

» Spendersicherheit bei der Mobilisation und Entnahme von peripheren Blutstammzellen

22

Dr. med. Markus Wiesneth¹

Dr. med. Dr. rer. biol. hum.
Carlheinz Müller^{2,3}

Prof. Dr. med. Hubert Schrezenmeier^{1,2}

¹ Institut für Klinische Transfusionsmedizin
und Immunogenetik Ulm
Universitätsklinikum Ulm und
DRK-Blutspendedienst
Baden-Württemberg – Hessen gGmbH

² Deutsches Register für
Stammzelltransplantationen (DRST)

³ Zentrales Knochenmarkspender-Register
Deutschland (ZKRD), Ulm

Zusammenfassung

Die allogene Transplantation hämatopoetischer Stammzellen zeigte in den letzten Jahren in Deutschland einen kontinuierlichen Anstieg der Fallzahlen mit zuletzt über 2.000 Transplantationen pro Jahr. Diese Entwicklung ist einerseits bedingt durch die Zunahme der peripheren Blutstammzelltransplantationen mit einem Anteil von inzwischen 87 % bei rückläufigen Zahlen für die Knochenmarktransplantation und andererseits durch die zunehmende Verfügbarkeit von nicht-verwandten Spendern, deren Anteil inzwischen bei 64 % liegt.

Die Anwendung von Granulozyten-Colonie stimulierendem Faktor (G-CSF) zur Mobilisation der peripheren Blutstammzellen und die Stammzellentnahme müssen ganz besonders bei nicht-verwandten Spendern mit der größtmöglichen Sicherheit erfolgen. Die rechtlichen Vorgaben sowie die nationalen und internationalen Standards für die Spendersicherheit, unerwünschte Wirkungen der Mobilisation und der Stammzellspende sowie bisher aufgetretene schwerwiegende Ereignisse werden dargestellt. Diese erfordern eine umfassende Aufklärung der Spender. Darüber hinaus werden potentielle Langzeitrisiken der G-CSF-Applikation diskutiert und mögliche Maßnahmen zur weiteren Optimierung der Spendersicherheit vorgeschlagen.

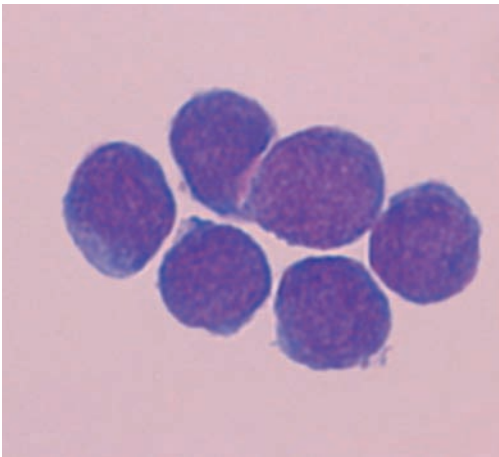
Summary

The number of allogeneic transplants of hematopoietic stem cells in Germany has been rapidly increasing in recent years and was over 2,000 in 2006. This development is supported by the increased use of peripheral blood stem cells (currently 87 % of all allogeneic transplants) and the high success rate of unrelated donor searches allowing almost two thirds of allogeneic transplants to be performed from an unrelated donor.

The utilization of Granulocyte Colony Stimulating Factor (G-CSF) to mobilize peripheral blood stem cells for harvest has to be performed with utmost care and precautions, in particular in unrelated donors. This paper describes the legal obligations and the national and international standards for donor safety. Known side effects of stem cell mobilisation as well as all serious adverse events documented require comprehensive information of potential donors. Moreover potential long term risks of G-CSF application are discussed in depth and measures furthering donor safety are proposed.

Einleitung

Bei der Mobilisation und Entnahme von peripheren Blutstammzellen gilt das ärztliche Grundprinzip „Nihil nocere“ ganz besonders, da es sich um gesunde Spender entweder aus dem Familienkreis oder sogar um freiwillige, nicht-verwandte Spender handelt. Die rasche Zunahme der Transplantation peripherer Blutstammzellen in Deutschland in den letzten Jahren auf inzwischen 87 % bei einem Anteil nicht-verwandter Spender von 64 % und einzelne Fallberichte sowie Laborstudien zu unerwünschten Wirkungen bei der Stammzellspende haben eine rege Diskussion über die Spendersicherheit bei der Mobilisation von peripheren Blutstammzellen mit G-CSF (Granulozyten-Colonie stimulierender Faktor) und der anschließenden Zytapherese zur Entnahme der Stammzellen entfacht. Bei den möglichen unerwünschten Wirkungen sind nicht nur akute Reaktionen im Rahmen der G-CSF-Gabe und der Zytapherese, sondern auch potentielle Langzeitrisiken wie z. B. die Entwicklung einer Leukämie zu beachten. Im Folgenden werden die derzeit bekannten unerwünschten Wirkungen bei der Mobilisation und Entnahme von peripheren Blutstammzellen und potentielle Langzeitrisiken dargestellt. Vor dem Hintergrund der rechtlichen Vorgaben sowie nationaler und internationaler Standards werden Maßnahmen zur weiteren Verbesserung der Spendersicherheit diskutiert.



Rechtliche Vorgaben für die Spendersicherheit

Gesetzliche Grundlagen

Hämatopoetische Vorläuferzellen, die aus dem peripheren Blut gewonnen werden, sogenannte periphere Blutstammzellen (PBSZ, **Abbildung 1**), sind nach deutschem Recht kein Organ, sondern nach § 4 Absatz 2 des Arzneimittelgesetzes (AMG **(1)**) „Blutzubereitungen“ und somit ein Arzneimittel. Für die Herstellung, den Verkehr und die Anwendung von PBSZ sind deshalb die entsprechenden Richtlinien, Verordnungen und Gesetze zu beachten. Wenn im Folgenden von „Blutstammzellen“ die Rede ist, sind ausschließlich die aus dem peripheren Blut gewonnenen hämatopoetischen Vorläuferzellen gemeint und nicht die aus Knochenmark oder Nabelschnurblut.



