen aus Nabelschnurblut werden ebenfalls zu einem geringeren Grad verwendet, üblicherweise bei Kindern oder bei Patienten, für die kein kompatibler Knochenmarkspender oder mobilisierte Stammzellen aus peripherem Blut gefunden werden konnten. Es wird erwartet, dass peripheres Blut auch in Zukunft die Hauptquelle für hämatopoetische Stammzellen für HSCT bleiben und dass die jährliche Anzahl an Transplantationen weiter steigen wird.

Die Apherese ist ein für die Entnahme von Stammzellen aus peripherem Blut erforderliches Verfahren. Gleichzeitig stellt sie einen Teil des Transplantationsprozesses von Stammzellen aus peripherem Blut dar. Der Prozess kann in klar definierte Phasen wie Mobilisierung, Apherese (Entnahme), Vorbereitung des Produkts für die Lagerung, Infundieren des Transplantats, Angehen des Transplantats und Erholung zusammengefasst werden. Dieses White Paper konzentriert sich auf die Einführung der XN Stem Cells-Anwendung des Analysesystems XN-20 zur Optimierung des Verfahrens der Apherese von Stammzellen in peripherem Blut.

### XN Stem Cells: Die Technologie hinter der automatisierten Stammzellenzählung

Die automatisierte Stammzellenzählung ist eine äußerst einfache, aber verlässliche und standardisierte Methode. Auf Knopfdruck werden vom Hämatologiesystem 190 µL Blut oder Apheresematerial aspiriert. Die Ergebnisse sind innerhalb weniger Minuten verfügbar – ohne, dass manuelles Gating, Vorbehandlung oder Waschschriffe notwendig wären. Aus dem Aliquot werden vier unabhängige Stammzellenzählungen vorgenommen und der Durchschnittswert gebildet, was die Analyse besonders genau und verlässlich macht. Die Anzahl der Stammzellen wird als absoluter Wert (XN-HPC#) sowie als relativer Anteil (XN-HPC% – bezogen auf die Leukozytenzahl) ausgegeben.

Die XN Stem Cells werden mit dem XN-20 mittels fluoreszenzbasierter Durchflusszytometrie gezählt. Das Gerät verwendet einen speziellen Messkanal zur Bestimmung der weißen Vorläuferzellen und pathologischen Blutzellen, den WPC-Kanal. Während der Analyse werden Vorwärtsstreulicht-, Seitwärtsstreulicht- und Seitwärtsfluoreszenzlicht-Signale erfasst. Das Vorwärtsstreulicht-Signal (FSC) entspricht der Größe der Zelle und das Seitwärtsstreulicht-Signal (SSC) der internen strukturellen Komplexität/Granularität. Die Fluoreszenzintensität (SFL) ist abhängig von mehreren Faktoren, wie etwa dem Reifegrad der Zelle und ob sie reaktiven oder malignen Ursprungs sind [7].

Die Fluoreszenzintensität der Zellen im WPC-Kanal hängt stark von der Permeabilität der Zellen für das WPC-Reagenz ab. Eine starke Perforation der Membran durch das Reagenz führt dazu, dass der Zellinhalt durch die Poren fließt. Dies verringert zum einen die Zellgröße, führt jedoch gleichzeitig auch zu einer höheren Fluoreszenzintensität, weil vermehrt Fluoreszenzmarker in die Zelle gelangen und an die DNA binden kann [8].

Unreife Stammzellen unterscheiden sich durch ihre Membranlipidzusammensetzung von reiferen Vorläuferzellen. Die Stammzellmembranen sind relativ widerstandsfähig gegenüber der Permeabilisierung durch das WPC-Reagenz [8].

