

**Aus der Klinik für Kinder- Onkologie,
-Hämatologie und Klinische Immunologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf**

Direktor: Univ.- Prof. Dr. A. Borkhardt

**Die gerichtete allogene
hämatopoetische Stammzellspende
bei Kindern und Jugendlichen**

***Ein Vergleich von peripheren Stammzell-
und Knochenmarkspendern***

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

vorgelegt von

Susanne Jansen

2009

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.: Univ.- Prof. Dr. med. Joachim Windolf
Dekan

Referent: Univ.- Prof. Dr. med. Arndt Borkhardt
Korreferent: PD Dr. med. Guido Kobbe

Inhaltsverzeichnis

I	Einleitung.....	3
	I A Ziele der Studie	
II	Patienten und Methoden.....	8
	II A Methode KM- und PBSZ-Spende	
	II B Patienten	
	II C Untersuchungsparameter	
	II C 1 Voruntersuchung	
	II C 2 Spende	
	II C 3 Nachuntersuchung	
	II D Statistik	
III	Ergebnisse.....	14
	III A PBSZ-Spender	
	III A 1 Voruntersuchung	
	III A 2 Spende	
	III A 3 Nachuntersuchung	
	III B KM-Spender	
	III B 1 Voruntersuchung	
	III B 2 Spende	
	III B 3 Nachuntersuchung	
	III C Fazit: Vergleich der Gruppen	
IV	Diskussion.....	37
	IV A Kinder als Stammzellspender	
	IV B Durchführbarkeit der Spende	
	IV C Klinikaufenthalt	
	IV D G-CSF-Applikation und Apherese	
	IV E Gabe von Wachstumsfaktoren bei gesunden Kindern	
	IV F Induktion von malignen Erkrankungen nach G-CSF-Gabe?	
	IV G Nebenwirkungen von G-CSF	
	IV H Apherese assoziierte Komplikationen der Spende	
	IV I Venöse Zugänge	
	IV J Komplikationen der KM-Spende	
	IV K Blutbildveränderungen und Transfusionsfrequenz	
	IV L Langfristige Folgen der Spende	
	IV M Psychologische Aspekte der Spende	
	IV N Ausblick: G-CSF-mobilisierte KM-Spende	
	IV O Vor- und Nachteile der PBSZ-Spende bei Kindern im Vergleich zur KM-Spende	
V	Literatur.....	52
VI	Abkürzungen.....	62
VII	Zusammenfassung.....	64
VIII	Lebenslauf.....	65
IX	Danksagung.....	66
X	Anhang.....	67

I Einleitung

Kinder und Jugendliche mit onkologischen und hämatologischen Erkrankungen haben mit einer konventionellen (Chemo-) Therapie ein gutes Langzeitüberleben mit guter Lebensqualität (65). Allerdings benötigen Patienten mit Rezidiv einer Leukämie, einem Myelodysplastischen Syndrom und anderen hämatologisch-onkologischen Grunderkrankungen zur kurativen Therapie eine Stammzelltransplantation. Hierbei wird zunächst zur Zerstörung des neoplastischen Gewebes eine Konditionierung mit einer myeloablativen Hochdosis-Chemotherapie, gegebenenfalls ergänzt durch eine Ganz- oder Teilkörperbestrahlung, vorgenommen. Um anschließend die hämatologische Rekonstitution zu gewährleisten, wird die Reinfusion hämatopoetischer Stammzellen nötig. Diese Stammzellen können entweder vom Patienten selbst (autolog), von einem verwandten (allogen) oder einem unverwandten (allogen unverwandt) HLA-identischen Spender stammen. Sie werden aus Knochenmark, peripherem Blut oder Nabelschnurrestblut gewonnen (63).

Da bei gesunden Personen im peripheren Blut fast keine hämatopoetischen Vorläuferzellen vorhanden sind, setzt eine periphere allogene Stammzellspende eine Vorbehandlung mit G-CSF (Granulozyten-Colonien stimulierender Faktor) voraus.

G-CSF ist ein hämatopoetischer Wachstumsfaktor, der Stammzellen über einen noch nicht geklärten Mechanismus ins periphere Blut ausschwemmt (57, 32). G-CSF wird subcutan oder intravenös einmal täglich über mehrere Tage appliziert in einer Dosis von etwa 10 µg/kgKG. Nach drei bis sechs Tagen kommt es bei den meisten Spendern zu einer ausreichenden Mobilisation von Stammzellen, die durch Expression des Oberflächenantigens CD34 (CD34+-Vorläuferzellen) charakterisiert sind (19, 32). Die Stammzellgewinnung erfolgt durch eine sogenannte Leukapherese, bei der CD34 positive Zellen gezielt durch kontinuierliche Separation mittels Zentrifugation im extrakorporalen Kreislauf gewonnen werden.

Für eine gerichtete allogene Geschwisterspende von gesunden Kindern an ihre erkrankten Geschwister kommen die folgenden Alternativen in Frage: die Entnahme von Knochenmark (KM-Spende) durch Punktion aus dem Beckenkamm in Vollnarkose, die G-CSF-stimulierte periphere Blutstammzellspende (PBSZ-Spende) mittels Zellseparatoren über die Punktion peripherer Venen und die Nabelschnurrestblutspende sofern vorhanden.

Die PBSZ-Spende bietet im Vergleich zur KM-Spende eine Reihe von Vorteilen, so dass sie bei Erwachsenen grundsätzlich immer als autologe und zunehmend häufiger als allogene Stammzellquelle genutzt wird (18, 27).

Nach einer PBSZ-Spende kommt es beim Empfänger zu einem schnelleren Engraftment des Transplantats, was einer schnelleren hämatopoetischen und immunologischen Rekonstitution entspricht. Dadurch werden therapieassoziierte Nebenwirkungen wie Blutungsneigung und Infektionsgefahr gemindert (1,2,20,22,23). Der Transfusionsbedarf an Thrombozyten und Erythrozyten wird geringer, und mit der Transplantation verbundene Nebenwirkungen können vermieden werden (1,2,20,22,23). Des Weiteren haben Empfänger nach peripherer Stammzelltransplantation im Vergleich zu Knochenmarktransplantierten eine kürzere Aufenthaltsdauer im Krankenhaus (3).

Über die Inzidenz der Graft-versus-Host-Disease (GvHD) gibt es in der Literatur unterschiedliche Studienergebnisse. Einige Studien stufen sowohl die Inzidenz der akuten wie auch der chronischen GvHD bei PBSZ- und KM-Spende vergleichbar ein (2,3,18,22). Andere Arbeiten zeigen hingegen, dass die Inzidenz der höhergradigen akuten GvHD bei der PBSZ-Spende höher ist als nach KM-Spende (20). In Bezug auf die chronische GvHD zeigt sich eine höhere Inzidenz nach PBSZ-Spende (23, 31, 34, 36, 41), was vermutlich auf die höhere Anzahl T-Lymphozyten in PBSZ-Apheresaten zurückzuführen ist. Ob sich diese Tendenz auch auf die Gesamtmortalität auswirkt, ist ungeklärt. Während Eapen et al. in einer Studie 2004 mit Patienten zwischen acht und 20 Jahren höhere behandlungsbedingte und Gesamtmortalität sowie mehr Therapieversager nach PBSZ-Spende beschreibt (23), weisen Meisel et al. mit Patienten zwischen drei Monaten und 16 Jahren vergleichbare krankheitsbedingte und transplantationsbedingte Todesfälle sowie ähnliches Gesamtüberleben und ereignisfreies Überleben nach (20).

Für den Spender weist die PBSZ-Spende einige Vorteile gegenüber der KM-Spende auf. Nach Holzmann (21) liegt das Narkoserisiko für gesunde Kinder sowie Kinder mit leichten Systemerkrankungen (American Society of Anaesthesia: ASA I und II) bei 0,04 bis 0,34%. Die von Holzmann genannten Narkoserisiken wie Bronchospasmus, Aspirationspneumonie und Herz-Kreislauf-Dysregulation mit Therapienotwendigkeit sind für den PBSZ-Spender vermeidbar, da hier im Gegensatz zum KM-Spender keine Narkose erforderlich ist. Weiterhin können mit der KM-Spende verbundene

Nebenwirkungen wie Schmerzen, Fieber, Müdigkeit und Übelkeit, die bei 75% der Spender vorkommen, und schwerere Komplikationen wie Pneumonie, Anaphylaxie und Sepsis, die in 0,27% der Fälle vorkommen, vermieden werden (4). Zusätzlich beträgt bei KM-Spendern die durchschnittliche Bluttransfusionsfrequenz 21%, bei Kindern unter zehn Jahren 38% sowie bei Kindern unter zwei Jahren 95% (4). Dies ist insbesondere in der Pädiatrie relevant, da häufig keine autologen Blutprodukte hergestellt werden können. Ferner können durch die PBSZ- Spende auch von leichteren Spendern adäquate Stammzellmengen gewonnen werden, ohne dass große Knochenmarkvolumina entnommen werden müssen. Das entspricht einem kleineren Blutverlust für den Spender (5,29).

Dem stehen als potentielle Nachteile der peripheren Stammzellspende kurzfristige sowie langfristige Nebenwirkungen von G-CSF gegenüber. Als kurzfristige, häufige Nebenwirkungen treten bei erwachsenen Spendern Knochenschmerzen, Kopfschmerzen und Übelkeit auf. Seltener kommt es zu Schwindel, Schlaflosigkeit, Nachtschweiß, Flüssigkeitsretention und nicht kardial bedingten Thoraxschmerzen. Laborchemisch beobachtet man einen Anstieg der Alkalischen Phosphatase (AP), der Laktatdehydrogenase (LDH) sowie eine Verminderung der Serumelektrolyte. Diese Nebenwirkungen sind dosisabhängig, da sie insbesondere bei G-CSF-Dosierungen über 10µg/kgKG/Tag auftreten. Sie verschwinden einige Tage nach Beendigung der G-CSF-Therapie (6,7,32). Nach Beendigung der Stammzellapherese werden Zytopenien insbesondere der Thrombozyten beschrieben, was auf die Leukapherese zurückzuführen ist. Als schwerwiegende Komplikationen, die in zeitlichem Zusammenhang zu Apherese und G-CSF-Gabe stehen, werden in der Literatur je ein Patient mit Herzinfarkt und einer mit zerebralem Infarkt beschrieben (7). Eine Erklärungsmöglichkeit für diese Nebenwirkung ist, dass G-CSF-Gaben über 15 µg/kgKG/Tag zu einem präthrombotischen Status führen, der unter anderem durch eine Thrombozytenaktivierung entsteht (8). Außerdem werden im zeitlichen Zusammenhang mit der G-CSF-Gabe bei zwei Patienten eine Iritis und eine Episcleritis gesehen (7,64).

Bei Kindern hingegen sind vergleichbare Nebenwirkungen nach G-CSF-Gabe nach Chemotherapie und im Rahmen der Stammzellspende bisher nicht beschrieben (9-12, 14).

Die Frage, ob die Stammzellmobilisation mit Hilfe von G-CSF bei gesunden Spendern auch langfristig Spätfolgen nach sich zieht, ist derzeit noch offen. Nachbeobachtungen an erwachsenen Spendern drei bis sechs Jahre nach G-CSF-Applikation ergeben keine Spätfolgen, die auf die Leukapherese oder die G-CSF-Applikation zurückzuführen sind (13).

Die bei Erwachsenen gesammelten Erfahrungen sind aber nicht ohne weiteres auf das Kindes- und Jugendalter zu übertragen. Eine große pädiatrische Studie zu Trends bezüglich Stammzellspende bei Kindern in den letzten 30 Jahren (27) zeigt ebenfalls eine signifikante Zunahme der PBSZ-Spende seit 1996, die im Zeitraum zwischen 1999 und 2002 etwa 85% der autologen und 30% der allogenen Spenden ausmachte. Während autologe G-CSF-mobilisierte Stammzellspenden bei erkrankten Kindern somit bereits Standard sind, verfügt man über weniger Erfahrungen mit der G-CSF-Gabe zur allogenen peripheren Stammzellmobilisation bei gesunden Kindern. Gerade aber für die gesunden Kinder, die für eine allogene gerichtete Geschwisterspende vorgesehen sind, muss größtmögliche Sicherheit angestrebt werden. In Publikationen zur Durchführbarkeit und Effektivität der PBSZ-Spende bei Kindern treten keine akuten Nebenwirkungen von G-CSF auf (9-12,14,24-26,28-30,33-35). Über langfristige Nebenwirkungen bei Kindern gibt es derzeit keine Veröffentlichungen. Bis zur Klärung dieser offenen Fragen bezüglich der Spätfolgen der Stimulation mit Wachstumsfaktoren bei gesunden pädiatrischen Spendern soll sie nur im Rahmen von Studienprotokollen nach Zustimmung durch die zuständige Ethikkommission erfolgen.

I A Ziele der Studie

Aufgrund der genannten Vorteile einer PBSZ- im Vergleich zur KM-Spende soll diese Studie die Erfahrungen mit pädiatrischen allogenen Geschwisterspendern ergänzen. Ziel der Arbeit ist der Vergleich einer Gruppe PBSZ-Spender mit einer Gruppe KM-Spender im Hinblick auf akute und langfristige Nebenwirkungen beider Methoden. Besondere Berücksichtigung finden dabei folgende Fragestellungen:

1. Klinikaufenthalt

Wie unterscheiden sich beide Gruppen in bezug auf den Klinikaufenthalt?

2. G-CSF

Welche kurzfristigen und langfristigen Nebenwirkungen des Wachstumsfaktors G-CSF wurden beobachtet?

3. Venöse Zugänge

Wie unterscheiden sich beide Gruppen in bezug auf die ZVK-Frequenz?

4. Hämatologie

Wie unterscheiden sich beide Methoden in ihrer hämatologischen Auswirkung?
Wie verändern sich Hb und Thrombozyten vor und nach der Spende?
Unterscheiden sich beide Gruppen in der Frequenz von Transfusionen oder Eisensubstitution? Gab es Komplikationen durch Transfusionen oder Thrombozytopenien?

5. Psychologische Aspekte

Gibt es Unterschiede zwischen beiden Gruppen im Erleben der Spende?
Unterscheiden sich die Ängste der Spender? Unterscheidet sich die Bereitschaft der Spender, im Bedarfsfall nochmals zu spenden?

II Patienten und Methoden

II A Methode Knochenmark- und periphere Stammzellspende

Seit 1988 erhalten an der Klinik für Kinder-Onkologie, -Hämatologie und Klinische Immunologie des Universitätsklinikums Düsseldorf Kinder und Jugendliche eine autologe oder allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation. Die Feststellung der Spendetauglichkeit vor einer Knochenmark- oder peripheren Stammzellentnahme erfolgt nach einem seit 1991 in abgewandelter Form gebrauchten Anamnesefragebogen und einem standardisierten Untersuchungsprotokoll (siehe Anlagen).

Die Aufklärung des Spenders und seiner Erziehungsberechtigten über den Zweck, das jeweilige Verfahren und die damit verbundenen Risiken erfolgt in deutscher Sprache und wird bei Bedarf von einem Psychologen und/oder Übersetzer unterstützt.

Im Falle einer Knochenmark- (KM-) Spende wird der Geschwisterspender einen Tag vor der Knochenmarkentnahme stationär aufgenommen. Die Entnahme erfolgt unter sterilen Bedingungen in Intubationsnarkose in einem Operationssaal unter der Leitung eines Facharztes für Kinder- und Jugendmedizin mit mehrjähriger Erfahrung in der Kinderonkologie. Zugangsweg sind zwei Punktionsstellen rechts und links am hinteren Beckenkamm. Über diese zwei Hautpunktionsstellen werden je Knochenpunktionsstelle 5-10 ml KM entnommen. Die Menge des zu entnehmenden Knochenmarks richtet sich nach Alter und Körpergewicht des Spenders und des Empfängers unter Berücksichtigung der evtl. Abweichungen im HLA-System. Somit richtet man sich zum einen nach der geforderten Zellzahl, um die hämatologische Rekonstitution beim Empfänger sicherzustellen, und zum anderen nach dem dem Spender maximal zumutbaren Entnahmevolumen. Das Zielvolumen sollte 20 ml KM/kgKG des Spenders nicht überschreiten. Die Zielzellzahl sollte mindestens 4×10^8 MNC/kgKG des Empfängers (MNC: mononukleäre Zellen) betragen. Bei bestehenden Blutgruppenunterschieden wird entweder eine Erythrozytendepletion durchgeführt oder eine Isolation der MNC. Die Transplantation erfolgt zumeist am gleichen Tag. In der Regel können die Spender nach erfolgten Blutbildkontrollen und unauffälliger Abschlussuntersuchung am Tag nach der Knochenmarkspende aus der Klinik entlassen werden.

Vor der peripheren Blutstammzellspende (PBSZ- Spende) werden hämatopoetische Stammzellen aus dem Knochenmark durch den Wachstumsfaktor G-CSF in das periphere Blut ausgeschwemmt. Der Spender erhält $\geq 10\mu\text{g}$ G-CSF (Filgrastim oder Lenograstim) pro Tag und kgKG subcutan beginnend vier Tage vor der Apherese bis einschließlich zum Apheresetag. Am Tag vor der Apherese erfolgt in der Regel die stationäre Aufnahme des Kindes, bei einigen Kindern auch bereits am Tag der ersten G-CSF-Gabe. Vor der Leukapherese erfolgt noch einmal eine Blutbildkontrolle und eine Bestimmung der CD 34+-Zellen im peripheren Blut, anhand derer individuell entschieden wird, ob mit der Sammlung begonnen werden kann. Die Thrombozytenzahl muss mindestens $80000/\mu\text{l}$ betragen, der Hämoglobinwert darf höchstens zwei Standardabweichungen unterhalb des Altersnormwertes liegen.

Für die Leukapherese sind zwei großlumige periphere Venenzugänge erforderlich, die bevorzugt durch Punktion der Cubitalvenen hergestellt werden. Sollten diese nicht suffizient sein, erfolgt vorher in Lokalanästhesie und Sedierung die Anlage eines zweilumigen Sheldon-Katheters vorzugsweise in die Vena jugularis interna. Die Leukapherese erfolgt an Cobe Spectra-Zellseparatorgeräten. Wenn die gewonnene Menge an Zellen nicht ausreicht, erfolgen an den darauffolgenden Tagen weitere Leukapheresen nach weiterer Stimulation mit G-CSF. Die gewonnenen Stammzellen werden innerhalb von 48 Stunden dem Empfänger verabreicht. Der Spender wird nach Blutbildkontrollen und Abschlussuntersuchung am Tag der letzten Apherese oder am Folgetag entlassen.