Abbildung 1

CD34 positive hämatopoetische Stammzellen im peripheren Blut

Zur Durchführung einer gezielten Spende von Blutstammzellen für einen bestimmten Empfänger, einer „gerichteten“ Entnahme oder Rezeptur ist eine **Herstellungserlaubnis** gemäß § 13 AMG der Landesbehörde (Regierungspräsidium) erforderlich. Bei auf Vorrat hergestellten Präparaten, bei denen zum Zeitpunkt der Herstellung der Empfänger unbekannt ist (z.B. Einlagerung von Plazenta-Restblutpräparaten), ist darüber hinaus eine **Zulassung** gemäß § 21 AMG durch die Bundesoberbehörde (Paul-Ehrlich-Institut) vorgeschrieben, da es sich somit um Fertigarzneimittel handelt.

Die Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung (AMWHV **(2)**), die Ende 2006 die PharmaBetriebsverordnung abgelöst hat, und der Leitfaden einer guten Herstellungspraxis für zur Anwendung beim Menschen bestimmte Arzneimittel (GMP **(3)**) regeln vorwiegend die Qualität der Stammzellpräparate, während das Transfusionsgesetz (TFG **(4)**) und dessen Ausführungsbestimmungen gemäß § 12 TFG die Sicherheitsstandards für die Spendeinrichtung und die spendenden Personen festlegen: „Die Bundesärztekammer stellt im Einvernehmen mit der zuständi-

gen Bundesoberbehörde und nach Anhörung von Sachverständigen unter Berücksichtigung der Richtlinien und Empfehlungen der Europäischen Union, des Europarates und der Weltgesundheitsorganisation zu Blut und Blutbestandteilen in Richtlinien den allgemein anerkannten Stand der medizinischen Wissenschaft und Technik fest.“ In entsprechenden Richtlinien **(5,6)** wurden deshalb die Anforderungen für die Sachkenntnis des Personals, die Spenderauswahl, die Spenderuntersuchung, die Vorbehandlung der Spender, die ordnungsgemäße Entnahme und die Dokumentation der Spende definiert.

Richtlinien und Zertifizierung

Nachdem 1994 die ersten allogenen Blutstammzelltransplantationen in Deutschland durchgeführt wurden und G-CSF als Vorbehandlung eine effektive Mobilisation hämatopoetischer Vorläuferzellen in das periphere Blut auch bei gesunden Spendern ermöglichte, wurde dieser Entwicklung **(Abbildung 2)** mit der Erstellung spezieller Richtlinien zur Transplantation peripherer Blutstammzellen **(6)** durch den wissenschaftlichen Beirat der Bundesärzte-



kammer im Jahre 1997 sehr früh Rechnung getragen. In diesen Richtlinien wurden Qualitäts- und Sicherheitsstandards sowohl für die Spende als auch für die Transplantation von Blutstammzellpräparaten festgelegt, die auf den Richtlinien zur Gewinnung von Blut- und Blutbestandteilen (5) und den transfusionsmedizinischen Empfehlungen zur Blutstammzellapherese (7) aufbauend die Erfahrungen eines Experten-Gremiums, der Fachgesellschaften Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation (DAG-KBT), Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO), Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI) und des Wissenschaftlichen Beirats der Bundesärztekammer einschlossen. Basierend auf diesen Richtlinien und Empfehlungen erfolgten nationale Zertifizierungsverfahren in

den Entnahme- und Transplantationszentren, um sowohl die Spendersicherheit als auch die Transplantatqualität sicherzustellen. Im weiteren Verlauf wurden unter der Federführung des Zentralen Knochenmarkspender-Registers Deutschland (ZKRD) zur Erhöhung der Spendersicherheit der in den Dateien geführten nicht-verwandten freiwilligen Spender detaillierte Standards für die Blutstammzellspende erarbeitet und etabliert (8).

Internationale Vorgaben und Akkreditierung

Auf Grund der klinischen Erfolge der Transplantation hämatopoetischer Stammzellen von HLA-kompatiblen nicht-verwandten Spendern und der EDV-gestützten Vernetzung nationaler und internationaler Spenderdateien hat sich in den letzten

20 Jahren zum Wohle der Patienten ein weltweiter Austausch von Stammzellpräparaten entwickelt. Derzeit sind weltweit 11 Millionen und allein in Deutschland 3 Millionen freiwillige Spender in 32 Dateien (Abbildung 3) geführt (ZKRD-Jahresbericht (9) und aktuelle Daten), so dass für rund 80% der Patienten ohne geeigneten Familienspender ein passender nicht-verwandter Spender gefunden werden kann. In Deutschland werden nach den Meldungen beim Deutschen Register für Stammzelltransplantationen (DRST (10)) somit seit 2001 mehr Transplantationen mit nicht-verwandten Spendern als mit Familienspendern durchgeführt (Abbildung 4).

Dieser Entwicklung und dem damit erforderlichen Spenderschutz haben inzwischen auch auf europäischer Ebene entsprechende Vorgaben Rechnung getragen. So werden in der Richtlinie 2004/23/EG des Europäischen Parlaments und Rates vom 31. März 2004 Qualitäts- und Sicherheitsstandards für die Spende, Beschaffung, Testung, Verarbeitung, Konservierung, Lagerung und Verteilung von menschlichen Geweben und Zellen festgelegt (11), die derzeit durch ein Gesetz über

Allogene Knochenmark- und Blutstammzelltransplantationen in den Jahren 1993 bis 2006 in Deutschland