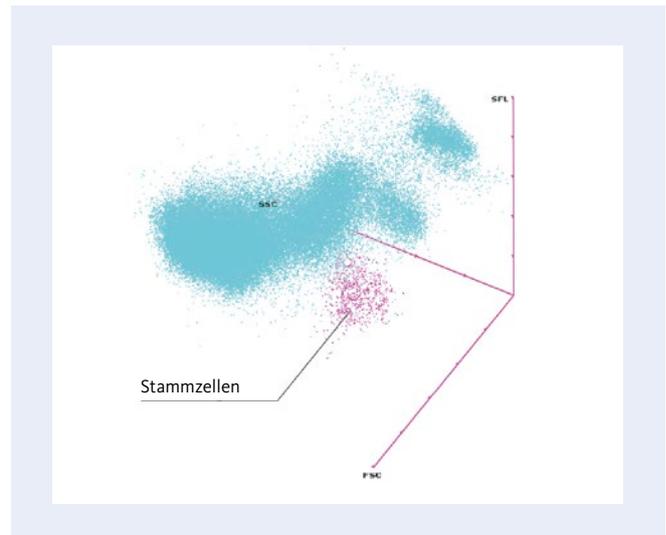


Abb. 1 Cluster von XN Stem Cells im 3D-Modell eines WPC-Kanal-Scattergramms

Daher zeigen sich Stammzellen in der graphischen Darstellung mit einer mittleren Größe (mittelgroße FSC), einer geringen Granularität (geringe SSC) und einer relativ geringen Fluoreszenzintensität (geringe bis mittlere SFL).

Mittels dieses fluoreszenzbasierten durchflusszytometrischen Verfahrens können im System drei Dimensionen genutzt werden, um Stammzellen zu erkennen und von anderen Zellen zu unterscheiden (siehe Abb. 1). Zellpopulationen wie z. B. NRBC, myeloide Vorläuferzellen oder Lymphozyten, die morphologisch gesehen Stammzellen ähneln, stören die Stammzellenzählung nicht, da ihre Membranen anders zusammengesetzt sind. Sie zeigen im Vergleich zu Stammzellen andere Volumina und Fluoreszenzintensitäten im WPC-Kanal. Infolgedessen wird eine gute Separation der Stammzellpopulation und eine hohe Genauigkeit des Zählwerts erzielt.

### Optimierung des aktuellen Stammzellen-Aphereseablaufs

XN Stem Cells ist eine Lösung, die Sie zur Optimierung des Aphereseablaufs einer Stammzell-Transplantation in den folgenden Phasen verwenden können:

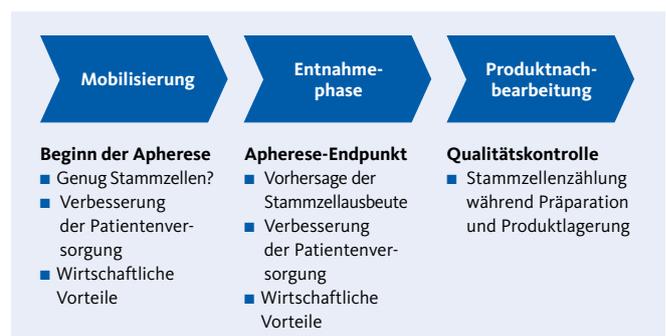


Abb. 2 Schematische Übersicht der Umsetzungspunkte für XN Stem Cells zur Optimierung der Stammzellenapherese

### Mobilisierung und Zählung von CD34

Bei gesunden Spendern beträgt der Anteil der CD34+-Zellen, die in einem stabilen Zustand in der gesamten kernhaltigen Zellpopulation in peripherem Blut zirkulieren, etwa 0,06 % oder 2–5 pro  $\mu\text{L}$ . Die Mobilisierung von Stammzellen aus dem Knochenmark in das periphere Blut vor der Entnahme der Stammzellen erhöht jedoch die Konzentration der Stammzellen um einen Faktor von 10–100 [6]. Die optimale Konzentration von Stammzellen für ein erfolgreiches Angehen des Transplantats beträgt 5–10  $\times 10^6$  CD34+-Zellen pro kg Körpergewicht des Empfängers. Die Mindestkonzentration beträgt  $2 \times 10^6$  CD34+-Zellen pro kg Körpergewicht. Die festgelegten Grenzen für den Beginn der Entnahme können je nach Land und Zentrum voneinander abweichen, befinden sich aber üblicherweise innerhalb einer Spanne von 10–20 CD34+-Zellen pro  $\mu\text{L}$ .

Zytokin-Regimes zur Mobilisierung von Stammzellen, ihre Dosis und ihr Zeitplan unterscheiden sich je nach Transplantationszentrum und sind stark vom Umfang der behandelten Symptomatiken abhängig. Die meisten Transplantationsgruppen verwenden ein fünftägiges Regime, bei dem am fünften Tag mit der Stammzellentnahme begonnen wird [6]. Einige Zentren melden jedoch kürzere Mobilisierungszeiträume von vier oder sogar drei Tagen Verabreichung von Zytokine.