II B Patienten

Im Rahmen der Studie wurden zwei Gruppen von jeweils 16 Kindern und Jugendlichen untersucht, die gerichtet Stammzellen gespendet haben. Die erste Gruppe spendete G-CSF-mobilisierte periphere Stammzellen, die Kontrollgruppe Knochenmark.

Die Gruppe der PBSZ-Spender setzte sich zusammen aus allen unter 18 jährigen Spendern für eine gerichtete Geschwisterspende, die im Zeitraum von August 1996 bis Dezember 2000 an der Universitätskinderklinik Düsseldorf periphere Stammzellen gespendet haben. Als Vergleichsgruppe wurden 16 unter 18 jährige Knochenmarkspender ausgewählt, die im Zeitraum von Juni 1989 bis November 2000

ihren Geschwistern Knochenmark gespendet haben. Ein zusätzliches Auswahlkriterium beider Gruppen war, dass das erkrankte Geschwisterkind zum Zeitpunkt der Untersuchung noch lebte, um Familien, die ihr Kind verloren haben, nicht noch einmal mit ihrem traumatischen Erlebnis zu belasten.

II C Untersuchungsparameter

II C 1 Voruntersuchung

Aus den jeweiligen Patientenakten wurden in beiden Gruppen folgende Parameter eruiert:

- Spende: Zeitpunkt, Grund, Alter des Spenders und Empfängers zum Zeitpunkt der Spende
- Kompatibilität: Blutgruppenkonstellationen, HLA-Matches/Mismatches
- Anamnese des Spenders (incl. Allergie-, Wachstums- und Impfanamnese)
- Körperliche Daten: Größe, Gewicht, RR
- Laborchemische Untersuchungen: Blutbild und Diff.-BB, CMV-IgG und -IgM, KMT-Labor (Chimärismusanalyse, immunologische Differenzierung/ CD-Marker, CD34-Zellzahl)
- Körperliche Untersuchungsbefunde: Palpation von Leber, Milz und Lymphknoten, Auskultation von Herz und Lunge, neurologischer Status
- Ggf. apparative Untersuchungen: Röntgen-Thorax, EKG, Echo, Sonographie Abdomen
- Ggf. Konsiliaruntersuchungen, z.B. Gynäkologie zum Graviditätsausschluß, Anästhesie zur Sheldon-Katheter-Anlage
- Ggf. auffällige Befunde

II C 2 Spende

In der Gruppe der PBSZ-Donner wurden in Bezug auf die Spende die Daten und die Dauer des stationären Aufenthalts und der G-CSF-Gabe ausgewertet. Hierbei wurde die tägliche Dosis G-CSF in Relation zum Körpergewicht gebracht. Es wurde berücksichtigt, welches Präparat verabreicht wurde, die Anzahl der erforderlichen Apheresen und am wievielten Tag der G-CSF-Gabe die erste Apherese stattfand. Das

Gesamtvolumen des Apheresates, die Anzahl der CD34-Zellen sowie der mononukleären Zellen (MNC) wurden jeweils auf das Körpergewicht von Spender und Empfänger bezogen.

Analog dazu wurde in der Gruppe der Knochenmarkspender die Dauer des stationären Aufenthaltes ausgewertet. Ebenso wurden das Gesamtvolumen des gespendeten Knochenmarkes und die Anzahl mononukleärer Zellen (MNC) jeweils auf das Körpergewicht von Spender und Empfänger bezogen.

In beiden Gruppen wurden unerwünschte Wirkungen der Spende einschließlich Schmerzen ausgewertet. In der PBSZ-Spender-Gruppe wurden Nebenwirkungen unterteilt in G-CSF assoziiert, Apherese assoziiert und unspezifisch. In der KM-Spender-Gruppe wurden KMP assoziierte, Narkose assoziierte und unspezifische Nebenwirkungen unterschieden. Weiterhin fand die Art des venösen Zugangs Berücksichtigung. Das Blutbild nach der Spende wurde mit dem vor der Spende verglichen. Es wurde ausgewertet, ob eine Eisensubstitution nötig wurde oder Erythrozytenkonzentrate (EK) verabreicht werden mussten (ggf. wie oft und ob es sich um eine autologe oder allogene Spende handelte). Letztlich wurden die Untersuchungsbefunde des Spenders vor Entlassung berücksichtigt.

II C 3 Nachuntersuchung

Zur Nachuntersuchung wurden beide Gruppen schriftlich durch einen Brief an die Eltern, in einigen Fällen ergänzt durch Telefongespräche, eingeladen. Diese Nachuntersuchung fand in der KMT-Ambulanz der Klinik für Kinder-Onkologie, -Hämatologie und Klinische Immunologie des Universitätsklinikums Düsseldorf im Zeitraum zwischen dem 18.7.2000 und dem 20.04.2001 statt.

Die Nachuntersuchungen umfassten eine ausführliche Anamnese incl. derzeitige Befindlichkeit und schulische Entwicklung. Insbesondere wurde in der Gruppe der PBSZ-Spender auf G-CSF-Nebenwirkungen auch langfristig nach dem Ereignis der Spende eingegangen. Die körperliche Untersuchung beinhaltete die Bestimmung von Größe, Gewicht und Blutdruck, die Auskultation von Herz und Lungen, ein Lymphknotenstatus, die Palpation von Leber und Milz sowie eine Abdomensonographie. Folgende laborchemische Untersuchungen schlossen sich an: Blutbild, Differentialblutbild (mikroskopisch und durchflußzytometrisch), Harnstoff,

Kreatinin, Alkalische Phosphatase, Bilirubin, GOT, GPT und GGT, LDH, die virologische Bestimmung von HIV, Hepatitis B und C sowie eine Urinuntersuchung (U-Stix).

Besonderer Wert wurde auf die psychologischen Aspekte der Spende gelegt. Um diese möglichst objektiv und vergleichbar auswerten zu können, wurde allen Kindern folgender Fragebogen (s. Anlage) vorgelegt, den sie ausdrücklich spontan und ohne Hilfe beantworten sollten:

- Wenn Du an die Blutstammzellspende/Knochenmarkspende denkst, was fällt Dir als erstes ein?
- Was gefiel Dir am besten?
- Wovor hattest Du Angst? Vor der Spende, während der Spende und nach der Spende?
- Glaubst Du, dass sich durch die Spende etwas verändert hat?
- Würdest Du noch mal für Deine Familie oder einen Fremden Blutstammzellen/Knochenmark spenden? Wenn nein, warum nicht?

Die Kinder, die an die Spende keine Erinnerung mehr hatten, weil sie zum Zeitpunkt der Spende zu jung waren, konnten an der Befragung nicht teilnehmen.

II D Statistik

Mittelwerte, Range und Standardabweichungen (STABW), ebenso Tabellen wurden mit dem Programm Microsoft Excel 2003 (Microsoft Corporation, Redmond, USA) ermittelt bzw. erstellt. Die Berechnung der gepaarten T-Tests mit Signifikanzberechnungen, die exakten Fisher-Tests, der Mann-Whitney-Test sowie die Erstellung der Box plots erfolgte mit SPSS in der Version 15.0. (SPSS Inc., Chicago). Die Voraussetzungen zur Anwendung eines T-Tests wurden mit dem Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest (Normalverteilung der Variablen Hb und Thr) und mittels Test nach Levene (Varianzhomogenität) überprüft. Waren diese Voraussetzungen nicht erfüllt (Klinikaufenthalt), wurde ein Mann-Whitney-Test durchgeführt. Als Signifikanzlevel wurden $p < 0,05$ als signifikant, $p < 0,01$ als hoch signifikant und $p < 0,001$ als höchst signifikant definiert.

Zur graphischen Darstellung wurden in den Abbildungen 1 und 2 Boxplots verwendet. Diese besondere Diagrammform fasst in einer Abbildung Mittelwert,

Streuung und Schiefe der den Daten zugrunde liegenden Verteilung zusammen. Innerhalb der Box liegen 50% der Daten. Der Mittelwert ist durch den breiten Balken innerhalb der Box gekennzeichnet. Die horizontalen Linien über- und unterhalb der Box werden als „Whisker“ bezeichnet. Deren Länge wird durch den maximalen bzw. minimalen Wert festgelegt.

III Ergebnisse

III A PBSZ-Spender

III A 1 Voruntersuchung

In der Gruppe der PBSZ-Spender wurden 16 Kinder und Jugendliche untersucht, die für ihre erkrankten Geschwisterkinder spendeten. Insgesamt wurden 17 periphere Stammzelltransplantationen untersucht, da ein Kind zweimal gespendet hat und somit doppelt in die Ergebnisse mit eingeht.

Die 16 Grundkrankheiten der Geschwister waren acht akute lymphatische Leukämien (ALL), zwei akute myeloische Leukämien (AML), eine chronische myeloische Leukämie (CML), eine aplastische Anämie (AA), ein M. Hodgkin, ein Non-Hodgkin-Lymphom (NHL), ein myelodysplastisches Syndrom (MDS) und ein Wiskott-Aldrich-Syndrom.

Die Spenden fanden zwischen August 1996 und Dezember 2000 statt. Zu diesem Zeitpunkt waren die Spenderkinder zwischen 2,6 Jahren und 17,11 Jahren alt (Mittelwert 9,8 Jahre). Die Empfängerkinder waren zwischen vier Monaten und 20,6 Jahren alt (Mittelwert 9,6 Jahre). Unter den Spenderkindern sowie unter den Empfängerkindern waren jeweils fünf Mädchen und elf Jungen. Die Spendercharakteristika und Vorerkrankungen sind zur Gegenüberstellung beider Vergleichsgruppen (PBSZ- und KM-Spender) in den Tabellen 1 und 2 zusammengefasst.

Tabelle 1: Spendercharakteristika

	PBSZ-Spender			KM-Spender		
	Mittelwert	STABW	Range	Mittelwert	STABW	Range
Alter (Jahre, Monate)	9,8	4,7	2,6 - 17,1	7,5	4,8	0,8 - 15,5
Gewicht (kg)	38	21,3	10,8 - 87	29	18,7	8,6 - 66,8
Größe (cm)	136	27,8	88 - 186,5	125	33,7	78 - 181,5
RR (mmHg)	113/66	11,9/5,7	96-136/55-75	113/66	11,1/13,3	100-139/38-80

Tabelle 2: Vorerkrankungen (Mehrfachnennungen möglich)

Vorerkrankungen	PBSZ-Spender	KM-Spender
Keine Vorerkrankungen	11	7
Atmungsorgane	1 Asthma bronchiale	1 Asthma bronchiale
Haut	4 Allergie	2 Allergie
HNO/Auge	1 Strabismus	2 Z.n. Adenotomie/ Tonsillektomie/ Paukenröhrchen, 1 Innenohrschwerhörigkeit li.
Hämostaseologie	1 Faktor XII-Mangel	2 Faktor XII-Mangel
Urogenitaltrakt	1 Nephritis, 1 renal tubuläre Azidose, 1 Enuresis nocturna	1 Z.n. Maldescensus testis
Nervensystem		1 Z.n. Fieberkrampf
Wachstumsstörungen, Entwicklungsstörungen	1 konstitutionelle Entwicklungsverzögerung (KEV), 1 Sprachentwicklungsstörung	1 KEV

Die Blutgruppenkonstellationen von Empfänger/Spender der Gruppe PBSZ sind Tabelle 3 zu entnehmen.

Tabelle 3: Blutgruppenkonstellation

	PBSZ-Empfänger	PBSZ-Spender
Geschwisterpaar 1	0 Rhesus pos.	0 Rhesus pos.
Geschwisterpaar 2	A1 Rhesus pos.	A1 Rhesus pos.
Geschwisterpaar 3	0 Rhesus pos.	A2 Rhesus pos.
Geschwisterpaar 4	0 Rhesus pos.	0 Rhesus pos.
Geschwisterpaar 5	A1 Rhesus pos.	A1 Rhesus pos.
Geschwisterpaar 6	0 Rhesus pos.	0 Rhesus pos.
Geschwisterpaar 7	A Rhesus pos.	0 Rhesus pos.
Geschwisterpaar 8	0 Rhesus pos.	0 Rhesus pos.
Geschwisterpaar 9	B Rhesus neg.	B Rhesus pos.
Geschwisterpaar 10	0 Rhesus pos.	0 Rhesus pos.
Geschwisterpaar 11	0 Rhesus neg.	0 Rhesus pos.
Geschwisterpaar 12	0 Rhesus neg.	0 Rhesus pos.
Geschwisterpaar 13	A1B Rhesus pos.	A1 Rhesus pos.
Geschwisterpaar 14	A Rhesus pos.	A Rhesus pos.
Geschwisterpaar 15	0 Rhesus pos.	0 Rhesus pos.
Geschwisterpaar 16	AB Rhesus pos.	A Rhesus pos.

Die Antikörpersuche war bei allen Kindern negativ. Der direkte Coombs-Test zeigte bei 15 Kindern ein negatives Ergebnis, bei einem Kind fehlen diesbezügliche Angaben.

Bei der Gewebetypisierung von Spender und Empfänger waren 13 Geschwisterpaare HLA-identisch. Ein Geschwisterpaar hatte ein Klasse-I-Mismatch und zwei Klasse-II-Mismatches. Ein anderes Paar hatte ein Klasse-I-Mismatch (Antigenmismatch) und ein Klasse-II-Mismatch (Allelmismatch). Ein drittes Geschwisterpaar wies ein Klasse-I-Mismatch (Antigenmismatch) auf. Details sind Tabelle 4 zu entnehmen.

Tabelle 4: Mismatches

	HLA-A	HLA-B	HLA-C	HLA-DRB1	HLA-DQB1
Empfänger 1	0201,-	49, 61	4, 2	0101,-	1, 1
Spender 1	0201,-	49, 51	4, 2	01xx,11xx	7 , 1
Empfänger 2	24, 24	51, 51		0301, 150x	0201, 0601
Spender 2	24, 24	7 , 51		0301, 150x	0201, 0602
Empfänger 3	1, 2	35, 35	4, 4	11, 11	7, 7
Spender 3	1, 11	35, 35	4, 4	11, 11	7, 7

Der Hämoglobinwert vor der Spende ergab bei allen Kindern einen altersentsprechenden Normalbefund.

Die Leukozytenzahl lag vor der ersten G-CSF-Gabe in elf Fällen im altersbezogenen Normbereich. Nur ein Kind überschritt mit seiner Leukozytenzahl von 16500/μl die obere Normgrenze. In der körperlichen Untersuchung ergaben sich allerdings keine Hinweise für einen Infekt, so dass eine stressbedingte Leukozytose anzunehmen war. Bei fünf Kindern sind die initial erhobenen Blutbilder nicht dokumentiert worden. Die im weiteren Verlauf unter G-CSF bzw. unmittelbar nach der Spende ermittelten Leukozytenzahlen und Differentialblutbilder waren von einer G-CSF-bedingten Leukozytose abgesehen unauffällig.

Die Thrombozyten lagen ebenfalls in allen dokumentierten Fällen im Normbereich. Details zu Blutbildern und Differentialblutbildern sind der Tabelle 5 zu entnehmen.

Tabelle 5: Blutbilder PBSZ-Spender vor G-CSF-Gabe (n=11)

	Mittelwert	STABW	Range
Hb in g/dl	13,4	1,3	11,5-16,9
Thrombozyten x 1000/ μ l	308,9	56,4	221-443
Leukozyten x 1000/ μ l	8,5	3,3	6-16,5
Basophile	0,9	1,2	0-4
Eosinophile	2,2	1,7	0-5
Myelozyten	0	0	0
Metamyelozyten	0,2	0,4	0-1
Stabkernige	2,1	3	0-10
Segmentkernige	52,1	10,8	38-76
Lymphozyten	39,5	12,6	12-55
Monozyten	2,9	2,2	0-6
atyp.Lymphozyten	0,2	0,8	0-3
Blasten	0	0	0

Sieben Kinder hatten positive CMV-IgG-Antikörper, und bei neun Kindern waren diese Antikörper negativ. IgM-Antikörper waren bei allen Kindern negativ.

Bei der körperlichen Untersuchung der Spenderkinder waren Leber und Milz bei allen ohne pathologischen Tastbefund. Bei 14 Kindern waren auch die Lymphknoten palpatorisch unauffällig. Das Kind, das zweimal gespendet hat, hatte vor beiden Spenden tastbare LK-Schwellungen, einmal an Leiste und Hals sowie einmal submandibulär. Dies wurde in beiden Fällen als nicht pathologisch gewertet. Ein anderes Kind zeigte eine LK-Schwellung am rechten Kieferwinkel. Bei unauffälliger Röntgen-Thorax-Aufnahme war von einem leichten viralen Infekt der oberen Luftwege auszugehen, der keine Kontraindikation zur Spende darstellte. Die Auskultation der Lunge war bei allen Kindern ohne pathologischen Befund.

Die kardiologischen Untersuchungsbefunde waren bei zehn Kindern unauffällig. Sechs Kinder zeigten hingegen folgende auffällige kardiologische Untersuchungsergebnisse: Bei drei Kindern war bei der Auskultation ein Systolikum zu hören. Bei dem ersten Kind, das zweimal gespendet hat, war ein 2/6-Systolikum mit Punctum Maximum über Erb auskultierbar. Dies war durch einen akzessorischen Sehnenfaden im linken Ventrikel bedingt. Im EKG des zweiten Kindes wurde zusätzlich ein inkompletter Rechtsschenkelblock gesehen. Das dritte Kind hatte eine unauffällige Echokardiographie. Daher wurden die Systolika beim zweiten und dritten Kind als idiopathisch und ohne Krankheitswert gewertet. In den EKG-Untersuchungen wiesen zwei andere Kinder Auffälligkeiten im Sinne von uncharakteristischen Depolarisierungsstörungen rechts präkordial auf. Bei einem fielen in der

Echokardiographie eine minimale Aortenklappeninsuffizienz und minimale Mitralklappeninsuffizienz auf. Klinisch waren alle genannten Veränderungen symptomlos, so dass sich weder therapeutische Konsequenzen noch Kontraindikationen zur geplanten Stammzellspende ergaben.

Ein Spender hatte einen leichten trockenen Husten, ein anderer gerötete Tonsillen ohne Beläge oder andere Anzeichen eines oberen Luftwegsinfekts. Bei drei Kindern fanden sich Antikörper gegen Mykoplasmen, diese wurden mit Clarithromycin erfolgreich therapiert.

Bei zehn Spendern wurde eine Röntgen-Thorax-Aufnahme angefertigt, neun davon waren ohne pathologischen Befund, ein Bild zeigte einen Infekthilus rechts, klinisch war das betroffene Kind aber ohne Symptome. Bei den sechs anderen Spendern war keine Röntgen-Thorax-Aufnahme dokumentiert worden.