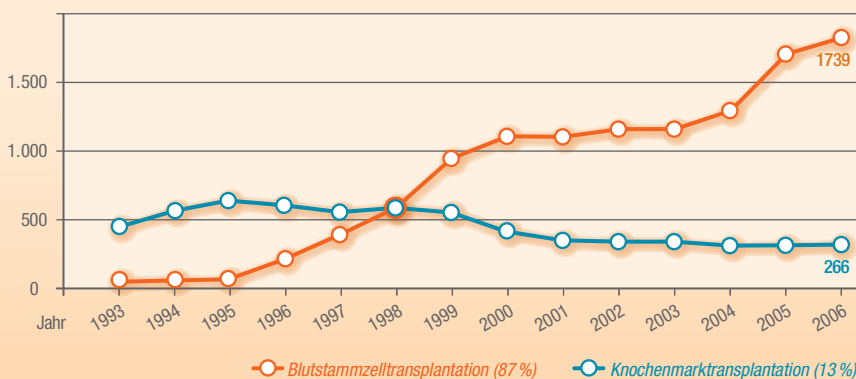
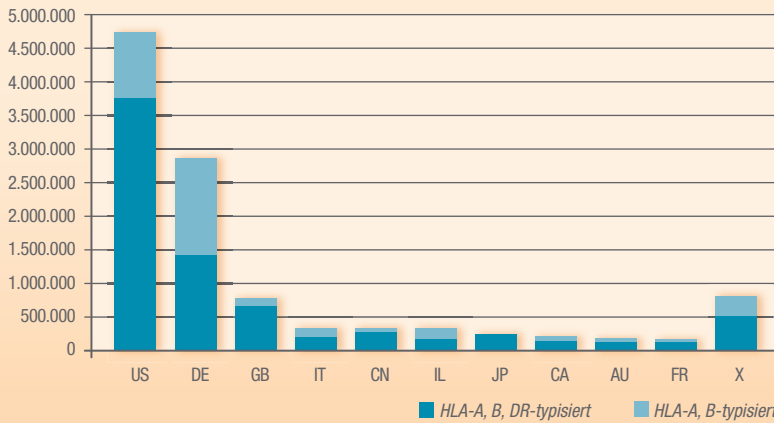


Abbildung 2

Entwicklung der hämatopoetischen Stammzelltransplantation in Deutschland (Quelle: DAG-KBT und DRST)

Anzahl registrierter Spender in den jeweiligen nationalen Spenderdateien (Stand Ende 2006)


Abbildung 3

Geografische Verteilung der weltweit insgesamt 11 Mio. registrierten Spender (Quelle: BMDW)

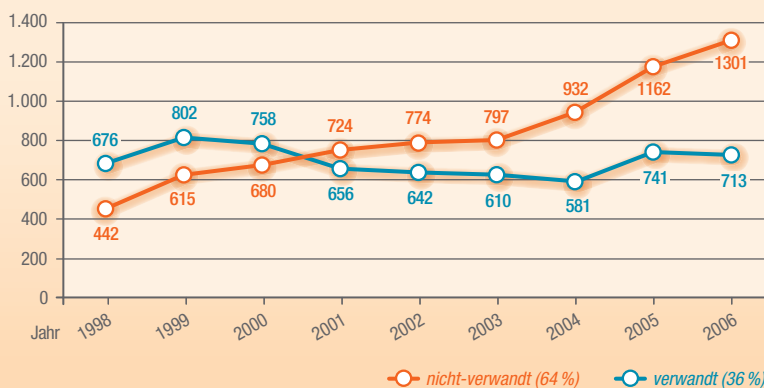
Qualität und Sicherheit von menschlichen Geweben und Zellen (Gewebe-gesetz (12)) in nationales Recht überführt werden. Hierbei sind gemäß § 1 „Anwendungsbereich“ Blut und Blutbestandteile ausgenommen, d.h. periphere Blutstammzellen gelten weiterhin als Blutzubere-

itung und somit als Arzneimittel und nicht als Organ oder Gewebe.

Zur Etablierung und Überprüfung der Standards für die Sicherheit der Spender und für die Präparatequalität wurden anfangs nationale Zertifizierungsverfahren von den deut-

schen Fachgesellschaften DAG-KBT, DGHO, DGTI und dem MDK (Medizinischer Dienst der Krankenkassen) durchgeführt, die derzeit in die Akkreditierungsorganisation des „Joint Accreditation Committee (JACIE) of International Society of Cellular Therapy (ISCT) and European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)“ eingebunden werden (13). Dieses von den nationalen und internationalen Fachgesellschaften getragene Akkreditierungsverfahren für die Gewinnung und Transplantation von Blutstammzellen stellt ein wesentliches Instrument für die Qualitätssicherung und somit für den Spender- und Empfängerschutz bei der Stammzelltransplantation dar. Trotz dieser bereits sehr hohen Standards, die von den Fachgesellschaften im Einvernehmen mit den jeweiligen Behörden und unter Berücksichtigung nationaler und internationaler Richtlinien und Empfehlungen etabliert wurden, ist im inzwischen vom Deutschen Bundestag beschlossenen Gewebegesetz diese Aufgabe durch Verordnungsermächtigung nunmehr der Bundesoberbehörde übertragen worden, und künftig lediglich eine Anhörung von Sachverständigen, Berufsverbänden, Fachgesellschaften und unabhän-

Hämatopoetische Stammzelltransplantationen mit verwandten und nicht-verwandten Spendern in Deutschland


Abbildung 4

Entwicklung der Stammzelltransplantation mit verwandten und nicht-verwandten Spendern (Quelle: DRST)



Sicherheitsstandards für Spender

- Freiwilligkeit und Unentgeltlichkeit
- Identität und Anonymität
- Aufklärung und schriftliche Einwilligung
- Sachkundige Eignungsuntersuchung
 - › Anamnese
 - › Ärztliche Untersuchung
 - › Laboruntersuchungen
- Befundinformation
- Häufigkeit und Menge der Spenden
- Nachbetreuung der Spender

Tabelle 1

Spenderbetreuung

Sicherheitsstandards für Spendeinrichtungen

- Behördliche Genehmigung
- Ausstattung
 - › Räumlich
 - › Technisch
 - › Personell
- Qualitätssicherungssystem
 - › Prozessvalidierung
 - › Dokumentationssystem
 - › Meldewesen
- Akkreditierung/Zertifizierung

Tabelle 2

Spendeinrichtung

gigen wissenschaftlichen Gremien vorgesehen. Laut Änderung des § 12 TFG „Verordnungsermächtigung“ im Gewebegesetz (12) kann die **Bundesoberbehörde (Paul-Ehrlich-Institut)** künftig Anforderungen festlegen für die

- › Spendeinrichtung
- › Sachkenntnis des Personals
- › Auswahl und Untersuchung der Spender
- › Aufklärung und Einwilligung
- › Vorbehandlung zur Entnahme
- › Durchführung der Blutstammzellentnahme
- › Dokumentation und Datenschutz
- › Meldepflicht

Standards der Spendersicherheit

„Die Sorge um das Wohl der Spender ist eine der vordringlichsten Aufgaben ...“ gemäß den Richtlinien der Bundesärztekammer (5), die nach dem bisherigen § 12 des Transfusionsgesetzes (4) den Stand der medizinischen Wissenschaft festlegen. Neben verschiedenen gesetzlichen

Vorgaben und Richtlinien (1,2,4,5,6) haben die nationalen und internationalen Register für Stammzellspender ausführliche Standards zur Spendersicherheit erarbeitet (8,14,15). Die wichtigsten Punkte dieser Standards und der gesetzlichen Vorgaben für die Spender und für die Einrichtungen sind in **Tabelle 1 und 2** aufgeführt.