Vor Beginn der Stammzellentnahme muss der Mobilisierungserfolg beurteilt werden, um zu entscheiden, ob mit der Stammzellentnahme begonnen werden kann. In der Vergangenheit wurde eine Erhöhung des WBC-Werts als Marker für Stammzellmobilisierung genutzt. Der WBC-Wert korreliert jedoch nur schwach mit dem CD34+-Wert in mobilisiertem peripheren Blut [9].

CD34+-Zellen werden im mobilisierten peripheren Blut mit Hilfe der Immundurchflusszytometrie nach dem vorgeschlagenen ISHAGE-Protokoll gezählt [10]. Allgemein werden im Handel erhältliche Kits zur Einfärbung von CD34, CD45 und den Marker für Apoptose/Zell-Viabilität, 7AAD verwendet.

Im Durchschnitt wird die CD34-Zählung im mobilisierten Blut bei autologen Transplantationen zwei- bis dreimal durchgeführt, und einmal beim Spenderblut in allogenen Transplantationen. Auch wenn die CD34-Durchflusszytometrie der gegenwärtige »Goldstandard« für die Stammzellbeurteilung ist, hat die Methode einige Grenzen:

Erstens ist das Verfahren langwierig. Die Probe erfordert Markierungs- und mehrere Waschschrte, und das gesamte Analyseverfahren kann bis zu 1,5 Stunden dauern. Zweitens sind die im Handel erhältlichen Antikörper-Sets ziemlich kostenintensiv. Drittens erfordert das richtige »Gating« der Zellpopulationen im klassischen Durchflusszytometer erfah-

renes Laborpersonal, und die Ergebnisse können je nach dem Bediener des Durchflusszytometers deutlich voneinander abweichen. Andere Faktoren, die die Variabilität der Werte in und zwischen Laboren beeinflussen, sind unter anderem die Art des Durchflusszytometers, das verwendete Protokoll und der Hersteller der Antikörper [11]. Zuletzt zeigten externe Qualitätskontrollmaßnahmen einen großen Unterschied des CD34-Werts verschiedener Labore [12]. Es gibt gemeldete Fälle, in denen Antikörper gegen CD34 mit Substanzen im Plasma interagierten und falsch positive CD34-Analyseergebnisse verursachten [13].

Die XN Stem Cells-Methode zeigt eine ausgezeichnete Korrelation mit der CD34-Zählung im mobilisierten peripheren Blut [14–16]. Die nachfolgende Tabelle (Tabelle 1) fasst die Korrelationswerte zwischen XN Stem Cells und CD34 in mobilisiertem peripheren Blut und Aphereseprodukten zusammen, die in der neuesten multizentrischen Studie in den Niederlanden beobachtet wurden.

**Tabelle 1** Korrelationen von XN Stem Cells und CD34 in mobilisierten peripheren Blut- und Aphereseproben (Gromme et al., eingereichtes Manuskript)

	Steigung	Achsenabschnitt, Zellen/ $\mu\text{L}$	r-Wert	Anzahl an Proben
Alle Proben	0,95	0,52	0,97	214
Peripheres Blut	0,92	0,98	0,92	147
Apherese-Zwischenprodukt	0,86	146,1	0,98	22
Apherese-Endprodukt	0,99	92,07	0,94	45

XN Stem Cells kann als Ersatz für die meisten CD34-Zählungen im mobilisierten peripheren Blut genutzt werden, um den Beginn der Stammzellentnahme festzulegen. Studien haben gezeigt, dass für CD34- und XN Stem Cells-Zählungen dieselben Cut-off-Werte verwendet werden können [15]. Sie schlagen vor, einen höheren Cut-off-Wert (38 Zellen pro  $\mu\text{L}$ ) für gute Mobiliser und einen geringeren Cut-off-Wert (20 Zellen pro  $\mu\text{L}$ ) für erwartbar schlechtere Mobiliser zu nutzen. Sysmex empfiehlt Kunden zu evaluieren, welcher Cut-off-Wert am besten zu ihrem Arbeitsablauf passt, da dies vom Spektrum der verschiedenen Pathologien in den jeweiligen Transplantationszentren abhängt. Von der Verwendung eines Cut-off-Werts unter 20 Zellen pro  $\mu\text{L}$  wird abgeraten. Als Startpunkt sollten CD34-Zählungen in der mobilisierten Blutprobe durchgeführt werden, wobei der XN Stem Cells-Wert über, aber nahe an dem Cut-off-Wert von 20 Zellen pro  $\mu\text{L}$  liegen sollte.