III A 2 Spende

Die Spender waren durchschnittlich 4,4 Tage (Range 2-8 Tage) im Krankenhaus. Einige Kinder wurden zur Überwachung bereits am Tag der ersten G-CSF-Gabe stationär aufgenommen. Der Klinikaufenthalt betrug bei zwei Kindern acht Tage. Bei einem Kind war dies begründet durch einen grippalen Infekt vor der Spende. Bei dem anderen Kind war der Aufenthalt nach der Spende wegen Übelkeit und rezidivierenden Erbrechens verlängert.

G-CSF wurde über vier bis sieben Tage in einer täglichen Gesamtdosis pro kg Körpergewicht (kgKG) des Spenders von 7,0 bis 20,4 µg (Mittelwert 10,4) gegeben. 15 Kinder bekamen Filgrastim, zwei Kinder Lenograstim. Das Kind, das zweimal spendete, erhielt beim ersten Mal Filgrastim, beim zweiten Mal Lenograstim. Die tägliche Gesamtdosis wurde subcutan in einer Einmaldosis verabreicht. Die Apherese begann üblicherweise an Tag fünf der G-CSF-Gabe (Range Tag 4-6), je nach Ansprechen des Spenders auf die G-CSF-Therapie.

Die Apheresedauer betrug abhängig vom Gewichtsverhältnis zwischen Spender und Empfänger zwischen einem und vier Tage (Mittelwert 2 Tage). Der Zusammenhang zwischen Gewichtsverhältnis und Apheresedauer ist Tabelle 6 zu entnehmen.

Tabelle 6: Zusammenhang Gewichtsquotient und Apheresedauer

Gewicht Spender in kg/ Gewicht Empfänger in kg	Apheresedauer in Tagen
0,34	4
0,41	2
0,44	2
0,63	2
0,67	2
0,69	2
0,72	2
0,79	2
0,80	2
0,85	3
0,90	2
1,15	2
1,17	1
1,63	2
2,14	1
2,59	1
6,9	1

Für die Apherese musste wegen schlechter peripherer Venenverhältnisse 14 Mal (82%) ein ZVK gelegt werden. Lediglich bei den drei ältesten Spendern (15,10 Jahre, 15,11 Jahre und 17,11 Jahre alt) war ein peripherer i.v.-Zugang ausreichend. Abgesehen von Hämatomen traten bei der Anlage der i.v.-Zugänge keine Komplikationen auf.

Die Anzahl der durchgeführten Apheresen, das jeweilige Apheresatvolumen mit CD-34-Zellen sowie MNC, jeweils bezogen auf Spender- und Empfängergewicht, sind Tabelle 7 zu entnehmen.

Tabelle 7: Apheresatvolumina und Zellzahlen

	Mittelwert	Range
Anzahl Apheresen	1,9	1 - 4
Apheresatvolumen in ml	255	112 - 623
CD-34-Zellen x 10 ⁶ /kgKG des Spenders	7,5	1,1 - 18,7
CD-34-Zellen x 10 ⁶ /kgKG des Empfängers	6,4	3,4 - 16,4
MNC x 10 ⁸ /kgKG des Spenders	13,5	2,1 - 26,2
MNC x 10 ⁸ /kgKG des Empfängers	11,4	5,9 - 17,7

Im Kontrollblutbild nach der letzten Spende waren Hb und Thrombozyten deutlich gesunken im Vergleich zum Blutbild vor der Spende. Leukozytenzahlen waren noch immer G-CSF-bedingt erhöht. Details siehe Tabelle 8 sowie Abbildungen 1 und 2 (Kapitel III C).

Tabelle 8: Blutbild nach PBSZ-Spende

	Mittelwert	Standard-abweichung	Range
Hb in g/dl	11,8	2,4	6,8-15,5
Thrombozyten in 1000/ μ l	134,7	49,5	71-222
Leukozyten in 1000/ μ l	42,7	15,3	17,9-72,3

Sowohl der Hb als auch die Thrombozytenzahlen sind in dieser Gruppe nach der Spende im Vergleich zu vor der Spende hoch signifikant gesunken.

Einem Kind (dem jüngsten Kind) musste ein Erythrozytenkonzentrat eines Fremdspenders verabreicht werden, bei drei Kindern (18%) wurde eine Eisensubstitution erforderlich.

Bei neun Kindern (53%) traten keinerlei Probleme oder Komplikationen im Rahmen der Spende auf. Die Nebenwirkungen, die in den restlichen acht Fällen (47%) dokumentiert wurden, lassen sich unterteilen in

- 1: G-CSF assoziiert
- 2: Apherese assoziiert
- 3: unspezifische Nebenwirkungen.

Tabelle 9: Akute Nebenwirkungen PBSZ-Spende

	Nebenwirkungen	Häufigkeit
G-CSF assoziiert	Übelkeit und Erbrechen	18% (n=3)
	Bauchschmerzen	12% (n=2)
	Knochenschmerzen	12% (n=2)
	LK-Schwellung	6% (n=1)
	Temperaturerhöhung bis 38,2°C	6% (n=1)
Apherese assoziiert	Schmerzen an ZVK-Einstichstelle + Probleme bei ZVK-Anlage	18% (n=3)
	Kribbelparaesthesien	6% (n=1)
unspezifisch	Halsschmerzen	6% (n=1)

Zu 1: Als mögliche Nebenwirkungen von G-CSF zu werten sind Übelkeit und Erbrechen bei drei Spendern, Bauchschmerzen bei zwei, Knochenschmerzen ebenfalls in zwei Fällen, LK-Schwellung (Halslymphknoten und Axilla) und Temperaturerhöhung (auf bis 38,2°C) bei jeweils einem Kind (Mehrfachnennungen möglich). Hingegen blieben 71% (zwölf Fälle) ohne G-CSF assoziierte Nebenwirkungen.

Zu 2: Ein Spenderkind klagte nach der Spende über Probleme mit Kribbelparästhesien, die sich nach Calciumgabe besserten.

Ebenfalls Apherese assoziiert zu werten sind Schmerzen an der ZVK-Einstichstelle oder Probleme bei der Anlage des ZVK, die bei drei Kindern dokumentiert wurden. Dies entspricht 21,4% aller ZVK-Anlagen. Sonstige Risiken eines zentralvenösen Zugangs sind nicht aufgetreten. Des weiteren gab es keine Blutungskomplikationen unter Antikoagulation und Thrombozytopenien. Es kam zu keinerlei Kreislaufkomplikationen.

Zu 3: Ein Kind klagte über Halsschmerzen, verbunden mit einer Tonsillenhyperplasie am ehesten infektiös bedingt.

III A 3 Nachuntersuchung

Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung lag die Spende zwischen 0,2 und 4,7 Jahren zurück (Mittelwert 2,1 Jahre). Die Kinder waren 3,1 bis 18,3 Jahre alt (Mittelwert 13,7).

Von den 16 Befragten zu derzeitigen Beschwerden äußerten zwölf Kinder keinerlei Beschwerden. Ein Kind klagte über Knochenschmerzen in Knien und Beinen bei knapp vier Monate zurückliegender Spende. Ein Mädchen litt seit sechs Monaten unter rezidivierenden Bauchschmerzen und Zyklusunregelmäßigkeiten. Bei zwei Jahre und zehn Monate zurückliegender Spende waren diese Beschwerden als zyklusbedingt und nicht in kausalem Zusammenhang zur Spende zu werten. Ein anderer Spender hatte nach Tonsillektomie vor eineinhalb Wochen noch Halsschmerzen. Ferner klagte ein Kind über Atembeschwerden bei Belastung. Bei in diesem Fall vier Jahre und sieben Monate zurückliegender Spende werteten wir auch dies als unabhängig von der Spende und empfahlen weitere Abklärung durch den Kinderarzt.

Alle Schulkinder berichteten über eine gute schulische Entwicklung.

Besondere Aufmerksamkeit galt möglichen Langzeitnebenwirkungen durch G-CSF. Dabei wurden retrospektiv Daten über mögliche Beschwerden, die noch über den stationären Aufenthalt hinaus gingen, erhoben. Insgesamt drei Kinder gaben Beschwerden an, die sie in Zusammenhang mit der Spende brachten: ein Kind beklagte Knochenschmerzen (Spende knapp vier Monate zurückliegend), ein anderes Kopfschmerzen (vier Jahre und zwei Monate zurückliegende Spende) und eins Thoraxschmerzen (drei Jahre und neun Monate zurückliegende Spende). Bei der diagnostischen Abklärung der Thoraxschmerzen waren EKG und Echo ohne pathologischen Befund, lediglich die 24h-RR-Messung ergab Werte an der oberen Normgrenze. Wir empfahlen dem Kind eine Gewichtsreduktion und regelmäßige RR-Kontrollen im Verlauf. 13 Kinder (81,3%) hatten keinerlei langfristige Beschwerden.

Der Anamnese schloss sich die körperliche Untersuchung an. Die Kinder waren zwischen 86 und 186 cm groß (Mittelwert 148,6 cm, fünf fehlende Angaben). Das Gewicht betrug zwischen 11,3 und 88,8 kg (Mittelwert 50 kg, drei fehlende Angaben). Die Blutdrücke lagen systolisch zwischen 104 und 151 mmHg, die diastolischen zwischen 56 und 74 mmHg. Abgesehen von einem sehr aufgeregten Mädchen mit nervositätsbedingt erhöhtem Blutdruck waren alle normwertig.

Die Palpation des Abdomens ergab keine Auffälligkeiten bezüglich Leber- und Milzgröße (zwei fehlende Angaben). Der LK-Tastbefund war ohne pathologischen Befund mit Ausnahme eines Kindes mit leichter cervikaler LK-Schwellung (zwei fehlende Angaben). Bei der Auskultation von Herz und Lungen gab es außer den initial schon aufgefallenen Veränderungen keine neuen Auffälligkeiten. Weitere Befunde bei der körperlichen Untersuchung fanden sich nur lokal bei der Patientin nach Tonsillektomie.

In der Abdomensonographie fiel bei einem Kind eine diskrete Hepatosplenomegalie (Leber 13,2 cm Länge in der vorderen Axillarlinie (VAL) = 0,8 cm oberhalb des Normbereichs, Milz 7,7 cm VAL = 0,7 cm oberhalb des Normbereichs) und bei einem Kind eine isolierte Splenomegalie (8,9 cm in der VAL links) auf, die durch die untersuchenden Radiologen wegen der minimalen Grenzüberschreitung beide nicht als pathologisch gewertet wurden.

Die serologischen Ergebnisse für Harnstoff, Kreatinin, Bilirubin, AP, GOT, GPT, GGT und LDH waren bis auf folgende Ausnahmen unauffällig. Bei zwei Kindern gab es

minimale Abweichungen von der Norm bezüglich des Bilirubinwertes (1,4 und 2,0 g/dl), wobei die Spenden drei Jahre und zehn Monate sowie drei Jahre und neun Monate zurücklagen, so dass eine Hämolyse nach Apherese als Ursache nicht in Frage kam. Die erhöhte AP bei zwei Kindern (685 und 978 U/l) wurden bei Abständen zur Spende von zweieinhalb und zwei Jahren nicht als G-CSF-Nebenwirkung, sondern als wachstumsbedingt betrachtet. Auch Blutbilder und Differentialblutbilder aller Kinder waren unauffällig. Die durchflußzytometrische Untersuchung zum Ausschluß von pathologischen Zellpopulationen war ebenfalls unauffällig (zwölf Kinder).

Die Antikörpertiter für HIV, HBs-Antigen, Anti-HBc sowie Anti-HCV waren sämtlich negativ.

III B Knochenmarkspender

III B 1 Voruntersuchung

In der Gruppe der Knochenmarkspender wurden 16 Kinder untersucht. Die Grundkrankheiten der Geschwisterkinder waren vier Fanconi-Anämien, vier ALL, drei AML, zwei AA, eine CML, ein MDS und eine metachromatische Leukodystrophie.

Die Spenden fanden zwischen Juni 1989 und November 2000 statt. Zu diesem Zeitpunkt waren die Spenderkinder zwischen acht Monaten und 15,5 Jahren alt (Mittelwert 7,5 Jahre). Die Empfängerkinder hingegen waren zwischen 4,0 und 13,6 Jahren alt (Mittelwert 7,6 Jahre). Unter den Spenderkindern wie unter den Empfängerkindern waren jeweils acht Mädchen und acht Jungen. Die Spendercharakteristika und Vorerkrankungen sind den Tabellen 1 und 2 zu entnehmen (siehe Kapitel III A 1). Die Blutgruppenkonstellationen von Empfänger- und Spenderkindern sind in Tabelle 10 gegenübergestellt.

Tabelle 10: Blutgruppenkonstellationen

	KM-Empfänger	KM-Spender
Geschwisterpaar 1	0 Rhesus pos.	0 Rhesus pos.
Geschwisterpaar 2	B Rhesus pos.	A1 Rhesus pos.
Geschwisterpaar 3	0 Rhesus pos.	A2 Rhesus pos.
Geschwisterpaar 4	0 Rhesus pos.	0 Rhesus pos.
Geschwisterpaar 5	0 Rhesus pos.	0 Rhesus neg.
Geschwisterpaar 6	B Rhesus neg.	B Rhesus pos.
Geschwisterpaar 7	0 Rhesus pos.	0 Rhesus pos.
Geschwisterpaar 8	0 Rhesus neg. (als Empfänger), 0 Rhesus pos. (als Spender)	0 Rhesus neg. (als Empfänger), 0 Rhesus pos. (als Spender)
Geschwisterpaar 9	A1 Rhesus pos.	A1 Rhesus pos.
Geschwisterpaar 10	AB Rhesus pos.	AB Rhesus pos.
Geschwisterpaar 11	0 Rhesus pos.	0 Rhesus pos.
Geschwisterpaar 12	0 Rhesus pos.	B Rhesus pos.
Geschwisterpaar 13	A2 Rhesus pos.	A1 Rhesus pos.
Geschwisterpaar 14	0 Rhesus pos.	0 Rhesus pos.
Geschwisterpaar 15	B Rhesus pos.	B Rhesus pos.
Geschwisterpaar 16	0 Rhesus pos.	0 Rhesus pos.

Die Antikörpersuche war bei 13 von 16 Kindern negativ, bei drei Kindern fehlen die Angaben. Der direkte Coombs-Test ergab ebenso bei 14 von 16 Kindern negative Ergebnisse (zwei fehlende Angaben).

Alle Geschwisterpaare waren HLA-identisch in Bezug auf ihre Klasse I- und –II-Merkmale.

Der Hämoglobinwert vor der Spende ergab bei allen Kindern einen altersentsprechenden Normalbefund. Auch die Leukozyten lagen bei 15 Kindern im Normbereich, ein Kind lag mit 16000 Leukozyten/ μ l knapp oberhalb der altersbezogenen Normgrenze von 15000/ μ l. Wie bei dem vergleichbaren PBSZ-Spenderkind zeigten sich auch bei diesem Kind in den weiteren Untersuchungen keine Infektzeichen, so dass man von einer stressbedingten Leukozytose ausging. Die Thrombozyten waren ebenso normwertig. Somit ergaben sich bei Blutbildern und Differentialblutbildern keine Kontraindikationen für die Knochenmarkspende.

Details zu Blutbildern und Differentialblutbildern sind Tabelle 11 zu entnehmen.

Tabelle 11: Blutbilder vor KM-Spende (n=16)

	Mittelwert	STABW	Range
Hb in g/dl	13	1,2	10,1-15,3
Thrombozyten x 1000/ μ l	311	113	160-536
Leukozyten x 1000/ μ l	8,2	2,8	4,1-16
Basophile	0,6	0,9	0-3
Eosinophile	2,8	2,9	0-9
Myelozyten	0	0	0-0
Metamyelozyten	0,1	0,5	0-2
Stabkernige	0,8	1	0-2
Segmentkernige	45	1	12-65
Lymphozyten	43	19	5-85
Monozyten	3,7	2,9	0-11
atyp. Lymphozyten	0,3	0,8	0-3
Blasten	0	0	0-0

In der Virologie hatten alle Kinder negative CMV-IgM-Antikörper, acht Kinder davon hatten positive CMV-IgG-Antikörper, bei den übrigen acht Kindern waren diese Antikörper negativ.

Bei der körperlichen Untersuchung der Spenderkinder fehlen bei einem Kind Angaben zum Palpationsbefund von Leber, Milz und Lymphknoten. Bei allen anderen waren Leber und Milz ohne pathologischen Tastbefund. Bei 14 Kindern waren auch die Lymphknoten palpatorisch unauffällig. Ein Kind wies inguinal tastbare Lymphknoten auf, was bei unauffälliger sonstiger körperlicher Untersuchung und leerer Anamnese nicht als pathologisch gewertet wurde. Die Auskultation der Lunge war bei 14 Kindern ohne pathologischen Befund. Bei dem Kind mit bekanntem Asthma bronchiale (s. Tabelle Spendercharakteristika) ließ sich bds. basal ein verschärftes Atemgeräusch auskultieren, der daraufhin veranlasste Röntgenthoraxbefund war unauffällig. Ein weiteres Kind zeigte am Aufnahmetag ein rechtsseitiges Giemen, im Röntgenthorax wurde der Verdacht auf eine rechts basal gelegene Bronchopneumonie gestellt, die sich im Kontrollröntgen nach sechstägiger Therapie deutlich zurückgebildet hatte. Bei diesem Kind fand sich darüber hinaus im Röntgen der Nasennebenhöhlen eine chronische Sinusitis maxillaris beidseits.

Die kardiologischen Untersuchungsbefunde waren bei zehn Kindern unauffällig. Viermal war ein Systolikum auskultierbar. Bei drei dieser Kinder war die Echokardiographie unauffällig (bei dem vierten Kind fehlt hierzu die Angabe). Vier weitere Kinder wiesen leichte EKG-Veränderungen auf. Dabei handelte es sich zweimal um einen inkompletten Rechtsschenkelblock sowie zweimal um

Erregungsleitungs- oder -rückbildungsstörungen. Auch in dieser Gruppe Kinder wiesen drei eine unauffällige Echokardiographie auf (bei dem vierten Kind fehlen Angaben). Klinisch blieben alle genannten Veränderungen symptomlos, so dass sich weder therapeutische Konsequenzen noch Kontraindikationen zur geplanten Knochenmarkspende ergaben.