Die behördlichen Inspektionen zur Überwachung der Arzneimittelsicherheit in den Spendeinrichtungen prüfen nicht nur die Einhaltung der gesetzlichen Vorgaben, sondern leisten auch einen wesentlichen Beitrag zur Spendersicherheit. Zertifizierungsverfahren für Laboruntersuchungen und die internationale Akkreditierung einer Entnahmeeinheit (JACIE) sollen darüber hinaus die Standards für den Spenderschutz und die Transplantatqualität sicherstellen. Voraussetzung hierfür ist ein funktionierendes Qualitätsmanagementsystem, das nach § 2 AMWHV (2) zwingend vorgeschrieben ist. Nach § 31 Abs. 1 und 3 AMWHV muss „das QM-System gewährleisten, dass alle kritischen Arbeitsabläufe in geeigneten Standardarbeitsanweisungen festgelegt werden“ und „der Spendebereich die sichere Entnahme sowie eine gegebenenfalls erforderliche Behandlung der spendenden Person ermöglichen“.



Meldepflicht unerwünschter Ereignisse

Die Meldepflicht unerwünschter Ereignisse bezieht sich im neuen § 63c AMG „Dokumentations- und Meldepflichten“ des Gewebegesetzes (12) ausdrücklich auch auf Spenderzwischenfälle, in dem es heißt: „Schwerwiegende unerwünschte Reaktionen beim Spender oder Empfänger, die im Zusammenhang mit der Gewinnung oder Übertragung der Blutzubereitungen stehen, sind anzuzeigen“. Diese Regelung trägt wesentlich zur weiteren Verbesserung des Spenderschutzes bei. Im Interesse der Spendersicherheit sollten deshalb nicht nur akute, sondern auch zeitlich verzögerte Ereignisse und Reaktionen unabhängig von einer Beurteilung der Kausalität Anlass zu einer Meldung sein. Nur so besteht

die Möglichkeit, rasch aussagekräftige Daten zu erhalten (16,17).

Als schwerwiegende Ereignisse sind im § 63c AMG tödliche oder lebensbedrohliche Reaktionen, Behinderungen oder Fähigkeitsverlust sowie Erkrankungen oder notwendige Krankenhausaufenthalte definiert.

Straf- und Bußgeldvorschriften

Laut § 8 TFG (4) darf die Vorbehandlung eines Spenders nur durchgeführt werden, „wenn und solange die damit verbundenen Risiken ärztlich vertretbar sind“. Ordnungswidrig handelt, wer nach § 32 Abs. 2 TFG z.B. die Vorschriften nach § 9 TFG nicht beachtet und „die für die Separation von Blutstammzellen erfor-

derliche Vorbehandlung nicht nach dem Stand der medizinischen Wissenschaft durchführt“. Gesetze und Verordnungen sind rechtsverbindliche Handlungsanweisungen. Fahrlässige oder vorsätzliche Zuwiderhandlungen gegen diese Vorgaben können deshalb mit Geldbußen oder Freiheitsstrafen geahndet werden.

Richtlinien, Leitlinien, Empfehlungen und Standards sind hingegen in aller Regel aktuelle Ausführungsbestimmungen, die den allgemein anerkannten Stand der medizinischen Wissenschaft und Technik darstellen, und erlauben medizinisch begründete Abweichungen. In den Richtlinien zur Stammzelltransplantation (5,6) sind daher explizit ärztlich begründete Ausnahmen vorgesehen, die einer schriftlichen Dokumentation mit rechtfertigender Begründung



bedürfen. **Tabelle 3** gibt eine Übersicht über die wichtigsten Gesetze, Verordnungen, Richtlinien, Empfehlungen und Standards für die Mobilisation und Entnahme von peripheren Blutstammzellen. Für kritische Fragen sowohl der Spender- als auch der

Empfängersicherheit wäre eine zentrale, überregionale und unabhängige „Clearingstelle für die Spender-eignung“ wünschenswert, die auch in schwierigen Fällen eine Entscheidungshilfe und Rechtssicherheit bieten könnte.

Rechtliche Grundlagen, Richtlinien und Standards für die Spendersicherheit bei der Blutstammzellspende

- Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz – AMG)
- Gesetz zur Regelung des Transfusionswesens (Transfusionsgesetz – TFG)
- Gesetz über Qualität und Sicherheit von menschlichen Geweben und Zellen mit Änderungen des AMG und TFG (Gewebe-gesetz)
- Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung (AMWHV)
- Leitfaden einer Guten Herstellungspraxis (GMP) für zur Anwendung beim Menschen bestimmte Arzneimittel
- Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie). Aufgestellt gemäß Transfusionsgesetz von der Bundesärztekammer im Einvernehmen mit dem Paul-Ehrlich-Institut (2005)
- Richtlinien zur Transplantation peripherer Blutstammzellen des Wissenschaftlichen Beirates der Bundesärztekammer unter Mitwirkung des Paul-Ehrlich-Institutes
- Empfehlungen zur Blutstammzellapherese der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI)
- Deutsche Standards für die nicht-verwandte Blutstammzellspende (ZKRD)
- Standards des National Marrow Donor Program (NMDP)
- International Standards for Unrelated Hematopoietic Stem Cell Donor Registries und weitere Empfehlungen der World Marrow Donor Association
- Accreditation Manual and International Standards for Cellular Therapy, Product Collection, Processing and Administration. Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE)