Die folgenden Cut-off-Werte können als grobe Anhaltspunkte verwendet, sollten aber dennoch von jedem Labor verifiziert werden:

- a) XN-HPC < 20 pro  $\mu$ L
  - Fortsetzung der Mobilisierung; keine CD34-Zählung; Patient kommt am nächsten Tag zur Kontrolle
- b) XN-HPC  $\geq$  20 und < 30 pro  $\mu$ L
  - Durchführung einer CD34-Bestimmung; Beginn oder Verschiebung der Apherese je nach CD34-Zählung gemäß dem etablierten Verfahren des Labors
- c) XN-HPC  $\geq$  30 pro  $\mu$ L
  - Beginn der Apherese; CD34-Test ist nicht zwingend erforderlich

### Stammzellentnahme

Mobilisierte Stammzellen werden während der Stammzellenapherese mit einem Separator aus peripherem Blut entnommen. Ein Aphereseprozess dauert mehrere Stunden, üblicherweise vier bis fünf. Im Allgemeinen durchläuft das Dreifache der körpereigenen Blutmenge den Separator. In einigen Fällen mit schlechter Mobilisierung sind möglicherweise mehrere Aphereseprozesse an aufeinander folgenden Tagen erforderlich, um eine ausreichende Anzahl an Stammzellen zu erhalten, was für die Spender unangenehm ist.

Nach dem ersten Apheresezyklus, in dem die Blutmenge eines Körpers durch den Separator gelaufen ist, fällt die Konzentration der Stammzellen im peripheren Blut des Spenders deutlich ab und sinkt in den nachfolgenden Runden aufgrund der Entfernung der Stammzellen aus dem Blutstrom noch weiter. Andererseits werden während der Apherese die Stammzellen weiter aus dem Knochenmark in das periphere Blut mobilisiert, und bis zu 55 % der Stammzellen in dem Apherese-Endprodukt bestehen aus den während dem Aphereseprozess selbst mobilisierten Stammzellen. Sowohl der Rückgang der Stammzellkonzentration als auch die Mobilisierung während der Apherese variiert deutlich von Person zu Person [17, 18].

Apheresezentren verwenden eine Formel zur Berechnung des erforderlichen Umfangs der Apherese und zur Vorhersage der Stammzellausbeute auf Grundlage des CD34-Werts im mobilisierten Blut vor der Apherese, der erwarteten Effizienz der Apherese und dem Gewicht des Patienten [19]. Üblicherweise wird in die Stammzellentnahme nicht eingegriffen. Einige Labore führen jedoch nach der ersten Entnahmerunde eine CD34-Zählung aus dem Apheresebeutel durch, um zu beurteilen, ob die Entnahme mit der vorhergesagten Effizienz läuft und eine angemessene Anzahl an Stammzellen erbringen wird.

Während einer multizentrischen Studie in den Niederlanden zeigte der XN Stem Cells-Wert eines Apherese-Zwischenprodukts eine gute Korrelation ( $r = 0,98$ ) mit dem CD34-Ergebnis im Apherese-Endprodukt (Gromme *et al.*, eingereichtes Manuskript).

Die XN Stem Cells-Anwendung kann zur Optimierung des Aphereseprozesses während der Stammzellentnahmephase verwendet werden. Eine Apherese-Zwischenprobe aus dem Apheresebeutel kann nach zwei Apheresezyklen gemessen werden. Im Falle einer sehr effizienten Entnahme kann die Apherese früh beendet werden. Dies würde bedeuten, dass der Spender früher nach Hause gehen kann, und das Bett auf der Aphereseabteilung ist frei für einen weiteren Patienten bzw. ein weiteres Verfahren. Im Falle einer weniger effizienten Apherese als erwartet, kann die Apherese an diesem Tag verlängert werden, um die Entnahme zu verbessern. Der Patient muss dann möglicherweise nicht am nächsten Tag für eine erneute Entnahme wiederkommen. Diese Art der Aphereseoptimierung verbessert das Patientenerlebnis des Spenders und erzielt durch die bessere Verwaltung der Betten in der Aphereseabteilung Kosteneinsparungen.