III B 2 Spende

Der Klinikaufenthalt der KM-Spender betrug durchschnittlich 3,4 Tage (Mittelwert, Range 2-7 Tage). Bei zwei Kindern fehlen diesbezüglich Angaben. Ein Kind konnte bereits nach zwei Tagen entlassen werden. Ein weiteres blieb fünf Tage stationär, da es über starke Schmerzen an der Punktionsstelle und Schmerzen beim Sitzen klagte. Die daraufhin veranlasste Beckenübersichtsaufnahme zeigte aber außer Knochensubstanzdefekten an der Einstichstelle keinen weiteren pathologischen Befund. Außerdem wurden diesem Kind bereits intraoperativ zwei EKs verabreicht. Die postoperative Nachblutung war nicht verstärkt und der postoperativ dokumentierte Hb von 10,6 g/dl war stabil. Das Kind mit der Bronchopneumonie musste sieben Tage stationär bleiben.

Für die Narkose musste wegen schlechter peripherer Venenverhältnisse nur einem Kind ein ZVK gelegt werden, bei den übrigen 15 Kindern war ein peripherer i.v.-Zugang ausreichend.

In Intubationsnarkose wurden jeweils am rechten und linken hinteren Beckenkamm zwischen 130 und 825 ml Knochenmark gewonnen. Details hierzu und Zellzahlen bezogen auf Körpergewichte von Spender und Empfänger sind Tabelle 12 zu entnehmen.

Tabelle 12: KM-Volumina und Zellzahlen in Bezug auf Spender und Empfänger

	Mittelwert	Range
Volumen KM	433,3	130-825
MNC x 10 ⁸ /kgKG Spender	4,7	0,8-12,0
MNC x 10 ⁸ /kgKG Empfänger	4,4	1,8-8,4

Im Kontrollblutbild nach der Knochenmarkspende waren Hb, Leukozyten und Thrombozyten deutlich gesunken, Details sind Tabelle 13 und den Abbildungen 1 und 2 (siehe Kapitel III C) zu entnehmen (5 fehlende Angaben).

Tabelle 13: Blutbild nach KM-Spende

	Mittelwert	STABW	Range
Hb in g/dl	10,3	0,8	9,4 - 11,7
Thrombozyten in 1000/ μ l	274,8	85,3	164 - 404
Leukozyten in 1000/ μ l	9,6	3,8	5,6 - 19,9

Auch in der Vergleichsgruppe der KM-Spender sind Hb und Thrombozytenzahlen nach der Spende im Vergleich zu vor der Spende hoch signifikant gesunken.

Insgesamt mussten fünf Kindern aufgrund intraoperativer Blutverluste Erythrozytenkonzentrate verabreicht werden. Das entspricht (bei fehlenden diesbezüglichen Angaben bei einem Kind) 33% der KM-Spenderkinder. Bei nur einem dieser Kinder ist der intraoperative Hb vor Transfusion zu eruieren. Das 14jährige Mädchen (KG 47kg) hatte nach einem Ausgangs-Hb von 10,1 g/dl einen intraoperativen Hb von 8,6 g/dl. Es wurden zwei EKs transfundiert, der anschließende Hb betrug 10,6 g/dl.

Tabelle 14: EKs bei KM-Spendern

Spender	Ausgangs-Hb(g/dl)	Anzahl EKs intraoperativ	Autolog vs. allogene	Hb nach Spende + EK (g/dl)	KM-Volumen gesamt (ml)	KM-Volumen (ml/kgKG Spender)
Kind 1	14,2	1	Allogene unverwandte	9,9	323	16,5
Kind 2	11,7	50 ml	Allogene unverwandte	Keine Angabe	130	12,1
Kind 3	10,1	2 (intraop. Hb 8,6 g/dl)	Allogene unverwandte	10,6	700	14,9
Kind 4	11,2	1	Allogene verwandte	Keine Angabe	525	61,1
Kind 5	12,4	2	1x autolog, 1x allogene verwandte	12,0	244	10,6

Bei sechs Kindern musste Eisen substituiert werden.

Die operativen Eingriffe incl. Narkosen verliefen weitestgehend komplikationslos. Die genannten Komplikationen lassen sich unterteilen in:

1: KMP assoziiert

2: Narkose assoziiert

3: unspezifisch

Tabelle 15: Nebenwirkungen KM-Spende

	Nebenwirkungen	Häufigkeit
KMP assoziiert	Nachblutung/ Hämatombildung	44%
	Knochenschmerzen	31%
Narkose assoziiert	Übelkeit	6%
unspezifisch	Kopfschmerzen	6%
	Fieber (38,7°C)	6%

Zu 1: Es ergaben sich bei allen Kindern reizlose Wundverhältnisse, in sieben Fällen (44%) kam es zu leichten Nachblutungen oder kleineren Hämatombildungen an den Punktionsstellen.

Über KMP assoziierte, bewegungsabhängige Knochenschmerzen klagten fünf Kinder (31%). Bei oben bereits wg. verlängertem stationärem Aufenthalt genanntem Kind hielten die bewegungsabhängigen Schmerzen über drei Wochen an.

Zu 2: Als Narkose assoziierte Komplikation kam es bei einem Kind (6%) zu Übelkeit (PONV).

Zu 3: Als unspezifische Komplikationen sind bei einem Spender (6%) Kopfschmerzen und einem anderen Fieber dokumentiert worden. Das flüchtige Fieber reichte am ersten postoperativen Tag bis max. 38,7°C. Das Kind hatte Schnupfen. Cor und Pulmo waren auskultatorisch unauffällig, Rachen und Trommelfelle ebenfalls ohne pathologischen Befund. Am darauf folgenden Tag konnte dieses Kind fieberfrei entlassen werden.

Alle Kinder wurden unauffällig aus der Klinik entlassen. Im poststationären Verlauf kam es zu keinen Auffälligkeiten.

III B 3 Nachuntersuchung

Von den 16 eingeladenen KM-Spendern sind zur Nachuntersuchung 14 erschienen. Eine Nachuntersuchung hat auf besonderen Wunsch der Eltern wegen der großen zurückzulegenden Distanz beim niedergelassenen Kinderarzt stattgefunden. Dieser bekam per Post einen standardisierten Untersuchungsbogen, den Fragebogen und die betreffenden Blutröhrchen zugesendet. Die laborchemischen Untersuchungen erfolgten im Universitätsklinikum Düsseldorf. Auf die Abdomensonographie wurde in diesem Fall verzichtet. Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung lag die Spende zwischen neun Tagen und 11,9 Jahren zurück (Mittelwert 7,3 Jahre). Die Kinder waren 3,3 bis 25,1 Jahre alt (Mittelwert 14,7 Jahre).

Von den 14 Befragten zum derzeitigen Befinden waren alle Kinder zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung wohlauf. Fünf Kinder klagten über Erkältungssymptome wie Schnupfen oder Husten, ein Kind klagte über häufige Infekte (Spende vor 11,9 Jahren), ein Kind über rezidivierende Zystitiden (Spende vor 10,1 Jahren), eins über Schulterschmerzen (Spende vor 10,0 Jahren). Bei oben genannten Zeitabständen zur Knochenmarkspende waren die angegebenen Beschwerden nicht in kausalen Zusammenhang mit der Spende zu bringen.

Alle Schulkinder berichteten über eine gute schulische Entwicklung.

Zwölf der Kinder benötigten keine regelmäßigen Medikamente. Das Kind mit bekanntem Asthma bronchiale nahm regelmäßig ein inhalatives Corticoid, das Kind mit der konstitutionellen Entwicklungsverzögerung nahm Oxandrolon ein.

Besondere Aufmerksamkeit bei der Anamnese wurde der Erfragung möglicher Komplikationen oder Langzeitnachwirkungen der Knochenmarkspende geschenkt. Keins der Kinder gab diesbezüglich Beschwerden an.

Der Anamnese schloss sich die körperliche Untersuchung an: Die Kinder waren zwischen 100 und 187 cm groß (Mittelwert 155,3 cm, eine fehlende Angabe), wogen zwischen 27,2 und 85 kg (Mittelwert 53,1 kg, zwei fehlende Angaben). Die Blutdrücke lagen systolisch zwischen 108 und 120 mmHg, die diastolischen zwischen 42 und 86 mmHg.

Die Palpation des Abdomens ergab keine Auffälligkeiten bezüglich Leber- und Milzgröße. Der LK-Tastbefund war bei allen Kindern ohne pathologischen Befund. Bei der Auskultation von Herz und Lungen wurden außer bei einem Kind mit 1/6-

Systolikum bei zwischenzeitlich bekannt gewordener Mitralklappeninsuffizienz keine neuen Auffälligkeiten festgestellt. Fünf Kinder zeigten einen auffälligen Untersuchungsbefund. Vier litten unter akuter Rhinitis, und ein Kind hatte eine Tonsillenhyperplasie.

In der Abdomensonographie fiel bei vier Kindern eine isolierte Splenomegalie auf. Es handelte sich bei drei Kindern um grenzwertige Normbefunde (8,6 cm VAL, 11 cm VAL, einmal 2,5 cm über der Altersnorm). Bei den betroffenen Kindern gab es keine weiteren Auffälligkeiten. Bei dem vierten Kind mit drei cm zu großer Milz (11,5 cm in der VAL) wurde weitere klinische Diagnostik veranlasst. Die durchgeführte Virusserologie zeigt keinen auffälligen Befund, die Hepatitiserologie war negativ, die Antikörper gegen Toxoplasmose, Leptospiren und Echinokokkus unauffällig, die CMV-IgG-AK pos., aber CMV-IgM-AK neg., so dass es keinen Anhalt für eine akute Infektion gab. In der bei diesem Kind veranlassten Kontrollsonographie nach einem Monat war die Milz im Vergleich zur Voruntersuchung ca. zwei cm kleiner geworden und somit nur noch grenzwertig groß. Das extern untersuchte Kind hat keine Abdomensonographie erhalten.

Bei den 16 untersuchten Kindern waren Blutbilder und Differentialblutbilder unauffällig (fehlende Diff.-BB bei zwei Kindern). Die bei sechs Kindern durchgeführte durchflußzytometrische Untersuchung zum Ausschluß von pathologischen Zellpopulationen war ohne pathologischen Befund. Die serologischen Ergebnisse für Harnstoff, Kreatinin, Bilirubin, AP, GOT, GPT, GGT und LDH zeigten bis auf einzelne im folgenden genannte Ausnahmen keine Auffälligkeiten. Minimale Abweichungen von der altersspezifischen Norm in der GPT bei einem Kind (40 U/l) und der LDH bei drei Kindern (263 U/l, 516 U/l, 451 U/l) waren ohne klinische Relevanz.

Die Urinuntersuchung war bei allen getesteten Kindern (zwei fehlende Angaben) unauffällig.

Die Antikörpertiter für HIV, HBs-Antigen und Anti-HCV waren negativ. Bei einem Kind wurde ein positives Anti-HBc-Antigen festgestellt, was eine frühere Hepatitis-B-Infektion vermuten lässt, bei allen anderen Kindern war auch dies negativ.

III C Fazit: Vergleich der Gruppen

Im Vergleich der PBSZ-Spender mit den KM-Spendern ergaben sich folgende Unterschiede, die zur Übersicht in Tabelle 16 zusammengefasst sind.

Tabelle 16: Vergleich PBSZ-Spender vs. KM-Spender

Vergleichsparameter	PBSZ-Spender	KM-Spender	Signifikanzniveau Unterschied
Klinikaufenthalt (Mittelwert in Tagen)	4,4	3,4	Nicht signifikant
ZVK-Frequenz in %	82	6	Höchst signifikant
Hb-Reduktion in g/dl (Mittelwert)	1,5	2,7	Nicht signifikant
Thr-Reduktion in 100000/ μ l (Mittelwert)	174,2	36,2	Höchst signifikant
EK-Frequenz in %	6	33	Nicht signifikant
Fe-Substitution in %	18	37,5	Nicht signifikant

1. Klinikaufenthalt

Der Klinikaufenthalt war in der Gruppe der Stammzellspender durchschnittlich einen Tag länger als in der Gruppe der KM-Spender (PBSZ-Spender: Mittelwert 4,4; STABW 1,77/ KM-Spender: MW 3,4; STABW 1,22). Im Mann-Whitney-Test (Voraussetzung für T-Test nicht erfüllt) erwies sich dieser Unterschied als nicht signifikant.

2. G-CSF

In wenigen Fällen der PBSZ-Spender kam es zu folgenden kurzfristigen Nebenwirkungen von G-CSF: Übelkeit und Erbrechen (drei Kinder), Bauchschmerzen (zwei Kinder), Knochenschmerzen (zwei Kinder), LK-Schwellung (ein Kind) und Temperaturerhöhung bis 38,2°C (ein Kind). 71% der Spender beklagten keinerlei G-CSF-assoziierte Nebenwirkungen.

Bei einer Nachbeobachtungszeit von 2 Monaten bis 4,7 Jahren (MW: 2,1 Jahre) sah ich keine Langzeitnebenwirkungen, die auf das G-CSF zurückzuführen waren.

3. Venöse Zugänge

Während in der Gruppe der KM-Spender nur ein Kind (6%) einen ZVK benötigte, waren die Anforderungen an den venösen Zugang in der Gruppe der PBSZ-Spender höher, was die deutlich größere ZVK-Frequenz von 82% erklärt. Im exakten Fisher-Test war dieser Unterschied in der ZVK-Frequenz höchst signifikant ($p < 0,001$).

4. Hämatologie

Zum statistischen Vergleich beider Gruppen miteinander in Bezug auf Hb und Thrombozytenzahlen sowie Hb- und Thrombozytendifferenzen wurden T-Tests durchgeführt.

Der Hb war nach der Spende in beiden Gruppen höchst signifikant ($p < 0,001$) gesunken. Die Hb-Differenz vor und nach der Spende war in der Gruppe der KM-Spender allerdings deutlicher (vergleiche Abbildung 1). Der Hb fiel in dieser Gruppe um durchschnittlich mehr als 1 g/dl mehr ab als in der Gruppe der PBSZ-Spender.

Auch die Thrombozytenzahlen waren nach der Spende in beiden Gruppen höchst signifikant ($p < 0,001$) gesunken. Bei vergleichbaren Thrombozytenzahlen vor der Spende in beiden Gruppen war die Thrombozytenzahl der PBSZ-Spender hingegen nach der Spende nur noch etwa halb so groß wie die der KM-Spender. Die Thrombozytendifferenz war somit in der Gruppe der PBSZ-Spender deutlicher (vergleiche Abbildung 2).

Abbildung 1: Boxplot Hb-Verlauf

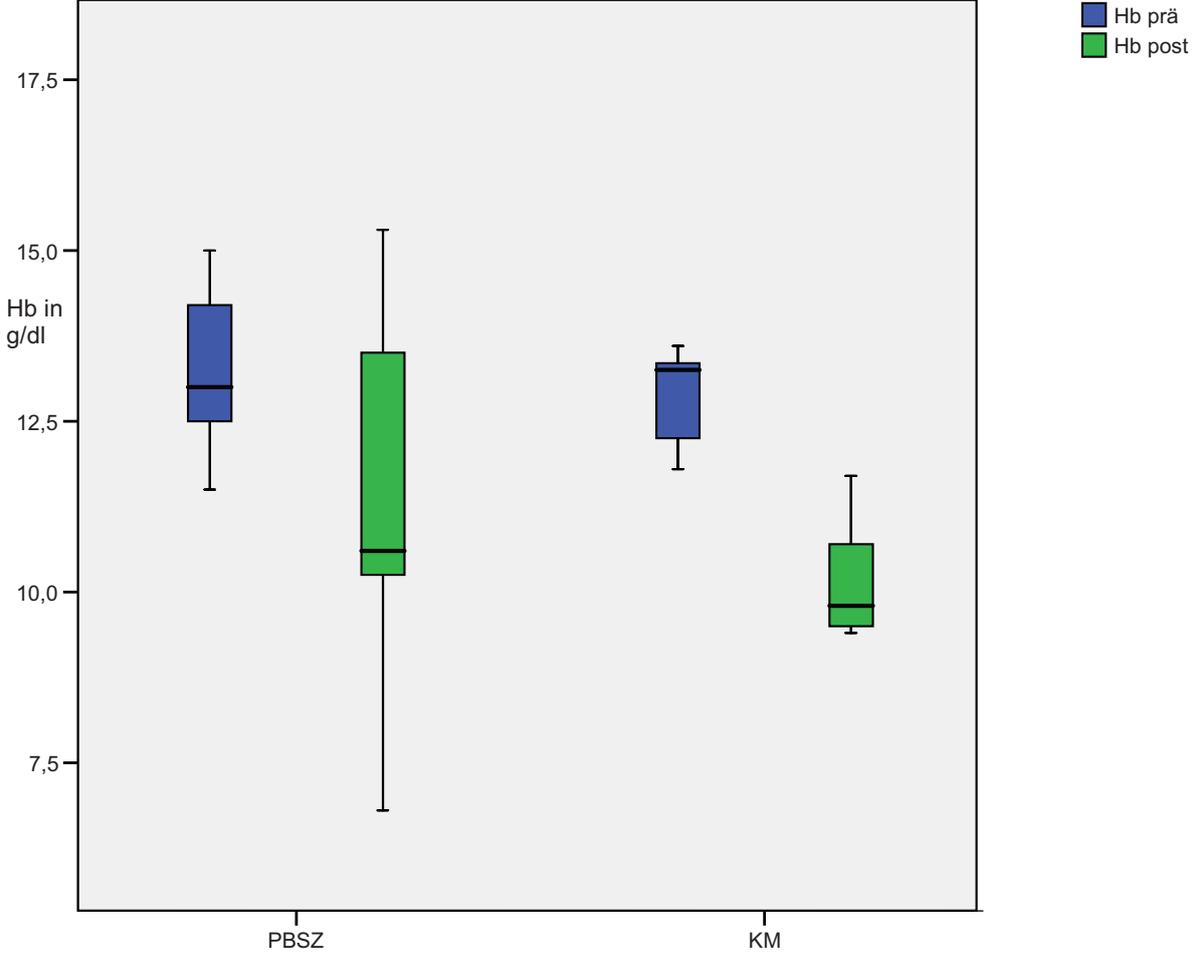
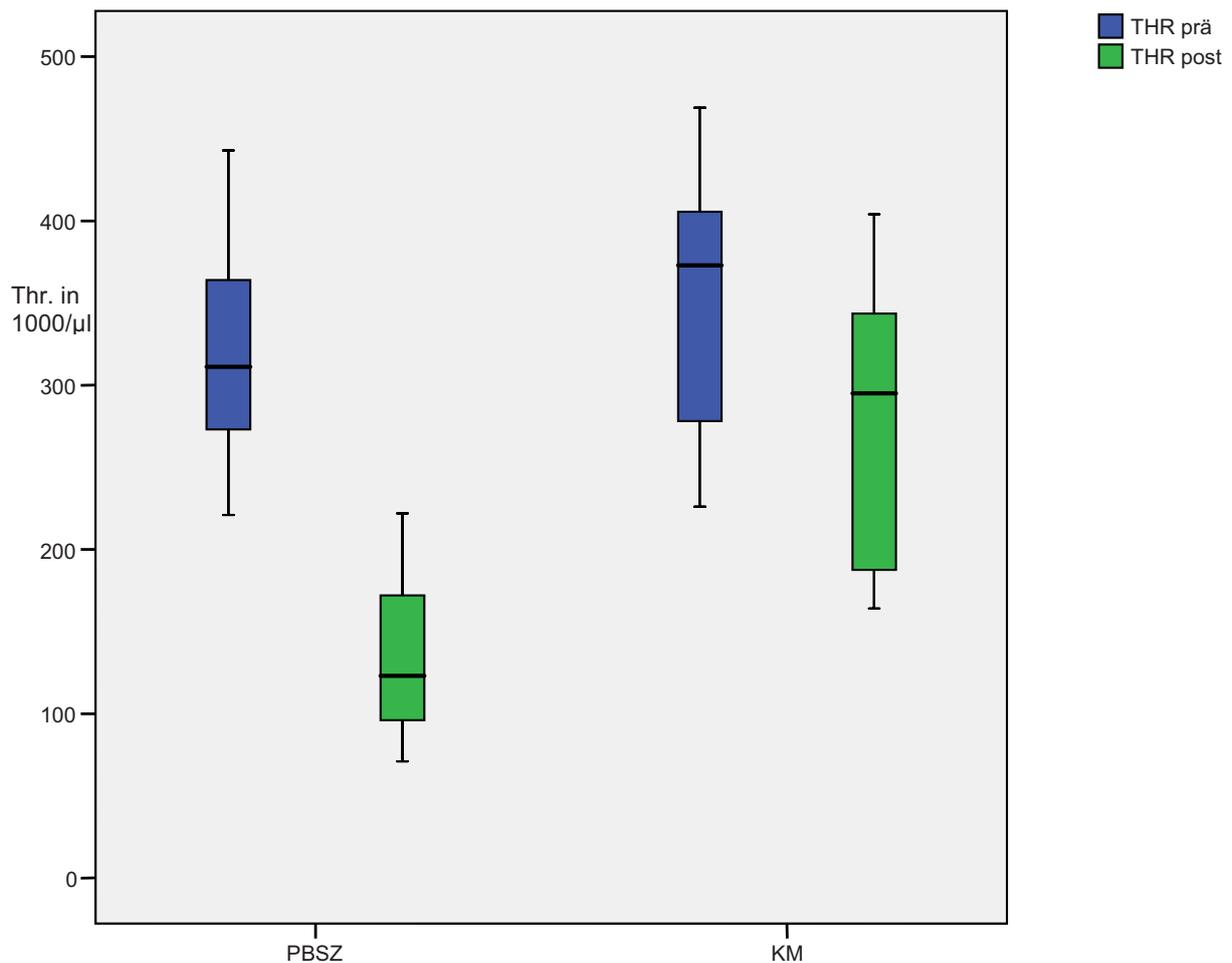