Quellenhinweise im Literaturverzeichnis

Unerwünschte Wirkungen der Mobilisation und Spende peripherer Blutstammzellen

Akute Reaktionen

Die pharmakologischen Effekte und unerwünschten Wirkungen von G-CSF bei der Mobilisationsbehandlung und deren zeitlicher Verlauf wurden bereits in der **hämotherapie**-Ausgabe 3 (**19**) ausführlich dargestellt. Bei bis zu 60% der Spender kommt es unter der G-CSF-Behandlung zu deutlichen Muskel- und Knochenschmerzen, die häufig die Gabe von Analgetika erfordern (**Tabelle 4**). Neben dieser „Grippe-ähnlichen“ Symptomatik werden gelegentlich passagere Enzymerhöhungen im Blut (ALP, GOT, GPT, LDH), eine sonografische Milzvergrößerung sowie nach der Stammzellspende eine länger anhaltende mäßige Lympho- und Thrombozytopenie beobachtet. Akute Nebenwirkungen der Stammzellapherese sind wie bei allen Routineaphereseverfahren Kreislauf- und Citratreaktionen, zumal es sich vorwiegend um „Erst-“ und nicht um erfahrene „Mehrfachspender“ handelt. Nach drei bis sechs Monaten kommt es

◀
Tabelle 3

Vorgaben für die Spendersicherheit

Akute Reaktionen bei Spendern von peripheren Blutstammzellen (PBSZ)

Symptome bei 1080 PBSZ-Spendern	Häufigkeit
Muskelschmerzen	54 %
Kopfschmerzen	52 %
Unwohlsein	49 %
Schlafstörung	28 %
Übelkeit	15 %
Schweißausbrüche	14 %
Andere „Grippe-ähnliche“-Symptome	12 %
Appetitlosigkeit	11 %
Fieber	6 %
Schüttelfrost	6 %
Erbrechen	2 %

Horowitz und Confer, NMDP 2005 (36)

in der Regel zu einer kompletten Normalisierung der peripheren Blutbildwerte einschließlich der Lymphozyten und der Thrombozyten bei den Stammzellspendern. Dies ist umso wichtiger als inzwischen bei einem erheblichen Teil der allogenen Stammzelltransplantationen zusätzlich Lymphozyten des Stammzellspenders angefordert und zur Verstärkung eines „Graft-versus-Tumor-Effektes“ und somit zur Verbesserung des Langzeitüberlebens bei malignen Erkrankungen eingesetzt werden (**Abbildung 5**).

Obwohl die Zytapherese zur Sammlung peripherer Blutstammzellen ein sehr sicheres Verfahren darstellt, trat inzwischen ein Todesfall im Rahmen der Stammzellapherese infolge einer Elektrolytverwechslung auf (persön-

liche Mitteilung durch Dr. Jorg Halter, Basel).

Für gesunde, freiwillige Spender, die ja primär keiner medizinischen Behandlung bedürfen, gilt es ganz besonders, ein Höchstmaß an Sicherheit und umfassender Aufklärung zu gewährleisten.

>
Tabelle 5

Ereignisse nach Stammzellspenden



<
Tabelle 4

Akute Reaktionen bei Stammzellspenden

Nicht nur bei der Erstellung von Standards, sondern auch bei der Erhebung von Daten zur Spendersicherheit (**Tabelle 5**) hat deshalb die EBMT eine Vorreiterrolle übernommen. Bereits im Jahr 2004 erfolgte eine Umfrage bei 338 Spendeeinrichtungen in 39 Ländern zu unerwünschten Ereignissen bei insgesamt über 40.000 Knochenmark- und Blutstammzellspenden (**20**). Bei den gemeldeten Todesfällen innerhalb 30 Tagen nach der Spende war keine sichere oder wahrscheinliche Kausalität der Mobilisation oder Stammzellspende zu erkennen. Inzwischen gibt es allerdings vermehrt Meldungen über schwerwiegende Ereignisse nach der Mobilisation und Spende von peripheren Blutstammzellen im Vergleich zur Knochenmarkspende. In **Tabel-**

Ereignisse nach Spende von Knochenmark (KM) bzw. peripheren Blutstammzellen (PBSZ)

	KM 28.134 (63 %)	PBSZ 16.431 (37 %)
Todesfälle (Innerhalb 30 Tagen nach Spende)	1: Lungenembolie = 0,004 %	3: Lungenödem Herzstillstand Subduralhämatom = 0,018 %
Ereignisse (Hospitalisation)	12 = 0,04 %	16 einschl. 3 Milzrupturen = 0,09 %
Hämatologische Malignome	9 = 0,03 %	9 = 0,05 %

EBMT-Umfrage: 338 Teams, 39 Länder, 1990 bis 2003
Schwerwiegende Ereignisse innerhalb 30 Tagen nach der Spende
A. Gratwohl, EBMT-Jahrestagung, Barcelona 2004 (**20**)



le 6 sind Beispiele von berichteten Komplikationen und schwerwiegenden Ereignissen innerhalb 30 Tagen nach Stammzellspenden aufgeführt. Eine Beurteilung, ob die Inzidenz schwerwiegender Ereignisse nach Blutstammzellspenden höher ist als nach Knochenmarkspenden, ist ohne Detailinformationen und insbesondere ohne Alters- und Risikovergleich der beiden Spendergruppen nicht möglich. Neben der Zunahme der Anzahl und des Alters der Blutstammzellspender in den letzten Jahren hat die Diskussion um die Spendersicherheit auch zu einer erhöhten Meldedisziplin geführt, die bei einer vergleichenden Wertung ebenfalls berücksichtigt werden muss.