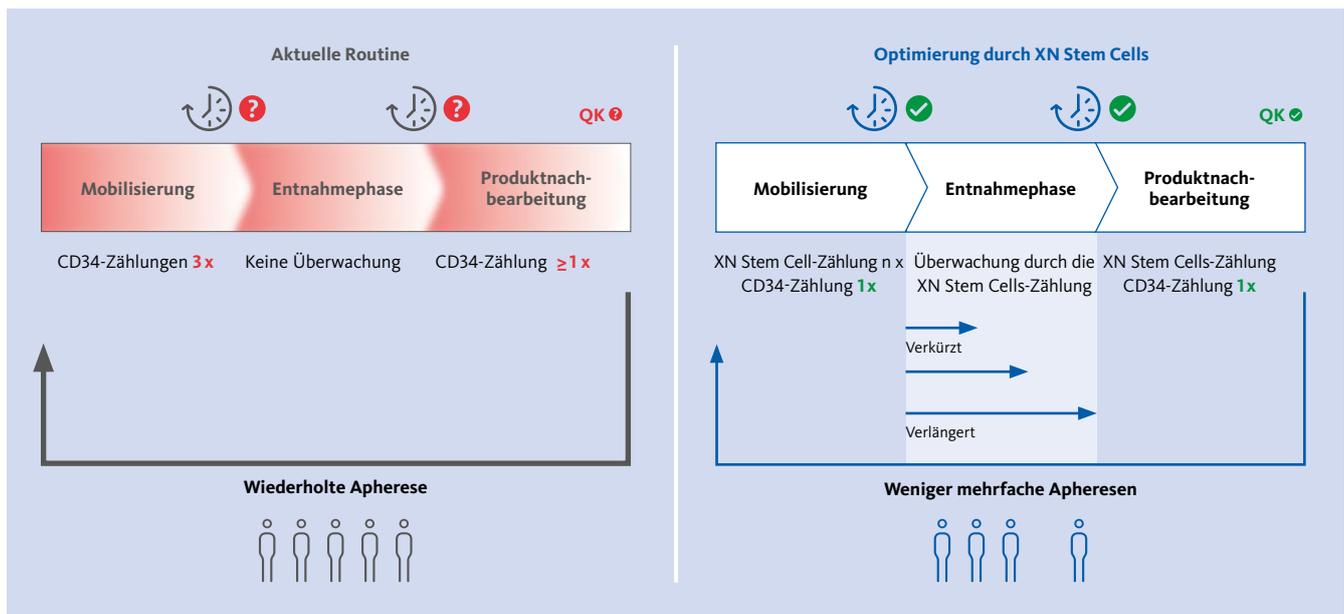
### Nachbearbeitung des Aphereseprodukts

Einige Richtlinien erfordern, dass eine CD34-Zählung aus dem Endprodukt durchgeführt wird [10]. In einigen Krankenhäusern erfolgen die Stammzellentnahme, Nachbearbeitung des Produkts, Lagerung und die Transplantation selbst an verschiedenen Orten. Kundenbefragungen haben ergeben, dass bestimmte Apheresezentren an einer schnellen und einfachen Stammzellzählung im Endprodukt interessiert sind, ehe sie das Produkt zur Nachbearbeitung und Lagerung abschicken. Erste Studien zeigen, dass XN Stem Cells solch eine schnelle Methode für eine zusätzliche Stammzellzählung des Aphereseprodukts sein kann.

### Vorteile von XN Stem Cells beim Monitoring der Stammzellenapherese – eine Fallstudie

XN Stem Cells ist eine einfache, schnelle und günstige Methode zur Zählung der Stammzellen, die einfach standardisiert und in jedem Stammzellentransplantationszentrum eingeführt werden kann. Damit lassen sich dank eines optimierten Aphereseablaufs Zeit und Kosten sparen.