Abbildung 2: Boxplot Thrombozytenverlauf



Im Vergleich der KM-Spender mit den PBSZ-Spendern sah ich keinen signifikanten Unterschied in der Hb-Differenz. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass bei fünf Kindern im Rahmen der KM-Spende gegenüber einem Kind nach PBSZ-Spende Erythrozytenkonzentrate verabreicht wurden (Exakter Fisher-Test: $p > 0,05$). Da die intraoperativen Hb-Werte vor der Transfusion bei vier der fünf KM-Spender nicht verfügbar waren, sind die Gruppen nicht direkt vergleichbar.

Die Thrombozytendifferenz allerdings ist in der Gruppe der PBSZ-Spender höchst signifikant ($p < 0,001$) größer.

Auch die Eisensubstitution unterschied sich in beiden Gruppen: Bei drei Stammzellspendern (18%) und bei sechs Knochenmarkspendern (37,5%) musste Eisen substituiert werden. Im exakten Fisher-Test war der Unterschied nicht signifikant. Komplikationen durch Transfusionen oder Thrombozytopenien gab es nicht.

5. Psychologische Aspekte

Aus der Auswertung der verteilten Fragebögen zu psychologischen Aspekten verbunden mit der PBSZ-Spende war zusammenfassend zu sagen, dass vielen Kindern der Aspekt des Helfens am wichtigsten war. Dies wurde durch Ängste, dem erkrankten Geschwisterkind nicht helfen zu können, bzw. Angst vor der Unzulänglichkeit, dem Versagen der eigenen Spende (19%), ausgedrückt. Als interessanter Aspekt war ferner ein Leidensdruck bei den spendenden Kindern zu erkennen durch die erhöhte Aufmerksamkeit, die die Eltern dem kranken Geschwisterkind schenkten.

Neben der Angst, nicht helfen zu können (19%), überwog bei einem Großteil der Befragten die Angst vor Spritzen/Nadeln/Kathetern und damit verbundenen Schmerzen (37,5%). Keine Angst gehabt zu haben, gaben 43,8% der Spender an. Erfreulicherweise bemerkten auch einige Kinder, nach der Spende Ängste vor dem Krankenhaus abgebaut zu haben. Auf die Frage, ob sie noch einmal spenden würden, antworteten zwölf Kinder (85,7%) mit ja, eins mit nein (Spende lag zwei Jahre zurück, das Kind war damals 10,10 Jahre alt), und eins konnte zu diesem Zeitpunkt die Frage nicht spontan beantworten (Spende lag 3,6 Jahre zurück, Kind war damals 4,5 Jahre alt).

Den Fragebögen zu psychologischen Aspekten verbunden mit der KM-Spende war zu entnehmen, dass neben einigen Kindern, die keine Erinnerung mehr an das Erlebnis hatten, weil sie zum Zeitpunkt der Spende noch zu jung waren, die meisten befragten Kinder ebenso den Aspekt des Helfens oder Leben Rettens am wichtigsten fanden. Auch der persönliche Kontakt zu Ärzten und Krankenhauspersonal ist den Kindern positiv im Gedächtnis geblieben. Einige erwähnten lobend, dass sie mit der Familie zusammen im Krankenhaus aufgenommen waren.

Die häufigsten Ängste, die die Kinder angaben, waren gerichtete Ängste vor Spritzen/Nadeln/Blutabnahmen/Schmerzen im allgemeinen (31,3%). Insbesondere vor der Spende kamen ungerichtete Ängste hinzu, da die Kinder nicht genau wussten, was auf sie zukommt ("Ich dachte, ich müsste für meine Schwester sterben."). Ebenfalls häufig wurden Ängste genannt im Zusammenhang mit dem möglichen "Versagen" des eigenen Knochenmarks, Ängste, dass das Geschwisterkind das eigene KM nicht annimmt bzw. das Geschwisterkind einen "Rückfall" bekommt.

In Bezug auf die Zeit, in der die Kinder die Ängste beschrieben (vor, während oder nach der Spende), ist die eindeutige Tendenz zu verzeichnen, dass die Ängste nachließen, insbesondere die Ängste vor Nadeln/Spritzen etc. Die Anzahl derer, die ausdrücklich keine Angst mehr angaben, nahm deutlich zu.

In der nächsten Frage ging es darum, ob sich durch die Spende etwas verändert hat. Viele betonten hier den Aspekt des Leben Rettens, erfreuten sich daran, dem Geschwisterkind geholfen zu haben. Interessanterweise bemerkten auch zwei Kinder, dass sich das Verhältnis der Geschwister untereinander verbessert hat ("Ich glaube, wir ähneln uns seitdem ein wenig mehr.").

Auf die Frage hin, ob sie noch einmal bereit wären, Knochenmark zu spenden, antworteten sieben Kinder (50%) uneingeschränkt mit ja, zwei Kinder (zusammen 64%) eingeschränkt mit ja (nur für Familie/Bekannte), drei Kinder mit nein, und zwei Kinder konnten die Frage nicht beantworten, da sie zum Zeitpunkt der Spende erst 3,0 bzw. 3,6 Jahre alt waren.

Die Ergebnisse der Fragebögen beider Gruppen sind vergleichbar. Auffallend ist lediglich, dass ein größerer Anteil der Stammzellspender (86%) noch einmal bereit wären, zu spenden (im Vergleich dazu 50% der Knochenmarkspender uneingeschränkt bzw. 64% beschränkt auf Familienmitglieder).

IV Diskussion

Neben dem Verfahren der KM-Spende wird das Verfahren der peripheren Blutstammzellspende (PBSZ-Spende) nach Mobilisation der Stammzellen durch den Wachstumsfaktor G-CSF (Granulozyten-Colonien stimulierender Faktor) aufgrund zahlreicher Vorteile für den Empfänger zunehmend häufiger zur autologen und gerichteten allogenen Stammzellspende eingesetzt. Die Vorteile der PBSZ-Spende liegen für den Empfänger in einem schnelleren Transplantatanwachsen, somit schnellerer Rekonstitution und weniger transplantations- und therapieassoziierten Nebenwirkungen bei vergleichbarem ereignisfreien sowie Gesamtüberleben (1,2,20,22,23). Ein Nachteil der PBSZ-Spende liegt für den Empfänger in einer vermuteten höheren Inzidenz der chronischen GvHD (23, 31, 34, 36, 41).

Seit 1996 hat auch bei Kindern und Jugendlichen die PBSZ-Spende signifikant zugenommen (27). Im Zeitraum zwischen 1999 und 2002 machte sie etwa 85% der autologen und 30% der allogenen Spenden aus.

Auch aus der Sicht des Spenders hat das Verfahren der PBSZ-Spende im Vergleich zur KM-Spende Vorteile. Im Jahr 2006 erstellten Pulsipher et al. anhand eigener Daten und eines umfassenden Literaturvergleichs ein Risikoprofil für die G-CSF-Gabe und Leukapherese im Vergleich zur KM-Spende aus der Sicht des pädiatrischen Spenders (62). G-CSF verursacht vorübergehend Schmerzen bei einer Minderheit jüngerer Kinder. Seltene schwerwiegende Nebenwirkungen incl. der Entstehung maligner Erkrankungen sind bei Kindern bisher nicht beschrieben worden. Komplikationen der Apherese sind selten, aber Spender mit einem Körpergewicht unter 20 kg benötigen in 92% eine Bluttransfusion. Allerdings fehlt Pulsipher speziell bei Kindern ein Vergleich der PBSZ-Spende mit der KM-Spende (62).

Dies ist Gegenstand der vorliegenden Studie. Insbesondere die kurz- und langfristigen Nebenwirkungen des für die Stammzellmobilisation applizierten Wachstumsfaktors G-CSF werden eruiert. Einen weiteren Schwerpunkt stellen die psychologischen Aspekte und Erfahrungen der Spenderkinder dar.

IV A Kinder als Stammzellspender

Jede Knochenmark- oder periphere Stammzellspende eines Kindes für ein erkranktes Geschwisterkind stellt ein ethisches Problem dar. Lange hielt die Diskussion darüber an, ob ein Kind einem derartigen Eingriff unterzogen werden darf (41,45-48). Denn unabhängig von der Methode ist dieser mit einem potentiellen Risiko ohne direkten medizinischen Nutzen für den Spender verbunden. Daher stellt sich die Frage, ob Eltern im besten Interesse des Spenderkindes entscheiden können. Allerdings kann die Spende für das Spenderkind einen psychologischen Nutzen darstellen. Denn das Kind muss im Falle des Behandlungserfolges nicht den Tod eines Geschwisterkindes sowie das damit verbundene psychologische Trauma erleben. Des weiteren bleiben ihm die Auswirkungen, die der Tod eines Geschwisters auf die Eltern hat, erspart (41,45-48).

Das in Deutschland aktuell gültige Gewebeentnahmegesetz sieht eine Entnahme von Knochenmark bei einer minderjährigen Person nur zur Verwendung für Verwandte ersten Grades und Geschwister vor und nur dann, wenn kein volljähriger und ebenso geeigneter Spender zur Verfügung steht. Der gesetzliche Vertreter muss nach Aufklärung in die Entnahme und Verwendung des Knochenmarks einwilligen. Ebenso ist die minderjährige Person aufzuklären, „soweit dies im Hinblick auf ihr Alter und ihre geistige Reife möglich ist. (...) Ist die minderjährige Person in der Lage, Wesen, Bedeutung und Tragweite der Entnahme zu erkennen und ihren Willen hiernach auszurichten, so ist auch ihre Einwilligung erforderlich.“ (Gewebeentnahmegesetz, Abschnitt 3, § 8a, Fassung vom 27.07.2007)

IV B Durchführbarkeit der Spende

Alle Studienteilnehmer meiner Arbeit erwiesen sich in den Voruntersuchungen als spendetauglich, Kontraindikationen zur Spende gab es nicht. Die Durchführung verlief in allen Fällen erfolgreich und reibungslos ohne akute Zwischenfälle oder Abbrüche. Erforderliche Zellzahlen wurden selbst bei ungünstigen Gewichtsverhältnissen erreicht. Nebenwirkungen der Spende waren in allen Fällen harmlos und vorübergehend. In den Nachuntersuchungen zeigten sich keinerlei langfristige Auswirkungen der Spende. Die vorliegende Studie zeigte somit die

erfolgreiche Durchführbarkeit der PBSZ-Spende. Dies wurde auch in weiteren Studien bestätigt (11,12,24,28-30,34,35).

IV C Klinikaufenthalt

Der Klinikaufenthalt war in der von mir untersuchten Gruppe der PBSZ-Spender um einen Tag länger (Mittelwert 4,4 Tage, Range 2-8) als in der Gruppe der KM-Spender (Mittelwert 3,4 Tage, Range 2-7). Der Unterschied erwies sich als nicht signifikant. Einige PBSZ-Spender wurden bereits am ersten Tag der G-CSF-Gabe zur Überwachung stationär aufgenommen, ein Kind zum Ausschluss von Kontraindikationen bereits drei Tage vor der ersten Gabe. Des Weiteren lag der Erfassungszeitraum dieser Studie in einer Zeit, in der noch wenig Erfahrung mit Wachstumsfaktoren zur Stammzellmobilisation bei gesunden Kindern bestand. Somit wurden die Ergebnisse durch eine intensivere Überwachung negativ beeinflusst.

In der Literatur wurde eine ähnliche Sachlage beschrieben: Eine groß angelegte Studie von Pulsipher (24) gab als häufigsten Grund für einen stationären Aufenthalt ebenfalls die Routineüberwachung der Spender an. Er untersuchte die Sicherheit und Effektivität der PBSZ-Spende an 22 Instituten im Zeitraum von 1996 bis 2003. In diese Studie gingen 201 pädiatrische Spender und insgesamt 218 Spenden (213 PBSZ, fünf DLI= Donor Lymphocyte Infusion) mit ein. Während ich die Klinikverweildauer in Tagen auswertete, wurde in der Studie um Pulsipher lediglich unterschieden, ob die Spender über Nacht in der Klinik blieben oder nicht. Es wurde somit nicht deutlich, ob es sich nur um eine oder mehrere Nächte handelte. Pulsipher stellte eine Altersabhängigkeit des Klinikaufenthalts heraus: Während in der Gruppe der null- bis sechsjährigen 44% über Nacht blieben, waren es in der Gruppe der sieben- bis zwölfjährigen nur 24% und in der Gruppe der 13- bis 17jährigen lediglich 8%. Teilt man die PBSZ-Spender meiner vorliegenden Studie in gleiche Altersgruppen ein wie Pulsipher, so ist auch hier eine Altersabhängigkeit zu erkennen: In der Gruppe der null- bis sechsjährigen betrug der Klinikaufenthalt 5,8 Tage (Mittelwert, Range 4-8), in der Gruppe der sieben- bis zwölfjährigen hingegen 4,1 (Mittelwert, Range 3-6) und in der Gruppe der 13- bis 17jährigen lediglich drei Tage (Mittelwert, Range 2-4). Einige Zentren berichteten über eine deutliche Abnahme der Klinikaufenthalte über Nacht mit zunehmender Erfahrung (24).

IV D G-CSF-Applikation und Apherese

Die G-CSF-Gabe erfolgte in der vorliegenden Arbeit über vier bis sieben Tage in einer Dosierung von 10 µg/kgKG/d. Höglund et al. (19) zeigten für diese Dosierung eine optimale Dosis-Wirkungs-Beziehung mit einem Peak der mobilisierten CD 34+-Zellen um den sechsten Tag der G-CSF-Gabe. Die Apherese begann in meiner Untersuchung im Durchschnitt an Tag fünf der G-CSF-Gabe (Range 4-6) und dauerte in der Regel zwei Tage (Mittelwert 1,94 Tage, Range 1-4) abhängig vom Gewichtsverhältnis Spender/Empfänger. So wurde in allen Fällen eine ausreichende Zellzahl gewonnen. Auch bei besonders jungen Kindern (das jüngste war 2,6 Jahre alt) und bei besonders ungünstigen Gewichtsverhältnissen wurden die erforderlichen CD34+-Zellzahlen problemlos erreicht. Dies wurde in der Literatur mehrfach als Vorteil der PBSZ-Spende für den Spender beschrieben (24,26,28,29).

IV E Gabe von Wachstumsfaktoren bei gesunden Kindern

Grundsätzlich wirft die Gabe von G-CSF zur Stammzellmobilisation eine kritische Diskussion über die Verwendung eines für diese Indikation bei Kindern nicht zugelassenen Medikaments auf. Schaison et al. (44) formulierten 1998 Leitlinien zum Einsatz von Wachstumsfaktoren bei Kindern für verschiedene Indikationen. Grundlage stellten aktuelle Literatur und klinische Erfahrungen von Experten aus 13 europäischen Ländern dar. Dieses Gremium entschied sich aufgrund der Sorge um mögliche Langzeiteffekte von Wachstumsfaktoren, die Verwendung von G-CSF bei gesunden Kindern nicht oder nur in Ausnahmefällen zu empfehlen. Einen Ausnahmefall stellte zum Beispiel eine zweite erforderliche Transplantation nach Graft Failure dar.

Dieser zurückhaltenden Empfehlung sind bisherige Erfahrungen mit der kurzfristigen Gabe von G-CSF zur Stammzellmobilisation entgegenzuhalten. Denn mehrere Arbeitsgruppen beschrieben weder bei Erwachsenen (6,7,32) noch bei Kindern (12,24,26,28,30) schwerwiegende Nebenwirkungen.