Bei Thrombose- oder Embolieereignissen nach Blutstammzellspenden ist ein G-CSF-Effekt nicht auszuschließen. Bei dem Auftreten einer Splenomegalie oder einer Milzruptur ist ein Zusammenhang mit der G-CSF-Applikation anzunehmen. Der Entwicklung einer Splenomegalie nach G-CSF-Applikation ist somit besondere Aufmerksamkeit zu schenken. Die Sonografie-Kontrolle bei der Spendervoruntersuchung ist inzwischen Standard und sollte beim geringsten Verdacht auf Splenomegaliebeschwerden wie z. B. Symptome einer Kapselspannung zwingend wiederholt werden. Eigene Er-

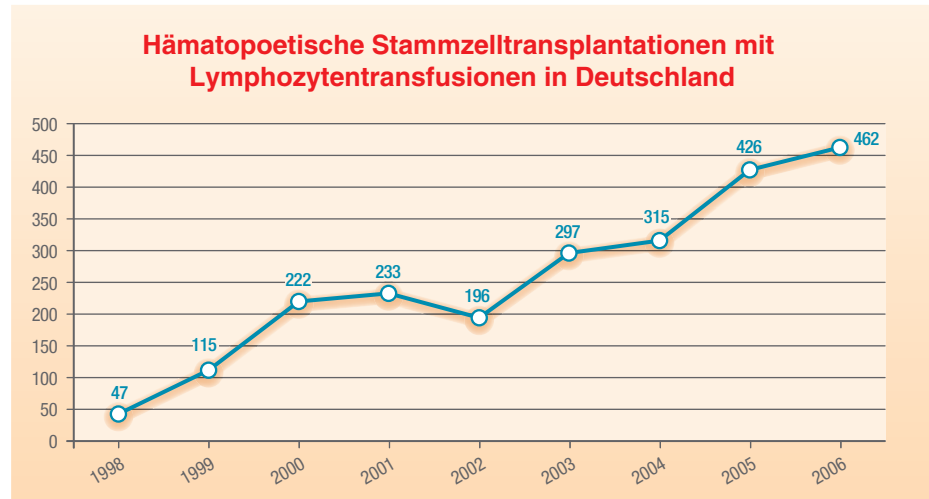


Abbildung 5

Entwicklung der Lymphozytenspenden
in Deutschland

fahrungen haben gezeigt, dass es innerhalb kurzer Zeit nach Absetzen von G-CSF zu einer raschen Rückbildung der Splenomegalie kommt, so dass in kritischen Situationen eine stationäre Beobachtung anzuraten ist.

Darüber hinaus berichtete die Aktion Knochenmarkspende Bayern (AKB) im Jahr 2006 von einem Spender, bei dem am zweiten Tag der Stimulation mit der Standarddosis G-CSF Husten und Hämoptysen auftraten. Die Progredienz in ein ARDS mit erheblichem radiologischem Korrelat führte zur stationären Aufnahme und zwang zum Abbruch der Stimulation, woraufhin sich die Symptomatik rasch zurückbildete (persönliche Mitteilung durch Dr. Hans Knabe und Dr. Christine Günther, AKB).

Langzeitfolgen

Die Auswirkungen einer zusätzlichen Lymphozytenspende, wobei mehr als der im peripheren Blut zirkulierende Lymphozytenpool entnommen wird und somit auch „Memory-Zellen“ verloren gehen, sind derzeit noch nicht endgültig beurteilbar. Bisher gibt es keine Hinweise auf eine gehäufte Infektanfälligkeit von Blutstammzellspendern, die G-CSF-mobilisierte Blutstammzellen und zusätzlich Lymphozyten gespendet haben. Nicht mit Sicherheit auszuschließen ist allerdings, dass G-CSF zu Veränderungen in den Lymphozyten oder zumindest bei Prädisposition zu einem erhöhten Leukämierisiko führt (16,17,18).

Als mögliche Spätfolgen der Behandlung mit G-CSF wird aktuell bei den Spendern ein erhöhtes Risiko

für maligne Erkrankungen, insbesondere für Neoplasien der Hämoese wie myelodysplastisches Syndrom (MDS) oder akute myeloische Leukämie (AML) diskutiert. Basis dieser Besorgnis sind zunächst Berichte über eine hohe Inzidenz von sekundärem MDS/AML bei Patienten mit schwerer kongenitaler Neutropenie (Kostmann-Syndrom) oder mit aplastischer Anämie nach langer Zeit einer G-CSF-Behandlung.

Die bekannten und möglichen G-CSF-Effekte bei gesunden Spendern und Patienten mit hämatologischen Erkrankungen werden in den nachfolgenden Abschnitten getrennt betrachtet.

Patienten mit G-CSF-Langzeitbehandlung

Das Internationale Register für schwere chronische Neutropenie (SCNIR) hat seit 1994 Patienten mit verschiedenen Formen chronischer Neutropenie nachverfolgt. Diese Beobachtung zeigt, dass G-CSF behandelte Patienten mit Kostmann-Syndrom ein erhöhtes Risiko für AML oder MDS aufweisen, mit einer kumulativen Inzidenz von 13 % nach acht Jahren G-CSF-Behandlung (21, 22). Eine Subgruppe von Patienten,

welche zum Erreichen akzeptabler Neutrophilen-Zahlen eine sehr hohe kumulative Dosis von G-CSF benötigte, hatte sogar eine 40%ige Inzidenz für MDS/AML (23). Dagegen scheint bei G-CSF behandelten Patienten mit zyklischer Neutropenie oder chronisch-idiopathischer Neutropenie das Leukämie-Risiko trotz G-CSF-Behandlung nicht erhöht (22). Dies spricht dafür, dass nicht das G-CSF selbst für das leukämogene Risiko verantwortlich ist, sondern dass G-CSF die Progression zur Leukämie bei einem vorbestehenden Risiko aufgrund des Kostmann-Syndroms begünstigt. Hierzu passen auch die Befunde, dass bei

30 bis 35 % der Patienten mit Kostmann-Syndrom erworbene Mutationen im G-CSF-Rezeptor (CSF3R) auftreten und dass diese Mutationen mit der Entwicklung einer Leukämie korrelieren (24). Diese Mutationen führen mehrheitlich dazu, dass der intrazytoplasmatische Teil des G-CSF-Rezeptors verkürzt ist und eine veränderte Signaltransduktion resultiert (24). In fast allen Fällen fehlt der carboxyterminale Teil, welcher eine negativ regulatorische Funktion für die Zellproliferation und Differenzierung vermittelt.