Die Vorteile der Verwaltung des Aphereseablaufs kann anhand einer Fallstudie eines Transplantationszentrums in Deutschland veranschaulicht werden. Das Zentrum führt 80 Transplantationen pro Jahr durch, die alle autolog sind. Vor der Stammzellentnahme werden drei CD34-Messungen durchgeführt, um den Apherese-Anfangspunkt zu bestimmen. Während der Stammzellentnahme findet keine Überwachung der Apherese statt, und CD34 wird ein letztes Mal im Aphereseprodukt gezählt. Etwa 20% der Patienten haben eine sehr schlechte Mobilisierung und müssen für die zweite Runde der Apherese am nächsten Tag wiederkommen, wenn die Ausbeute an CD34+-Zellen im Endprodukt gering ist. Bei diesen Patienten wird am nächsten Morgen vor der Stammzellentnahme eine zusätzliche CD34-Zählung durchgeführt.



**Abb. 3** Schematische Darstellung des Aphereseablaufs vor und nach der Einführung von XN Stem Cells

Nach der Einführung von XN Stem Cells werden zwei der ursprünglichen CD34-Analysen des mobilisierten peripheren Bluts ausgelassen. Die XN Stem Cells werden ab dem dritten oder vierten Tag des Mobilisierungsprotokolls gezählt. Sobald der XN Stem Cells-Wert den Cut-off-Wert von 20 Zellen pro  $\mu\text{L}$  erreichen, wird die CD34-Analyse durchgeführt, und wenn der CD34+-Wert ebenfalls über dem Cut-off-Wert liegt, wird mit der Stammzellentnahme begonnen.

Nach zwei Apheresezyklen wird eine zusätzliche XN Stem Cells-Analyse durchgeführt, um die Effizienz der Stammzellentnahme zu prüfen. Dadurch kann das Zentrum Patienten mit einer geringen Entnahmeeffizienz identifizieren. In diesen Fällen kann die Apherese am ersten Tag der Entnahme verlängert werden. Infolgedessen müssen einige dieser Patienten nicht am nächsten Tag wieder zur Entnahme kommen. Alternativ kann die Apherese früher beendet werden, wenn die festgestellte Entnahmeeffizienz höher als vorhergesagt ist und die angestrebte Ausbeute an Stammzellen bereits nach zwei Zyklen entnommen wurde (Abb. 3). Dies hilft, Betten auf der Apheresestation zu verwalten und erzielt folgende Vorteile:

- Erhöhte Effizienz im Labor durch eine geringere Anzahl an CD34-Tests
- Geringere Durchlaufzeit bei Patienten in der Aphereseabteilung dank eines optimierten Aphereseablaufs
- Kostensenkung durch die geringere Anzahl an CD34-Tests
- Verbessertes Patientenerlebnis, weil wiederholte Apheresen vermieden werden können

## Schlussfolgerung

XN Stem Cells ist eine neue Methode zur Zählung der Stammzellen auf Grundlage der fluoreszenzbasierten Durchflusszytometrie. Die Analyse ist schnell, einfach und standardisiert. Hinzu kommt, dass keine zusätzlichen Geräte erforderlich sind, da sie mit dem Routine-Hämatologiesystem des Labors durchgeführt wird (XN-20). Die Zählung von Stammzellen aus dem mobilisierten peripheren Blut und den Zwischenprodukten der Apherese kann den Zeit- und Kostenaufwand des Aphereseablaufs erheblich senken.