Um langfristige G-CSF-Nebenwirkungen zu erfassen, untersuchten Cavallaro et al. (13) 101 PBSZ-Spender, die zum Zeitpunkt der Spende zwischen 12 und 65 Jahren alt waren. Sie erhielten zur Mobilisation G-CSF im Durchschnitt in einer Dosis von 16

µg/kg/d über sechs Tage. Bei einer Nachuntersuchung drei bis sechs Jahre (Mittelwert 43 Monate) nach der Spende war es zu keinen langfristigen Folgen gekommen.

Auch in der längerfristigen und höher dosierten G-CSF-Therapie erkrankter Kinder bei chronischen Neutropenien (38) und Neugeborenenensepsis (39) wurden keine Langzeitnebenwirkungen beschrieben.

Ferner wurden auch im Rahmen der vorliegenden Studie keine schwerwiegenden Folgen bis maximal 4,7 Jahre (Mittelwert 2,1 Jahre) nach der Spende beobachtet.

IV F Induktion von malignen Erkrankungen nach G-CSF-Gabe?

Dale et al. (38) untersuchte 853 Patienten, die aufgrund angeborener, zyklischer oder idiopathischer chronischer Neutropenie unter Langzeittherapie mit G-CSF standen. 35 von 387 Patienten mit angeborener chronischer Neutropenie dieser Gruppe entwickelten ein MDS oder eine AML. Von Dauer oder Dosierung der G-CSF-Therapie war dies unabhängig. Vielmehr war die Entwicklung eines MDS oder einer AML als ein Prozess genetischer Veränderungen auf dem Boden einer genetischen Prädisposition zu sehen. Die Betroffenen aus der Gruppe der angeborenen chronischen Neutropenie schienen eine solche Prädisposition aufzuweisen, die sich möglicherweise erst durch die lebensverlängernde Wirkung von G-CSF ausprägen konnte. Außerdem traten in den Gruppen der zyklischen und idiopathischen Neutropenie kein MDS und keine AML auf.

Somit kann die mögliche Induktion einer malignen Erkrankung nach G-CSF-Applikation bisher nur für Patienten mit präleukämischen Krankheitsbildern oder solchen mit einer von G-CSF unabhängigen Prädisposition für das Entstehen einer Leukämie beurteilt werden. Präleukämische und leukämische Erkrankungen nach G-CSF-Gabe sind bisher nur bei Kindern aufgetreten, die bereits eine bestehende chromosomale Veränderung bei einer hämatologischen Erkrankung wie einer Aplastischen Anämie, einem Kostmann-Syndrom oder einem Myelodysplastischen Syndrom aufwiesen.

Die Nachuntersuchungen, die Cavallaro et al. (13) an 101 Spendern drei bis sechs Jahre nach der Spende durchführten, ermittelten jeweils einen Patienten mit Mamma- und Prostata- Carcinom, aber keine Leukämie.

Eine ähnliche Studie führte auch Anderlini (61) durch. Er befragte 281 erwachsene PBSZ-Donner (Mittelwert 44 Jahre zum Zeitpunkt der Spende). Die Spende lag bei 99% mehr als ein Jahr zurück (Mittelwert 39 Monate). Es waren keine Leukämien aufgetreten.

Es gibt zur Zeit somit keinerlei Hinweise, dass auch bei gesunden Normalpersonen durch G-CSF-Applikation eine Leukämie induziert werden kann (15,16,38-41).

IV G Nebenwirkungen von G-CSF

Die häufigsten kurzfristigen Nebenwirkungen von G-CSF sind Kopf- und Knochenschmerzen, Übelkeit und Erbrechen. Die im Rahmen der vorliegenden Studie beschriebenen kurzfristigen Nebenwirkungen waren harmlos und reversibel. Schwerwiegende Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet. Insgesamt beklagten 29% der Spender mögliche G-CSF assoziierte Nebenwirkungen. Es wurden in 18% Übelkeit und Erbrechen geschildert, in jeweils 12 % Knochenschmerzen und Kopfschmerzen (Mehrfachnennungen möglich). Ein Kind klagte über eine vorübergehende LK-Schwellung und eins zeigte eine milde Temperaturerhöhung bis 38,2°C. Diese Rate an Nebenwirkungen ist mit anderen Studienergebnissen vergleichbar.

De la Rubia et al. (28) verglichen eine Gruppe von 61 pädiatrischen Patienten mit einer Kohorte von 353 erwachsenen 18- bis 71-jährigen Patienten, die zur Stammzellmobilisation durchschnittlich 10 µg G-CSF/kgKG/d über vier bis sechs Tage erhielten. Beide Altersgruppen unterschieden sich deutlich in der Häufigkeit des Auftretens von G-CSF-Nebenwirkungen. Während 41% der pädiatrischen Patienten Nebenwirkungen beschrieben, klagten in der Erwachsenenengruppe 71% über Nebenwirkungen. Zur weiteren Spezifizierung der Nebenwirkung fasste die Studiengruppe um De la Rubia alle Studienteilnehmer mit Nebenwirkungen, also Kinder und Erwachsene, zur einer Gruppe zusammen. In dieser Gruppe kam es in 90,5% zu Knochenschmerzen, in 21,5% zu Kopfschmerzen, in 3% zu Übelkeit und in 1,5% zu Fieber. Für einen Vergleich mit der vorliegenden Studie wäre eine Aufteilung in Kinder versus Erwachsene hilfreich gewesen.

Kawano et al. (29) stellten ebenso eine Altersabhängigkeit der kurzfristigen G-CSF-Nebenwirkungen fest. Sie verglichen eine Gruppe von 19 pädiatrischen PBSZ-

Spendern mit einer Gruppe von 25 gesunden erwachsenen Spendern. Die pädiatrische Gruppe wurde in eine Altersgruppe über 10 Jahre und eine unter 10 Jahre unterteilt. Während in der Gruppe der unter 10-jährigen keinerlei Beschwerden geäußert wurden, beklagten in der Gruppe der über 10-jährigen Kinder 50% milde Kopfschmerzen oder Müdigkeit. In der Erwachsenengruppe klagte jeder Spender über verschiedene Nebenwirkungen wie Rückenschmerzen, Kopfschmerzen, Knochenschmerzen und Müdigkeit – trotz der nur in dieser Gruppe durchgeführten prophylaktischen Gabe von 600-900 mg Acetylsalicylsäure pro Tag. Die Autoren diskutierten einen möglichen Zusammenhang mit der ebenso altersabhängigen G-CSF-Konzentration im Blut der Spender. Bei jeweils 16 Spendern beider Gruppen wurden G-CSF-Konzentrationen im Serum an den Tagen der G-CSF-Gabe bestimmt. An allen Tagen war diese Konzentration in der pädiatrischen Gruppe höher, an den Tagen drei und vier signifikant höher.

Watanabe et al. (30) untersuchten eine Gruppe von 57 Patienten im Alter zwischen 9 Monaten und 24 Jahren, die zur Stammzellmobilisation 7,5-10 µg G-CSF/kgKG/d über fünf bis sechs Tage erhielten. Diese Patienten klagten ähnlich selten über G-CSF-Nebenwirkungen (17,5% Knochenschmerzen, 5,3% Kopfschmerzen) wie die von mir untersuchten Spenderkinder.

Die oben bereits skizzierte Studie der Arbeitsgruppe um Pulsipher (24) untersuchte 2005 eine größere Gruppe von 218 PBSZ-Spenden und DLI durch 201 pädiatrische Spender im Alter zwischen acht Monaten und 17 Jahren. Diese erhielten in >95% G-CSF allein in einer mittleren Dosis von 10-11 µg G-CSF/kgKG/d über zumeist vier Tage, die übrigen Patienten erhielten GM-CSF mit oder ohne G-CSF in einer Dosis von 5 µg G-CSF/kgKG/d. Knochenschmerzen und Myalgien zeigten sich bei 11% (Altersgruppe 7-12 Jahre) bzw. 15% (Altersgruppe 13-17 Jahre) und gar nicht bei jüngeren Kindern. Auch hier zeigte sich eine Altersabhängigkeit der G-CSF-Nebenwirkungen. Diese Werte entsprachen den in der vorliegenden Studie erhobenen Werten von 12% Kopf- und Knochenschmerzen.

Ein Expertenworkshop aus über 40 Transplantationsteams weltweit, die im International Bone Marrow Transplant Registry (IBMTR), im National Marrow Donor Program (NMDP) und der European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) organisiert sind, fasste 1997 schwerwiegende mögliche Nebenwirkungen von G-CSF bzw. Kontraindikationen zusammen (7):

1. Patienten mit entzündlichen Erkrankungen am Auge, da es in der Literatur zu einer Iritis und einer Episkleritis gekommen war (64).
2. Patienten mit Arteriosklerose, z.n. Thrombose oder Prädisposition zu thrombotischen Ereignissen, da ein Myokardinfarkt nach PBSZ-Spende bei einem Patienten mit bekannter koronarer Herzkrankheit aufgetreten war. In einem anderen Fall kam es zu einem zerebralen Insult nach unkomplizierter PBSZ-Spende. Vermutet wird ein Zusammenhang mit der Entstehung eines vorübergehenden präthrombotischen Status unter G-CSF-Gabe (8).
3. Patienten mit Autoimmunerkrankungen, da es zu einer Exazerbation der Entzündung beispielsweise bei systemischem Lupus erythematoses, Rheumatoider Arthritis oder Multipler Sklerose kommen kann (7).
4. Patienten mit maligner Erkrankung, z.B. M. Hodgkin in der Vorgeschichte, die chemotherapeutisch behandelt wurde, da in diesen Fällen ein latenter myelodysplastischer Zustand nicht ausgeschlossen werden kann (38).

Im Jahr 2004 veröffentlichte Ehninger (49) Daten aus dem deutschen Spenderregister von 3286 erwachsenen PBSZ-Spendern und 2644 KM-Spendern mit einem Nachbeobachtungszeitraum von insgesamt 21332 Jahren. Als schwerwiegendere Komplikationen waren in der PBSZ-Gruppe fünf Arthritiden, ein Hypothyreoidismus und eine Sarkoidose aufgetreten verglichen mit jeweils einem Patienten, der an einer Sarkoidose bzw. einer Multiplen Sklerose nach KM-Spende erkrankte. In der Gruppe der PBSZ-Spender kam es zu drei zerebralen Insulten und einem Myokardinfarkt nach 3 Monaten, 1, 2 und 2,5 Jahren nach der Spende, in der Gruppe der KM-Spender zu einem Brown-Séquard-Syndrom (Rückenmarksschädigung mit dissoziierter Sensibilitätsstörung und Muskellähmung). Es konnte kein definitiver Anstieg von Autoimmunerkrankungen oder Gefäßverschlüssen unter G-CSF gezeigt werden. Da diese Nebenwirkungen außerdem bei älteren Patienten beschrieben wurden, bleibt es schwer zu beurteilen, ob sie wirklich durch G-CSF ausgelöst wurden. Bei Kindern ist es bisher zu keiner Exazerbation einer Autoimmunerkrankung oder einem Gefäßverschluss gekommen. Auch die bei Erwachsenen beschriebene Milzruptur nach G-CSF ist bei Kindern bisher nicht aufgetreten (50-53). Die Milz vergrößert sich zwar unter G-CSF bei den meisten Spendern um 10-13%, zehn Tage nach der letzten Gabe erreicht sie aber in der Regel wieder ihre Ausgangsgröße (58-60).

IV H Apherese assoziierte Komplikationen der Spende

Als Apherese assoziiert zu werten sind in unserer vorliegenden Studie die von einem Kind beschriebenen Kribbelparästhesien, die Hypocalcämie bedingt waren und sich unter Calciumgabe besserten. Auch Pulsipher (24) und Watanabe (30) beobachteten dies. Pulsipher et al. beobachteten Symptome, die auf eine Hypocalcämie zurückzuführen sein können, in 6% der Fälle und verifizierten in 4% eine messbare Hypocalcämie. Watanabe et al. beobachteten eine milde Hypocalcämie bei zehn Spendern (17,5%). Andere durch die Apherese bedingte Komplikationen wie Blutungen durch Antikoagulation, Kreislaufkomplikationen oder technische Risiken wie Hämolyse, Luftembolie oder Kontamination traten bei den in der vorliegenden Studie untersuchten Patienten nicht auf.

IV I Venöse Zugänge

Risiken einer ZVK-Anlage können die Ausbildung eines Pneumothorax, Gefäßperforationen mit Blutungen, Thrombosen oder Infektionen sein (24,54,55). Die beiden Gruppen der vorliegenden Studie unterschieden sich in ihrer ZVK-Frequenz höchst signifikant. Für die PBSZ-Spende wurde in der vorliegenden Studie bei 82% der Spender die Anlage eines ZVK nötig, da die peripheren Venenverhältnisse unzulänglich waren. Lediglich die ältesten drei PBSZ-Spender (15,10, 15,11 und 17,11 Jahre alt) hatten einen peripheren i.v.-Zugang. In der Gruppe der KM-Spender war ein ZVK nur bei einem sehr jungen Kind (1,2 Jahre alt) erforderlich. Für diesen Eingriff war insbesondere bei jüngeren Kindern häufig eine Sedierung nötig.

Schwerwiegende Komplikationen kamen allerdings bei keinem meiner Studienteilnehmer vor. Probleme bei der ZVK-Anlage oder Schmerzen an der Einstichstelle wurden von 18% (drei Kindern) beschrieben.

Dies entspricht den publizierten Daten von Pulsipher et al. (24), der bei 17-35%, abhängig von der Altersgruppe, diese Nebenwirkung sah.

In meiner vorliegenden Arbeit kam es häufiger zur Anlage eines ZVKs gegenüber publizierter Literatur. Im Gegensatz zu meiner Studie konnte bei Pulsipher et al. bei einem Drittel der sieben- bis zwölfjährigen eine periphere Venenpunktion für die

Apherese benutzt werden. Die Arbeitsgruppe um De la Rubia (28) stellte fest, dass die Notwendigkeit einer ZVK-Anlage neben dem Alter (25% der pädiatrischen PBSZ- Spender versus 6% der erwachsenen Spender) auch von der gängigen Praxis der jeweiligen Klinik abhängig war, da dieses Verfahren besonders in einer Klinik zum Einsatz kam.

IV J Komplikationen der KM-Spende

In der Vergleichsgruppe der KM-Spender meiner Arbeit kam es ebenso zu keinen schwerwiegenden Komplikationen während der Spende. Als punktionsassoziiert zu werten waren leichtere Nachblutungen oder Hämatombildungen in 43,8% und Knochenschmerzen in 31,3% der Fälle. Ein Kind klagte über Narkose assoziierte Übelkeit (PONV). Als unspezifische unerwünschte Nebenwirkungen waren in der vorliegenden Studie Kopfschmerzen bei einem Kind und bei einem weiteren Kind vorübergehendes Fieber unklarer Genese bis 38,7°C aufgetreten.

Eine große Studie der Arbeitsgruppe um Buckner (56) untersuchte 1270 KM-Spenden durch 1160 Spender jeden Alters, davon 507 Patienten bis einschl. 19 Jahren. Lebensbedrohliche Komplikationen kamen bei zwei Patienten (0,39%) vor, beide waren als Narkose assoziiert einzuordnen (eine Aspiration und eine Herzrhythmusstörung unter Narkose).

Nach Holzmann (21) liegt das Narkoserisiko für gesunde Kinder sowie Kinder mit leichten Systemerkrankungen (ASA I und II) bei 0,04 bis 0,34%. Er nannte lebensbedrohliche Narkoserisiken wie Bronchospasmus, Aspirationspneumonie und Herz-Kreislauf-Dysregulationen. Zu derart lebensbedrohlichen Komplikationen kam es in meiner Studie nicht.

IV K Blutbildveränderungen und Transfusionsfrequenz

Bei den Blutbildern vor und nach der Spende zeigten sich in beiden Gruppen der vorliegenden Untersuchung höchst signifikante ($p > 0,001$) Hb- und Thrombozytenreduktionen vor und nach der Spende (siehe Abbildungen 1 und 2).

Die Differenz des Hb vor und nach der Spende war in der Gruppe der KM-Spender ausgeprägter, er sank im Mittelwert um 2,71 g/dl, im Gegensatz hierzu in der Gruppe

der PBSZ-Spender um 1,53 g/dl. Dieser Unterschied zwischen beiden Studiengruppen erwies sich im T-Test allerdings als nicht signifikant.

In der Gabe von Erythrozytenkonzentraten (EK) unterschieden sich die beiden Studiengruppen – allerdings nicht signifikant. Während in der Gruppe der PBSZ-Spender nur das jüngste und leichteste Kind (10,8 kg) ein EK benötigte, wurden in der Gruppe der KM-Spender fünf Transfusionen (33%) erforderlich. Es war nur bei einem der sechs transfundierten Kinder ein Hb vor EK dokumentiert. Dieser betrug 8,6 g/dl (Mädchen, 14 Jahre alt, 47 kg, Ausgangs-Hb 10,6 g/dl).

Auch die Eisensubstitution war in der Gruppe der KM-Spender doppelt so häufig nötig (37,5% vs. 18%). Dieser Unterschied erwies sich ebenfalls als nicht signifikant.

Im Vergleich mit anderen Arbeitsgruppen war die Transfusionsfrequenz bei den KM-Spendern der vorliegenden Studie geringer. Confer et al. (4) gaben die Fremdbluttransfusionsfrequenz bei Kindern unter 10 Jahren mit 38%, bei Kindern unter 2 Jahren mit >95% an. Confer zitierte Daten des International Bone Marrow Transplant Registry (IBMTR) von 8296 KM-Spendern (Kinder und Erwachsene) in den Jahren 1980 bis 1989. In dieser Zeit wurden dem IBMTR drei Komplikationen durch Bluttransfusionen, die im Rahmen der KM-Spende erforderlich waren, gemeldet. Dies entspricht 0,036% der Spender (eine Hepatitis-B-Infektion, eine anaphylaktische Reaktion und ein Nierenversagen jeweils durch inkompatible Bluttransfusionen). In meiner Studie traten hingegen keine Transfusionskomplikationen auf.

Der Zeitraum, in dem die Knochenmarkspenden der Vergleichsgruppe stattfanden, lag zwischen 1989 und 2000. Die aktuellen Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten der Bundesärztekammer sehen eine zurückhaltendere Indikationsstellung einer Fremdbluttransfusion vor, so dass heute eine niedrigere Transfusionsfrequenz zu erwarten wäre.