Bereits vor der Ära der hämatopoetischen Wachstumsfaktoren war be-

Komplikationen und Ereignisse nach Spende von Knochenmark (KM) bzw. peripheren Blutstammzellen (PBSZ)

Abszess	Infektion
Allergie	Krampfanfall
Angina pectoris	Lungenkomplikation
Arrhythmie	Milzruptur
Blutung	Myokardinfarkt
Embolie	Schlaganfall
Fieber	Splenomegalie
Gichtanfall	Skleritis / Iritis
Hörsturz	Thrombose
Hypertonie	Vaskulitis
Hypotonie	

Komplikationen und Ereignisse, die eine medizinische Behandlung oder Hospitalisation erforderten

Tabelle 6

Komplikationen nach Stammzellspenden



kannt, dass Patienten mit aplastischer Anämie ein erhöhtes Risiko für ein sekundäres MDS/AML haben. In verschiedenen Studien wurde die Inzidenz mit 13 bis 26 % beziffert (25,26). Eine japanische Arbeitsgruppe berichtete bei Kindern mit aplastischer Anämie nach G-CSF-Behandlung ebenfalls eine erhöhte Inzidenz von sekundärem MDS/AML. Das Risiko für ein sekundäres MDS war deutlich erhöht bei einer G-CSF-Behandlungszeit von über 120 Tagen. In einer multivariaten Analyse waren schlechtes Ansprechen auf G-CSF sowie die G-CSF-Behandlungsdauer mit dem MDS-Risiko assoziiert (27). In einer klinischen Studie aus Europa konnte ein erhöhtes MDS/AML-Risiko bei G-CSF-behandelten Patienten mit aplastischer Anämie allerdings nicht bestätigt werden (28). Eine aktuell veröffentlichte retrospektive Auswertung der Working Party on Aplastic Anemia der EBMT bei 840 Patienten ergab eine kombinierte kumulative Inzidenz für MDS/AML von 5,8 % nach 10 Jahren bei Patienten ohne G-CSF-Behandlung und von 10,9 % mit G-CSF-Behandlung (29). Trotz dieser Assoziation der G-CSF-Behandlung mit einem MDS/AML-Risiko überwogen die positiven Effekte von G-CSF, da das Gesamtüberleben in der mit G-CSF behandelten Gruppe signifikant besser war (29).



Übereinstimmend wurde in mehreren Studien festgestellt, dass chromosomale Aberrationen in myelischen Neoplasien bei G-CSF behandelten Patienten vor allem das Chromosom 7 betreffen und häufig als Monosomie 7 auftreten. Kürzlich wurde gezeigt, dass in Monosomie 7-Zellen eine verstärkte Expression der G-CSF-Rezeptor Klasse IV-mRNA-Isoform vorliegt, welche einen Rezeptor mit Störungen bei der Signalübertragung für Differenzierung/Zellreifung kodiert. G-CSF kann durch Stimulation von (prä-existenten) Monosomie 7-Zellen mit G-CSF-Rezeptor Klasse IV-mRNA Isoform den Anteil dieser Zellen erhöhen.

Diese Aspekte zeigen, dass die Beobachtungen bei Patienten mit Kostmann-Syndrom oder aplastischer Anämie nicht unmittelbar auf

gesunde Spender übertragen werden können:

- Bestimmte Erkrankungen weisen bereits ohne G-CSF ein deutlich erhöhtes Risiko zur Entstehung maligner Zweiterkrankungen auf.
- Patienten mit Kostmann-Syndrom oder aplastischer Anämie haben sehr hohe kumulative Dosen von G-CSF erhalten, da G-CSF in diesen Indikationen über einen längeren Zeitraum verabreicht wird. Entsprechend unterscheiden sich die kumulativen Dosen, welche die im Langzeitverlauf untersuchten Patienten mit Kostmann-Syndrom oder aplastischer Anämie erhalten haben, sehr deutlich von den kumulativen Dosen, welche Stammzellspender erhalten.

› Neuere Erkenntnisse zur Pathophysiologie zeigen, dass das erhöhte MDS/Leukämie-Risiko wahrscheinlich mit präexistenten Klonen wie Monosomie 7 bzw. Mutationen im G-CSF-Rezeptor assoziiert ist. Diese Situation einer aberranten, oligoklonalen Hämatopoiese kann für Patienten mit hämatopoietischen Erkrankungen zutreffen, ist aber nicht notwendigerweise auf gesunde Stammzellspender übertragbar.

Das Risiko für maligne Erkrankungen der mit G-CSF-behandelten gesunden Stammzellspender kann somit nicht durch Analogien zu unerwünschten Wirkungen in Patientengruppen abgeleitet werden, sondern nur in der Population gesunder Stammzellspender durch einen langen Beobachtungszeitraum und eine große Anzahl ermittelt werden.

G-CSF bei Stammzellspendern

In Lymphozyten der mit G-CSF mobilisierten Spender wurden epigenetische Veränderungen gefunden (16). Die Replikation von Allelen war asynchron und es trat eine Aneuploidie auf. Die veränderte zeitliche Abfolge der Allelreplikation war nur ein transientes Phänomen und normalisierte sich wieder. Da-

gegen persistierte die Aneuploidie. Ähnliche Veränderungen wurden bei Lymphozyten in chemotherapierten Tumorpatienten beobachtet. Der G-CSF-Effekt konnte auch bei in vitro Inkubation nachgewiesen werden. Die Hemmung dieses Effektes durch Methylierungsinhibitoren spricht dafür, dass die G-CSF-induzierten epigenetischen Alterationen durch veränderte Methylierung zustande kommen (16).

Eine Untersuchung von Spendern aus dem „Research on Adverse Drug Events and Reports“ (RADAR) sorgte kürzlich für große Aufmerksamkeit (30). In dieser Veröffentlichung wurde über fünf Spender berichtet, welche nach Gabe von Megakaryozyten-Wachstums- und Differenzierungsfaktor (MGDF) ($n = 3$) oder Gabe von G-CSF ($n = 2$) Leukämien entwickelten. MGDF wurde im Rahmen einer klinischen Studie gegeben, welche aus anderen Gründen abgebrochen wurde. Derzeit gibt es kein zur klinischen Anwendung zugelassenes MGDF-Präparat. Daher wird auf MGDF hier nicht weiter eingegangen.

Bei zwei gesunden Spendern (Alter 55 und 40 Jahre), welche G-CSF zur Stammzellmobilisierung für ihre an AML erkrankten Geschwister erhielten, wurde vier bzw. fünf Jahre später eine Leukämie diagnostiziert. Die-

se zwei Fälle gehören einer Gruppe von 200 Stammzellspendern an. Allerdings bleibt in diesem Bericht völlig unklar, wie die Gesamtgruppe von 200 Stammzellspendern ermittelt wurde, zumal sowohl in Großbritannien als auch weltweit inzwischen wesentlich mehr Spender mit G-CSF behandelt wurden (30). Ein weiterer Fall von AML wurde 14 Monate nach einer G-CSF-mobilisierten Geschwisterspende berichtet (31). Da in diesen Fällen jeweils Geschwister von Leukämie-Patienten betroffen waren, stellt sich die Frage nach einer genetischen Prädisposition. Dies werden erst weitere Studien mit höherer Fallzahl und Einbeziehung nicht-verwandter Spender beantworten können.