## Quellen

- [1] **Copelan EA et al.** (2006): Hematopoietic stem-cell transplantation. *N Engl J Med.* 354(17):p. 1813–26.
- [2] **Hatzimichael E et al.** (2010): Hematopoietic stem cell transplantation. *Stem Cells Cloning.* 3:p. 105–17.
- [3] **Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation (WBMT)** (2013): 1 millionth blood stem cell transplant marks major medical milestone. Bern, Switzerland, 2013.
- [4] **Gratwohl A et al.** (2010): Hematopoietic stem cell transplantation: A global perspective. *JAMA.* 303(16):p. 1617–24.
- [5] **Passweg J R et al.** (2016): Hematopoietic stem cell transplantation in Europe 2014: More than 40 000 transplants annually. *Bone Marrow Transplant.* 51(6):p. 786–92.
- [6] **Korbling M et al.** (2001): Peripheral blood stem cell versus bone marrow allotransplantation: Does the source of hematopoietic stem cells matter? *Blood.* 98(10):p. 2900–8.
- [7] **Schuff-Werner P et al.** (2016): Performance of the XN-2000 WPC channel-flagging to differentiate reactive and neoplastic leukocytosis. *Clin Chem Lab Med.* 1;54(9):1503–10.
- [8] **Kawauchi S et al.** (2013): The Positions of Normal Leukocytes on the Scattergram of the Newly Developed Abnormal Cell-detection Channel of the XN-Series Multi-parameter Automated Hematology Analyzers. *Sysmex Journal International.* Vol.23 No.1.
- [9] **Yu J et al.** (1999): The predictive value of white cell or CD34+ cell count in the peripheral blood for timing apheresis and maximizing yield. *Transfusion.* 39(5):p. 442–50.
- [10] **Barnett D et al.** (1999): Guideline for the flow cytometric enumeration of CD34+ haematopoietic stem cells. Prepared by the CD34+ haematopoietic stem cell working party. General Haematology Task Force of the British Committee for Standards in Haematology. *Clin Lab Haematol.* 21(5):p. 301–8.
- [11] **Levering WH et al.** (2007): Flow cytometric CD34+ stem cell enumeration: Lessons from nine years' external quality assessment within the Benelux countries. *Cytometry B Clin Cytom.* 72(3):p. 178–88.
- [12] **Moroff G et al.** (2006): Multiple-laboratory comparison of in vitro assays utilized to characterize hematopoietic cells in cord blood. *Transfusion.* 46(4):p. 507–15.
- [13] **Liwski CJ et al.** (2014): Discordant CD34+ cell results in peripheral blood and hematopoietic progenitor cell-apheresis product: Implications for clinical decisions and impact on patient treatment. *Transfusion.* 54(3):p. 541–4.
- [14] **Park SH et al.** (2015): The new Sysmex XN-2000 automated blood cell analyzer more accurately measures the absolute number and the proportion of hematopoietic stem and progenitor cells than XE-2100 when compared to flow cytometric enumeration of CD34+ cells. *Ann Lab Med.* 35(1):p. 146–8.
- [15] **Peerschke EI et al.** (2015): Evaluation of new automated hematopoietic progenitor cell analysis in the clinical management of peripheral blood stem cell collections. *Transfusion.* 55(8):p. 2001–9.
- [16] **Tanasaki R et al.** (2014): Novel and rapid enumeration method of peripheral blood stem cells using automated hematology analyzer. *Int J Lab Hematol.* 36(5):p. 521–30.
- [17] **Hester J et al.** (2000): Peripheral blood stem cell collection: The interaction of technology, procedure, and biological factors. *Transfus Sci.* 23(2):p. 125–32.
- [18] **Humpe A et al.** (2013): Successful mobilization, intra-apheresis recruitment, and harvest of hematopoietic progenitor cells by addition of plerixafor and subsequent large-volume leukapheresis. *Transfus Med Hemother.* 40(4):p. 251–7.
- [19] **Hosing C et al.** (2014): Peripheral blood stem cell yield calculated using preapheresis absolute CD34+ cell count, peripheral blood volume processed, and donor body weight accurately predicts actual yield at multiple centers. *Transfusion.* 54(4):p. 1081–7.

Mehr Informationen zur XN Stem Cells-Anwendung finden Sie unter [www.sysmex.de/xnstemcells](http://www.sysmex.de/xnstemcells)

Weitere White Paper stehen Ihnen auf unserer Website zur Verfügung unter [www.sysmex.de/whitepaper](http://www.sysmex.de/whitepaper)  
[www.sysmex.ch/whitepaper](http://www.sysmex.ch/whitepaper)  
[www.sysmex.at/whitepaper](http://www.sysmex.at/whitepaper)

### Sysmex Deutschland GmbH

Bornbarch 1, 22848 Norderstedt, Deutschland · Telefon +49 40 534102-0 · Fax +49 40 5232302 · info@sysmex.de · [www.sysmex.de](http://www.sysmex.de)

### Sysmex Suisse AG

Tödistrasse 50, 8810 Horgen, Schweiz · Telefon +41 44 718 38 38 · Fax +41 44 718 38 39 · info@sysmex.ch · [www.sysmex.ch](http://www.sysmex.ch)

### Sysmex Austria GmbH

Odoakergasse 34–36, 1160 Wien, Österreich · Telefon +43 1 4861631 · Fax +43 1 486163125 · office@sysmex.at · [www.sysmex.at](http://www.sysmex.at)

Die für Ihre Region zuständige Sysmex Niederlassung finden Sie unter [www.sysmex-europe.com/contacts](http://www.sysmex-europe.com/contacts)