Auch in der Gruppe der PBSZ-Spender war die Transfusionsfrequenz in der vorliegenden Studie im Vergleich mit der Literatur niedrig. Lediglich ein EK musste bei einem 10,8 kg leichten Spender transfundiert werden. Pulsipher et al. (24) stellten eine deutliche Gewichtsabhängigkeit der EK-Frequenz fest. Sie unterteilten ihre Patienten in eine Gruppe der Gewichtsklasse unter 20 kg, die in 92% transfundiert werden mussten, und eine Gruppe der Gewichtsklasse über 20 kg, die in nur 6% ein EK benötigten. Würde man diese Gewichtseinteilung für die vorliegende Studie übernehmen, hätten in der Gewichtsklasse <20 kg nur 25% (eins

von vier Kindern) vs. 92% transfundiert werden müssen. Allerdings wogen von den vier Kindern der Gewichtsklasse unter 20 kg in der vorliegenden Studie zwei über 19 kg, so dass die von Pulsipher gewählte Gewichtseinteilung für meine Spenderkinder nicht sinnvoll wäre.

De la Rubia et al. (28) stellten in ihrer pädiatrischen Altersgruppe der PBSZ-Spender eine deutlich größere Hb-Reduktion fest als in der erwachsenen Altersgruppe. Ein Rückgang des Hbs unter 10 mg/dl kam bei 27% der Kinder und 2% der Erwachsenen vor, transfundiert wurde hier allerdings kein Patient. In der vorliegenden Arbeit gab es eine Hb-Reduktion unter 10 mg/dl lediglich bei drei Kindern (18%).

Die Thrombozytenreduktion in meiner Arbeit war in der Gruppe der PBSZ-Spender signifikant ausgeprägter als in der Gruppe der KM-Spender (Reduktion um 174000/ μ l vs. 36000/ μ l). Dies ist als Folge der Apherese zu werten. Zu Blutungskomplikationen kam es in keinem Fall.

Die Arbeitsgruppe um Watanabe (30) beschrieb ebenso relevante Thrombozytenreduktionen unter 100000/ μ l in 89% der Fälle und unter 50000/ μ l in 10,5%. De la Rubia et al. (28) stellten Thrombozytenreduktionen unter 50000/ μ l in der pädiatrischen Altersgruppe bei 2% fest. Teilt man die Gruppe der PBSZ-Spender meiner Studie ebenso ein, gab es hier Thrombozytenreduktionen unter 100000/ μ l in 35% der Fälle und unter 50000/ μ l in keinem Fall. Somit traten im Vergleich mit der zitierten Literatur in meiner Untersuchung weniger Thrombozytenreduktionen auf. Sämtliche beschriebene Thrombozytenreduktionen sowohl in der vorliegenden Arbeit als auch in der Literatur blieben symptomlos.

IV L Langfristige Folgen der Spende

Die Nachuntersuchungen meiner Arbeit, die in der Gruppe der PBSZ-Spender zwei Monate bis 4,7 Jahre nach der Spende und in der Gruppe der KM-Spender 9 Tage bis 11,9 Jahre nach der Spende stattfanden, zeigten keinerlei langfristige Komplikationen. Alle Kinder waren gesund und hatten keine langfristigen Beschwerden nach der Spende. Die körperlichen, laborchemischen und apparativen Untersuchungen blieben ohne pathologischen Befund. Insbesondere waren keine

ernsteren langfristigen Nebenwirkungen von G-CSF zu eruieren, lediglich ein Kind beklagte Knochenschmerzen vier Monate nach der Spende.

Bei Erwachsenen beschrieben Cavallaro et al. in einer vergleichbaren Studie drei bis sechs Jahre nach PBSZ-Spende keine langfristigen G-CSF-Nachwirkungen (13). Informationen über Langzeitnebenwirkungen nach zwei, drei und vier Jahren konnte die Arbeitsgruppe um De la Rubia (28) für 47, 24 und neun Spender (Kinder und Erwachsene) gewinnen. Bei diesen Spendern kam es ebenfalls zu keinen Nachwirkungen der Spende. Watanabe et al. (30) konnten 40 ihrer Patienten (Alter zum Zeitpunkt der Spende neun Monate bis 24 Jahre) über sechs bis 56 Monate (Mittelwert 25 Monate) nachbeobachten. In dieser Zeit beklagten auch diese Patienten keine langfristigen Folgen. Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass bisher keine langfristigen Nebenwirkungen beschrieben wurden.

IV M Psychologische Aspekte der Spende

Rowley et al. (31) verglichen die physischen und emotionalen Erfahrungen von 31 PBSZ- mit 38 KM-Spendern im Alter zwischen zwölf und 55 Jahren. Die Studienteilnehmer mussten zu definierten Zeitpunkten vor, während und nach der Spende Fragebögen ausfüllen. Mehrere Aspekte des „physischen und emotionalen Status“ wurden von den Patienten in numerische Skalen eingeordnet und bei Bedarf deskriptiv ergänzt. Die Begriffe „physischer und emotionaler Status“ wurden nicht konkretisiert. Rowley et al. stellten zwar ähnliche Schmerzintensitäten fest, aber mit einem schnelleren Symptommrückgang in der Gruppe der PBSZ-Spender. Bei diesen Spendern war 14 Tage nach der Spende der physische Ausgangszustand wieder erreicht, was im Vergleich dazu nur 79% der KM-Spender zum gleichen Zeitpunkt beschrieben. Minimale Unterschiede zwischen den Gruppen stellten sie auch bezüglich des „emotionalen Status“ fest, der in der Gruppe der PBSZ-Spender eine größere Variation zeigte. Als mögliche Erklärung dafür diskutierten Rowley et. al, dass sich die Erwartungshaltungen der Gruppen deutlich unterschieden. PBSZ-Spender erwarteten nur geringe Nebenwirkungen etwa vergleichbar mit einer Blutspende. Umso erstaunter waren sie über die Nebenwirkungen, die ein subcutan verabreichter Wachstumsfaktor noch vor der eigentlichen Spende auslösen konnte.

Die KM-Spender hingegen bereiteten sich gedanklich auf eine Operation mit Narkose und damit verbundenen Schmerzen vor.

In den für die vorliegende Studie vorbereiteten Fragebögen ging es um Sorgen und Ängste, die mit der Spende verbunden waren. Leider waren einige Studienteilnehmer zum Zeitpunkt der Spende noch zu jung, um diese Fragen eigenständig und aussagekräftig beantworten zu können. Am häufigsten trat eine gerichtete Angst vor Nadeln und Spritzen auf. Verbreitet waren aber auch Ängste um das Geschwisterkind, etwa Ängste, nicht helfen zu können. Ein auffallender Unterschied zwischen den Vergleichsgruppen war lediglich, dass ein größerer Anteil der PBSZ-Spender noch einmal bereit wäre, zu spenden (89%). In der Gruppe der KM-Spender würden hingegen lediglich 50% uneingeschränkt noch einmal spenden und 64% ausschließlich für Familienangehörige. Dass die PBSZ-Spende auch bei Kindern als weniger belastend als die KM-Spende empfunden wurde, sollte aufgrund der vorliegenden geringen Gruppengröße lediglich als Tendenz gewertet werden.

IV N Ausblick: G-CSF-mobilisierte KM-Spende

Aktuelle Studien (41-43) zeigen Vorteile einer kombinierten Methode, der G-CSF-stimulierten KM-Spende, im Vergleich zur PBSZ- und zur unstimulierten KM-Spende. Die gewonnene Zelldosis ist höher als bei der unstimulierten KM-Spende, was ein schnelleres Transplantatanwachsen zur Folge hat. Dies ist vergleichbar mit der PBSZ-Spende. Die akuten höhergradigen GvHDs (III. und IV. Grades) kommen nach G-CSF-stimulierter KM-Spende etwa doppelt so häufig vor wie nach PBSZ-Spende (43). Als möglicher Vorteil der G-CSF-stimulierten KM-Spende wird eine geringere Inzidenz der chronischen GvHD als bei der PBSZ-Spende festgestellt. Diese kombinierte Methode erfordert vom Spender ein geringeres KM-Volumen. Dies erscheint besonders für Kinder wegen möglicher Gewichtsdiskrepanzen zwischen Spender und Empfänger interessant und könnte mit einer geringeren Transfusionsfrequenz einhergehen als eine unstimulierte KM-Spende. Als Nachteile gegenüber der PBSZ-Spende bleiben allerdings die beschriebenen durch die Punktion und die Narkose bedingten Nebenwirkungen.

IV O Vor- und Nachteile der PBSZ-Spende bei Kindern im Vergleich zur KM-Spende

Zusammenfassend ergänzt die vorliegende Studie die in der Literatur von Lipton (37) und Pulsipher (24) geforderten Erfahrungen mit pädiatrischen PBSZ-Spendern im Vergleich zu KM-Spendern. Beide Methoden erweisen sich als zuverlässig, effektiv und ohne nennenswerte Komplikationen oder Langzeitnebenwirkungen für den Spender. Die Vorteile der PBSZ-Spende im Vergleich zur KM-Spende für den Spender liegen im fehlenden Narkoserisiko, der einfacher zu gewährleistenden erforderlichen Zellzahl bei sehr kleinen Spendern und ungünstigen Gewichtsverhältnissen, der deutlich geringeren Transfusionsfrequenz mit den damit verbundenen Risiken und der sicheren und kurzfristig wie langfristig nebenwirkungsarmen Anwendung von G-CSF. Als Nachteile ergeben sich in der vorliegenden Studie für den PBSZ-Spender ein verlängerter Klinikaufenthalt sowie eine höhere ZVK-Frequenz. Diese Nachteile können mit zunehmender klinischer Erfahrung ausgeglichen werden. Der weitere Nachteil der ausgeprägteren Thrombozytenreduktion blieb ohne klinische Relevanz. Von der psychologischen Seite deutet meine Studie bei allerdings geringer Fallzahl an, dass die PBSZ-Spende von den Spendern weniger belastend empfunden wird als die KM-Spende. Zusammenfassend ist die periphere Stammzellspende eine gute Alternative zur Knochenmarkspende, da sie neben den genannten Vorteilen für den Empfänger auch für den Spender eine effektive und nebenwirkungsarme Methode darstellt.

V Literatur

1. Ottinger HD, Beelen DW, Scheulen B, Schäfer UW, Grosse- Wilde H. Improved immune reconstruction after Allotransplantation of peripheral blood stem cells instead of bone marrow. *Blood* 1996;88(7):2775-9
2. Bensinger WI, Clift R, Martin P, Appelbaum FR, Demirer T, Gooley T, Lilleby K, Rowley S, Sanders J, Storb R, Buckner CD. Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation in patients with advanced hematologic malignancies: a retrospective comparison with marrow transplantation. *Blood* 1996;88(7):2794-800
3. Powles R, Metha J, Kulkarni S, Treleaven J, Millar B, Marsden J, Shepherd V, Rowland A, Sirohi B, Tait D, Horton C, Long S, Singhal S. Allogeneic blood and bone marrow stem cell transplantation in haematological malignant diseases: a randomized trial. *Lancet* 2000;355(9211):1231-7
4. Confer D, Stroncek D. Bone marrow and peripheral stem cell donors. In Thomas E, Blume K, Forman S. Hematopoietic cell transplantation. Second Ed. Blackwell Science, 1999:421-26
5. Singhal S, Powles R, Kulkarni S, Treleaven J, Sirohi B, Millar B, Shephard V, Rowland A, Long S, Cabral S, Horton C, Mehta J. Comparison of marrow and blood cell yields from the same donors in a double-blind, randomized study of allogeneic marrow vs blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2000;25(5):501-5
6. Anderlini P, Przepiorka D, Korbling M, Champlin R. Blood stem cell procurement: donor safety issues. *Bone Marrow Transplant* 1998;21(3):35-9
7. Anderlini P, Korbling M, Dale D, Gratwohl A, Schmitz N, Stroncek D, Howe C, Leitman S, Horowitz M, Gluckman E, Rowley S, Przepiorka D, Champlin R.

Allogeneic blood stem cell transplantation: considerations for donors. *Blood* 1997;90(3):903-8

8. Avenarius HJ, Freund M, Deinhardt J, Poliwoda H. Effect of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (rhG-CSF) on circulating platelets. *Ann Hematol* 1992;65(1):6-9
9. Diaz MA, Alegre A, Villa M, Benito A, Bernardo MR, Lopez-Botet M, Madero L. Allogeneic peripheral blood progenitor cell (PBPC) transplantation in children with haematological malignancies. *Br J Haematol* 1997;96(1):161-4
10. Li CK, Yuen PM, Chik KW, Shing MM, Li K, Tsang KS, Wong A, Leung TF, Lai H. Allogeneic peripheral blood stem cell transplant in children. *Med Pediatr Oncol* 1998;30(3):147-51
11. Körbling M, Chan KW, Anderlini P, Seong D, Durett A, Langlinais A, Przepiorka D, Gajewski J, Miller P, Sundberg J, Alilaen P, Bojko P, Mirza N, Claxton D, van Besien K, Khouri I, Andersson B, Mehra R, Champlin R. Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation using normal patient-related pediatric donors. *Bone Marrow Transplant* 1996;18(5):885-90
12. Verdeguer A, Bermudez M, De la Rubia J, Fernandez J, Canetr A, Castel V. Allogeneic PBPC transplantation in children. *Chemotherapy* 1999;1(3):195-201
13. Cavallaro AM, Lilleby K, Majolino I, Storb R, Appelbaum FR, Rowley SD, Bensinger WI. Three to six year follow-up of normal donors who received recombinant human granulocyte colony-stimulating factor. *Bone Marrow Transplant* 2000;25(1):85-9
14. Beelen DW, Ottinger HD, Elmaagacli A, Scheulen B, Basu O, Kremens B, Havers W, Grosse-Wilde H, Schaefer UW. Transplantation of filgrastim-mobilized peripheral blood stem cells from HLA-identical siblings or alternative family donors

in patients outcome, immune reconstitution, and hematopoietic chimerism. *Blood* 1997;90(12):4725-35

15. Kalra R, Dala D, Freedman M, Bonilla MA, Weinblatt M, Ganser A, Bowman P, Abish S, Priest J, Oseas RS, Olson K, Paderanga D, Shannon K. Monosomy 7 and activating RAS mutations accompany malignant transformation in patients with congenital neutropenia. *Blood* 1995;86(12):4579-86
16. Ohara A, Kojima S, Hamajima N, Tsuchida M, Imashuku S, Ohta S, Sasaki H, Okamura J, Sugita K, Kigasawa H, Kiriya Y, Akatsuka J, Tsukimoto I. Myelodysplastic syndrome an acute myelogenous leukemia as a late clonal complication in children with acquired aplastic anemia. *Blood* 1997;90(3):1009-13
17. Peters C, Ladenstein R, Minkov M, Pötschger U, Gadner H, Cornish J, Dini G, Klingebiel T, Locatelli F, Vossen J, Niethammer D. Transplantation activities and treatment strategies in paediatric stem cell transplantation centres: a report from the EBMT Working Party on Paediatric Diseases. European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1998;22(5):431-7
18. Schmitz N, Bacigalupo A, Labopin M, Majolino I, Laporte JP, Brinch L, Cook G, Deliliers GL, Lange A, Rozman C, Garcia-Conde J, Finke J, Domingo-Albos A, Gratwohl A. Transplantation of peripheral blood progenitor cells from HLA-identical sibling donors. European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Br J Haematol* 1996;95(4):715-23
19. Höglund M, Smedmyr B, Simonsson B, Tottermann T, Bengtsson M. Dose-dependent mobilisation of haematopoietic progenitor cells in healthy volunteers receiving glycosylated rHuG-CSF. *Bone Marrow Transplant* 1996;18(1):19-27
20. Meisel R, Enczmann J, Balzer S, Bernbeck B, Kramm C, Schönberger S, Sinha K, Tröger A, Wernet P, Göbel U, Laws HJ, Dilloo D. Similar survival following HLA-identical sibling transplantation for standard indication in children with haematologic malignancies: A single center comparison of mobilized peripheral

blood stem cell with bone marrow transplantation. *Klin Pädiatr* 2005;217(3):135-41

21. Holzmann RS. Morbidity and mortality in pediatric anaesthesia. *Pediatr Clin North Am* 1994;41(1):239-56
22. Bensinger WI, Martin PJ, Storer B, Clift R, Forman SJ, Negrin R, Kashyap A, Flowers ME, Lilleby K, Chauncey TR, Storb R, Appelbaum FR. Transplantation of bone marrow as compared with peripheral-blood cells from HLA-identical relatives in patients with hematologic cancers. *N Engl J Med*. 2001;344(3):175-81.
23. Eapen M, Horowitz MM, Klein JP, Champlin RE, Loberiza FR Jr, Ringdén O, Wagner JE. Higher mortality after allogeneic peripheral-blood transplantation compared with bone marrow in children and adolescents: the Histocompatibility and Alternate Stem Cell Source Working Committee of the International Bone Marrow Transplant Registry. *J Clin Oncol*. 2004;22(24):4872-80.
24. Pulsipher MA, Levine JE, Hayashi RJ, Chan KW, Anderson P, Duerst R, Osunkwo I, Fisher V, Horn B, Grupp SA. Safety and efficacy of allogeneic PBSC collection in normal pediatric donors: the pediatric blood and marrow transplant consortium experience (PBMTCC) 1996-2003. *Bone Marrow Transplant*. 2005;35(4):361-7.
25. Watanabe T, Kajiume T, Abe T, Kawano Y, Iwai A, Iwai T, Takaue Y, Kuroda Y. Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation in children with hematologic malignancies from HLA-matched siblings. *Med Pediatr Oncol*. 2000;34(3):171-6.
26. Miniero R, Busca A, Bonetti F, Giorgiani G, Zecca M, Berger M, Incarbone E, Vassallo E, Perotti C, Locatelli F. Allogeneic transplantation of peripheral blood progenitor cells in children: experience of two pediatric centers. *Bone Marrow Transplant*. 1998 ;22(5):33-6.