In der EBMT-Umfrage (Tabelle 5) und in einer Reihe publizierter Studien zu unerwünschten Wirkungen von G-CSF konnte dagegen keine erhöhte Inzidenz myeloischer Neoplasien beobachtet werden (Tabelle 7) (27,32–36).

Auf der Jahrestagung der „European Group for Blood and Marrow Transplantation“ (EBMT) im März 2007 wurden drei große prospektive Studien zur Nachbeobachtung von Stammzellspendern vorgestellt: In den Studien der DKMS Deutschen Knochenmarkspenderdatei, des National Marrow Donor Programm



(NMDP) und des Japanischen Stammzellspenderregisters konnte keine erhöhte Inzidenz maligner Erkrankungen beobachtet werden. Durch die systematische Nachbeobachtung einer sehr viel größeren Zahl von Stammzellspendern sind diese Untersuchungen aussagekräftiger als die kleine Stichprobe der RADAR-Studie, deren Aussage durch Selektion der Grundgesamtheit erheblich verfälscht sein dürfte.

Nachbetreuung der Stammzellspender

Unabhängig von den bisherigen Studienergebnissen mahnen die Kasuistiken (30,31) und die in Lymphozyten nach G-CSF-Stimulation beobachteten epigenetischen Veränderungen (20) zu einer sorgfältigen Nachbeobachtung der Spender. In einem im British Journal of Hematology erschienen Editorial wurde im Hinblick auf mögliche Spätkomplikationen folgendes Vorgehen angeregt: (18)

- › Langzeitverlaufsbeobachtung aller Stammzellspender für mindestens 10 Jahre, möglicherweise lebenslang.
- › Zytogenetische Untersuchungen von Lymphozyten im Langzeitverlauf bei ausgewählten Spendern.

- › Zusätzliche Tests, um gegebenenfalls auch Schäden in der Myelopoese feststellen zu können.
- › Limitierte Dosis von Wachstumsfaktoren für Stammzellspender durch Beschränkung der Anzahl applizierter Dosen und durch Festlegung einer maximalen Zahl von Mobilisierungszyklen.
- › Zeitliche Ausdehnung der Spenderversicherung.
- › Information der Spender über die derzeitige Datensituation zu G-CSF-Risiken bei der Stammzellmobilisation, um ihnen die Möglichkeit zu geben, diese Risiken gegenüber denen einer Knochenmarkentnahme ohne G-CSF abwägen zu können.

Diese Punkte werden in der täglichen Praxis der Spenderdateien und Entnahmeeinheiten bereits berücksichtigt. Viele Spenderdateien haben Programme zur Dokumentation des Langzeitverlaufs bei einer großen Zahl von Spendern, sowohl von Knochenmark als auch von Blutstammzellen, begonnen und zum Teil wurden bereits erste Ergebnisse berichtet. Die „World Marrow Donor Association“ (WMDA) hat eine Empfehlung für eine Formulierung der G-CSF-Risiken in der Spenderinfor-

Nachbeobachtungsstudien von Stammzellspendern nach G-CSF-Mobilisation

Spendertyp	Anzahl	Mediane Nachbeobachtungszeit (Jahre)	Evidenz für erhöhte Anzahl myeloischer Neoplasien	Autor
Familienspender	101	3,6	keine	Cavallaro, 2000
Familienspender und nicht-verwandte Spender	281	3,25	keine	Anderlini, 2002
Familienspender und nicht-verwandte Spender	90	2,5	keine	Tassi, 2005
Familienspender	200	–	2 AML-Fälle	Bennett, 2006
Familienspender nicht-verwandte Spender	60.000 3.000	–	keine	Pulsipher et al., 2006 *

* Literaturübersicht

Tabelle 7

Nachbeobachtungsstudien bei Stammzellspendern mit G-CSF

mation herausgegeben, welche inzwischen nach Bekanntmachung und Unterstützung durch das ZKRD von vielen Dateien übernommen wurde.

Perspektiven

Die Sicherheit von Knochenmark- und Blutstammzellspendern ist eine der vordringlichsten Aufgaben der Spenderdateien und Entnahmezentren. Neben einer qualitätsgesicherten Durchführung aller Prozeduren sind eine umfassende Information der spendebereiten Personen und weitere, detaillierte Langzeituntersuchungen nach der Spende verpflichtend und wesentliche Maßnahmen

zur weiteren Optimierung der Spendersicherheit. Vor dem Hintergrund der dargestellten Daten besteht auch im Vergleich mit den Risiken einer Knochenmarkspende derzeit kein Anlass, die gut etablierte und erfolgreiche Blutstammzellspende mit G-CSF-Stimulation wieder zu verlassen.

Zur Beurteilung möglicher Langzeitrisiken durch die G-CSF-Gabe im Hinblick auf genetische Veränderungen und Tumorrisiken wäre eine retrospektive Auswertung der verwandten Stammzellspender von Leukämie-Patienten, zumal sie eine familiäre Belastung und möglicherweise sogar früher nicht bestimmbare molekulargenetische Marker aufweisen, sehr hilfreich. Zudem könnten

gezielte genetische Eignungsuntersuchungen bei Familienspendern, deren Angehörige eine Erkrankung mit molekulargenetischen Markern aufweisen, potentielle Spender mit vorbestehenden Hämatopoese-defekten definieren. Eine Ausdehnung solcher genetischer Untersuchungen auf nicht-verwandte Spender erscheint derzeit nicht sinnvoll, da ein entsprechendes Untersuchungspanel von Tumormarkern oder genetischen Tests zur Zeit weder definiert noch deren Ergebnisse bei Gesunden sicher interpretiert werden können (37,38,39).

Die Literaturhinweise finden Sie im Internet zum Download unter: www.drk.de/blutspende