27. Miano M, Labopin M, Hartmann O, Angelucci E, Cornish J, Gluckman E, Locatelli F, Fischer A, Egeler RM, Or R, Peters C, Ortega J, Veys P, Bordignon P, Iori AP, Niethammer D, Rocha V, Dini G; Paediatric Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Haematopoietic stem cell transplantation trends in children over the last three decades: a survey by the paediatric diseases working party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2007;39(2):89-99.
28. De La Rubia J, Díaz MA, Verdeguer A, Pascual MJ, Arbona C, Arrieta R, Brunet S, Bargay J, Martínez C, Espigado I, Serrano D, Alegre A, de Arriba F, de La Serna J, Zamora C, Benlloch L, Sanz MA. Donor age-related differences in PBPC mobilization with rHuG-CSF. *Transfusion.* 2001;41(2):201-5.
29. Kawano Y, Takaue Y, Watanabe T, Abe T, Okamoto Y, Iwai A, Iwai T, Watanabe A, Ito E, Makimoto A, Nakagawa R, Watanabe H, Sato J, Suenaga K, Suzuya H, Ohnishi T, Kanamaru S, Kaneko M, Kuroda Y. Efficacy of the mobilization of peripheral blood stem cells by granulocyte colony-stimulating factor in pediatric donors. *Cancer Res.* 1999;59(14):3321-4.
30. Watanabe T, Takaue Y, Kawano Y, Koike K, Kikuta A, Imaizumi M, Watanabe A, Eguchi H, Ohta S, Horikoshi Y, Iwai A, Makimoto A, Kuroda Y; Peripheral Blood Stem Cell Transplantation Study Group of Japan. HLA-identical sibling peripheral blood stem cell transplantation in children and adolescents. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2002;8(1):26-31.
31. Rowley SD, Donaldson G, Lilleby K, Bensinger WI, Appelbaum FR. Experiences of donors enrolled in a randomized study of allogeneic bone marrow or peripheral blood stem cell transplantation. *Blood.* 2001;97(9):2541-8.
32. Stroncek DF, Clay ME, Petzoldt ML, Smith J, Jaszcz W, Oldham FB, McCullough J. Treatment of normal individuals with granulocyte-colony-stimulating factor: donor experiences and the effects on peripheral blood CD34+ cell counts and on the collection of peripheral blood stem cells. *Transfusion.* 1996;36(7):601-10.

33. Díaz MA, Sevilla J, de la Rubia J, Verdeguer A, Espigado I, Vicent MG, Pascual MJ, Zamora C, Arrieta R, Serrano D, del Cañizo C, Arbona C, de Arriba F, Bargay J, Brunet S, Sanz MA. Factors predicting peripheral blood progenitor cell collection from pediatric donors for allogeneic transplantation. *Haematologica*. 2003;88(8):919-22.
34. Levine JE, Wiley J, Kletzel M, Yanik G, Hutchinson RJ, Koehler M, Neudorf S. Cytokine-mobilized allogeneic peripheral blood stem cell transplants in children result in rapid engraftment and a high incidence of chronic GVHD. *Bone Marrow Transplant*. 2000;25(1):13-8.
35. Benito AI, Gonzalez-Vicent M, Garcia F, Balas A, Quintero V, Madero L, Vicario JL, Diaz MA. Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation (PBSCT) from HLA-identical sibling donors in children with hematological diseases: a single center pilot study. *Bone Marrow Transplant*. 2001;28(6):537-43.
36. Storek J, Gooley T, Siadak M, Bensinger WI, Maloney DG, Chauncey TR, Flowers M, Sullivan KM, Witherspoon RP, Rowley SD, Hansen JA, Storb R, Appelbaum FR. Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation may be associated with a high risk of chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 1997;90(12):4705-9.
37. Lipton JM. Peripheral blood as a stem cell source for hematopoietic cell transplantation in children: is the effort in vein? *Pediatr Transplant*. 2003;7(3):65-70.
38. Dale DC, Cottle TE, Fier CJ, Bolyard AA, Bonilla MA, Boxer LA, Cham B, Freedman MH, Kannourakis G, Kinsey SE, Davis R, Scarlata D, Schwinzer B, Zeidler C, Welte K. Severe chronic neutropenia: treatment and follow-up of patients in the Severe Chronic Neutropenia International Registry. *Am J Hematol*. 2003;72(2):82-93.
39. Rosenthal J, Healey T, Ellis R, Gillan E, Cairo MS. A two-year follow-up of neonates with presumed sepsis treated with recombinant human granulocyte

- colony-stimulating factor during the first week of life. *J Pediatr.* 1996;128(1):135-7.
40. Anderlini P, Chan FA, Champlin RE, Körbling M, Strom SS. Long-term follow-up of normal peripheral blood progenitor cell donors treated with filgrastim: no evidence of increased risk of leukemia development. *Bone Marrow Transplant.* 2002;30(10):661-3.
41. Grupp SA, Frangoul H, Wall D, Pulsipher MA, Levine JE, Schultz KR. Use of G-CSF in matched sibling donor pediatric allogeneic transplantation: a consensus statement from the Children's Oncology Group (COG) Transplant Discipline Committee and Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium (PBMTTC) Executive Committee. *Pediatr Blood Cancer.* 2006;46(4):414-21.
42. Frangoul H, Nemecek ER, Billheimer D, Pulsipher MA, Khan S, Woolfrey A, Manes B, Cole C, Walters MC, Ayas M, Ravindranath Y, Levine JE, Grupp SA. A prospective study of G-CSF primed bone marrow as a stem-cell source for allogeneic bone marrow transplantation in children: a Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium (PBMTTC) study. *Blood.* 2007;110(13):4584-7.
43. Morton J, Hutchins C, Durrant S. Granulocyte-colony-stimulating factor (G-CSF)-primed allogeneic bone marrow: significantly less graft-versus-host disease and comparable engraftment to G-CSF-mobilized peripheral blood stem cells. *Blood.* 2001;98(12):3186-91.
44. Schaison G, Eden OB, Henze G, Kamps WA, Locatelli F, Ninane J, Ortega J, Riikonen P, Wagner HP. Recommendations on the use of colony-stimulating factors in children: conclusions of a European panel. *Eur J Pediatr.* 1998;157(12):955-66.
45. Delany L, Month S, Savulescu J, Browett P, Palmer S. Altruism by proxy: volunteering children for bone marrow donation. *BMJ.* 1996;312(7025):240-3.

46. Osmun WE. Volunteering children for bone marrow donation. Children's views should have been represented in discussion. *BMJ*. 1996;313(7048):50.
47. Alderson P, Montgomery J. Volunteering children for bone marrow donation. Children may be able to make their own decisions. *BMJ*. 1996;313(7048):50.
48. Kent G. Volunteering children for bone marrow donation. Studies show large discrepancies between views of surrogate decision makers and patients. *BMJ*. 1996;313(7048):49-50.
49. Ehninger G. German Donor Registry Program. Safeguarding Adult und Pediatric Stem Cell Donors. Basic Science, Clinical and Ehtical Issues. Arlington, VA 2004
50. Pitini V, Ciccolo A, Arrigo C, Aloï G, Micali C, La Torre F. Spontaneous rupture of spleen during periferal blood stem cell mobilization in a patient with breast cancer. *Haematologica*. 2000;85(5):559-60.
51. Falzetti F, Aversa F, Minelli O, Tabilio A. Spontaneous rupture of spleen during peripheral blood stem-cell mobilisation in a healthy donor. *Lancet*. 1999;353(9152):555.
52. Dincer AP, Gottschall J, Margolis, DA. Splenic rupture in a parental donor undergoing peripheral blood progenitor cell mobilization. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2004;26(11):761-3.
53. Veerappan R, Morrison M, Williams S, Variakojis D. Splenic rupture in a patient with plasma cell myeloma following G-CSF/GM-CSF administration for stem cell transplantation and review of the literature. *Bone Marrow Transplant*. 2007;40(4):361-4.
54. Galacki DM. An overview of therapeutic apheresis in pediatrics. *J Clin Apher*. 1997;12(1):1-3.

55. Goldberg SL, Mangan KF, Klumpp TR, Macdonald JS, Thomas C, Mullaney MT, Au FC. Complications of peripheral blood stem cell harvesting: review of 554 PBSC leukaphereses. *J Hematother.* 1995;4(2):85-90.
56. Buckner CD, Clift RA, Sanders JE, Stewart P, Bensinger WI, Doney KC, Sullivan KM, Witherspoon RP, Deeg HJ, Appelbaum FR. Marrow harvesting from normal donors. *Blood.* 1984;64(3):630-4.
57. Takeyama K, Ohto H. PBSC mobilization. *Transfus Apher Sci.* 2004;31(3):233-43
58. Platzbecker U, Prange-Krex G, Bornhäuser M, Koch R, Soucek S, Aikele P, Haack A, Haag C, Schuler U, Berndt A, Rutt C, Ehninger G, Hölig K. Spleen enlargement in healthy donors during G-CSF mobilization of PBPCs. *Transfusion* 2001;41(2):184-9
59. Stroncek DF, Dittmar K, Shawker T, Heatherman A, Leitman SF. Transient spleen enlargement in peripheral blood progenitor cell donors given G-CSF. *J Transl* 2004;2(1):25.
60. Stroncek D, Shawker T, Follmann D, Leitman SF. G-CSF-induced spleen size changes in peripheral blood progenitor cell donors. *Transfusion* 2003;43(5):609-13
61. Anderlini P, Chan FA, Chamlin RE, Körbling M, Strom SS. Long-term-follow-up of normal peripheral blood progenitor cell donors treated with filgrastim: No evidence of increased risk of leukemia development. *Bone Marrow Transplant* 2002;30(10):661-3
62. Pulsipher MA, Nagler A, Iannone R, Nelson RM. Weighing the risks of G-CSF-administration, leukopheresis and standard marrow harvest: Ethical and safety considerations for normal pediatric hematopoietic cell donors. *Pediatr Blood Cancer* 2006;46(4):422-33

63. Bekanntmachung: Richtlinien zur Transplantation peripherer Blutstammzellen. Erarbeitet vom Wissenschaftlichen Beirat der Bundesärztekammer unter Mitwirkung des Paul-Ehrlich-Institutes. Deutsches Ärzteblatt 1997;94(23):A1584-92
64. Parkkali T, Volin L, Sirén MK, Ruutu T: Acute iritis induced by granulocyte colony-stimulating factor used for mobilization in a volunteer unrelated peripheral blood progenitor cell donor. Bone Marrow Transplant 1996;17(3):433-4
65. Creutzig U et al. Krebserkrankungen bei Kindern. Deutsches Ärzteblatt 2003;100(13):A842-52

VI Abkürzungen

AA	Aplastische Anämie
AK	Antikörper
ALL	Akute lymphatische Leukämie
AML	Akute myeloische Leukämie
AP	Alkalische Phosphatase
ASA	American Society of Anaesthesia
BB	Blutbild
Ca	Calcium
CD	Cluster of Differentiation
CML	Chronische myeloische Leukämie
CMV	Cytomegalievirus
Diff.-BB	Differentialblutbild
DLI	Donor Lymphocyte Infusion
EBMT	European Group for Blood and Marrow Transplantation
EK	Erythrozytenkonzentrat
EKG	Elektrokardiogramm
Fe	Eisen
G-CSF	Granulocyte-Colony Stimulating Factor
GGT	Gammaglutamyltransferase
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
GvHD	Graft versus Host Disease
Hb	Hämoglobin
HBV	Hepatitis B-Virus
HCV	Hepatitis C-Virus
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HLA	Human Leukocyte Antigen
HNO	Hals Nasen Ohren
IBMTR	International Bone Marrow Transplantation Registry
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
ITN	Intubationsnarkose
KEV	Konstitutionelle Entwicklungsverzögerung
KG	Körpergewicht
KM	Knochenmark
KMP	Knochenmarkpunktion
KMT	Knochenmarktransplantation
LDH	Lactatdehydrogenase
LK	Lymphknoten
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MNC	mononukleäre Zellen
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NMDP	National Marrow Donor Program

OP	Operation
PBSZ	Periphere Blutstammzellen
PONV	postoperative nausea and vomiting
Rh	Rhesus
RR	Riva-Rocci, Blutdruck
STABW	Standardabweichung
Thr	Thrombozyten
VAL	vordere Axillarlinie
vs	versus
Z.n.	Zustand nach
ZVK	Zentraler Venenkatheter

VII Zusammenfassung

Das Verfahren der peripheren Blutstammzellspende (PBSZ-Spende) nach Mobilisation der Stammzellen durch den Wachstumsfaktor G-CSF (Granulozyten-Colonien stimulierender Faktor) wird aufgrund zahlreicher Vorteile für den Empfänger zunehmend häufiger zur autologen und gerichteten allogenen Stammzellspende eingesetzt. Da bisher wenige pädiatrische Daten aus der Sicht des Spenders zur gerichteten PBSZ-Spende und zum Einsatz von G-CSF bei gesunden Kindern vorliegen, wurden in dieser retrospektiven, monozentrischen Studie eine Gruppe PBSZ-Spender mit einer Gruppe KM-Spender im Hinblick auf akute und langfristige Nebenwirkungen beider Methoden verglichen.

In den Jahren 1996 bis 2000 spendeten 16 Kinder periphere Blutstammzellen an ihr erkranktes Geschwisterkind. Die historische Kontrollgruppe setzte sich aus 16 KM-Spendern aus dem Zeitraum 1989 bis 2000 zusammen. Vergleichsparameter waren klinische Daten aus den Voruntersuchungen zur Spende, der Spende selbst und einer Nachuntersuchung, zu der die Kinder im Zeitraum zwischen 2000 und 2001 eingeladen wurden. Besondere Berücksichtigung fand ein im Rahmen der Nachuntersuchung an die Kinder verteilter Fragebogen zu psychologischen Aspekten der Spende.

Die vorliegende Studie zeigte die erfolgreiche Durchführbarkeit beider Methoden. Schwerwiegende Nebenwirkungen traten in keiner der beiden Gruppen auf. Ebenso sahen wir keine Spätfolgen nach Einsatz von G-CSF. Der Klinikaufenthalt war in der Gruppe der PBSZ-Spender einen Tag länger als in der Gruppe der KM-Spender (Mittelwert 4,4 vs. 3,4 Tage). Die Anlage eines zentralvenösen Zugangs mit damit verbundenen Risiken war für die PBSZ-Spende häufiger erforderlich (82% vs. 6%). Hb und Thrombozyten vor vs. nach der Spende sanken in beiden Gruppen höchst signifikant. Die Hb-Differenz war in beiden Gruppen vergleichbar, die Thrombozytendifferenz war bei den PBSZ-Spendern signifikant ausgeprägter. Die Transfusionsfrequenz war in der Gruppe der KM-Spender deutlich höher (33 vs. 6%). Transfusionen und Thrombozytopenien blieben komplikationslos. Mit der Spende verbundene Ängste waren vergleichbar, trotzdem wären mehr PBSZ-Spender noch einmal bereit, zu spenden (86 vs. 64%).

Die PBSZ-Transplantation stellt aus der Sicht des pädiatrischen Spenders eine gute Alternative zur KM-Transplantation dar. Die Vorteile für den Spender liegen im fehlenden Narkoserisiko, einer einfacher zu gewährleistenden erforderlichen Zellzahl bei ungünstigen Gewichtsverhältnissen, der geringeren Transfusionsfrequenz, der sicheren und kurzfristig wie langfristig nebenwirkungsarmen Anwendung von G-CSF und der geringeren psychischen Belastung. Die Nachteile des längeren Klinikaufenthalt und der höheren ZVK-Frequenz können mit zunehmender klinischer Erfahrung ausgeglichen werden.

VIII Lebenslauf

Angaben zur Person:

Name: Susanne Jansen
Geburtsdatum/-ort: 14.06.1977 in Solingen
Familienstand: verheiratet, 1 Tochter
Staatsangehörigkeit: deutsch

Schulischer Werdegang:

1983-1987: Städt. Grundschule Westersburg, Solingen
1987-1996: Gymnasium Vogelsang Solingen
Allgemeine Hochschulreife 1996 (Note: 1,5)

Studium:

1997-2003: Studium der Humanmedizin an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
2002: II. Staatsexamen Medizin (Note: gut)
2002-2003: Praktisches Jahr im Lukaskrankenhaus Neuss
2003: III. Staatsexamen Medizin (Note: sehr gut)
Approbation als Ärztin

Beruflicher Werdegang:

2004: Ärztin im Praktikum in der Gynäkologie und Geburtshilfe der St. Lukas-Klinik, Solingen
Seit Okt. 2004: Assistenzärztin in der Gynäkologie und Geburtshilfe der St. Lukas-Klinik, Solingen

IX Danksagung

Ich bedanke mich herzlich bei Herrn Prof. Dr. Borkhardt für seine Unterstützung nach Übernahme dieser Dissertation von seinem Vorgänger Herrn Prof. Dr. Göbel.

Mein größter Dank gilt Herrn Dr. Laws für die vorbildliche Betreuung meiner Doktorarbeit. Ich habe unsere freundschaftliche Zusammenarbeit jederzeit sehr geschätzt. Unsere Kommunikation war durchweg schnell, unkompliziert, konkret und konstruktiv. Besonders zeichnen Herrn Dr. Laws seine Geduld und Menschlichkeit aus, die im Stress des universitären Berufsalltags meinen großen Respekt verdienen.

Besonderer Dank gilt Monika Schmitz, die mir – insbesondere in der Phase der Datenerhebung- mit ihrer überwältigenden Hilfsbereitschaft und ihrer wertvollen Erfahrung bei Problemen jeglicher Art freundschaftlich zur Seite stand.

Für ihre Unterstützung während der Nachuntersuchungen möchte ich mich bei allen Schwestern und Ärzten der KMT–Ambulanz bedanken.

Des weiteren gilt mein Dank Herrn Dr. Willers und Herrn Dr. Dr. Rothamel für die statistische Beratung und Hilfe bei der Auswertung.

Danke an meine besten Freunde und ehrlichsten Kritiker, meinen Mann Christian und meine Freundin Tina, für ihre konstruktive Kritik und ihre unerschöpfliche Motivation.

Ohne Ihre bzw. Eure wertvolle Hilfe hätte ich diese Arbeit nicht vollenden können. Herzlichen Dank!

III. Fragebogen

Bitte spontan und ohne Hilfe beantworten!

- Wenn Du an die Blutstammzellspende denkst, was fällt Dir als erstes ein?

- Was gefiel Dir am besten?

- Wovor hattest Du Angst?

↳ Vor der Spende: _____

↳ Während der Spende: _____

↳ Hinterher: _____

- Glaubst Du, daß sich durch die Spende etwas verändert hat?

- Würdest Du nochmal für Deine Familie oder einen Fremden Blutstammzellen spenden?

Ja

Nein. Warum nicht? _____

- Würdest Du lieber Knochenmark oder periphere Stammzellen spenden?

PATIENT:

Gewicht:

Größe:

Hausarzt:

Name: _____

Straße und Hausnummer: _____

PLZ: _____ Ort: _____ Tel. : _____

Zutreffendes bitte ankreuzen

Fühlst Du / Ihr Kind / Sie sich gesund? ja nein

Bist Du /Sie Raucher? ja nein

Warst Du / Ihr Kind / Sie jemals ernsthaft erkrankt (z.B.Osteomyelitis, Malignome) ja nein

Wenn ja, woran? _____

Hattest Du / Ihr Kind / Sie in den letzten 4 Wochen eine schwere Infektion oder Durchfall? ja nein

Wenn ja, was? _____

Musstest Du / Ihr Kind / Sie sich in den vergangenen 6 Monaten stationär in einem Krankenhaus behandeln lassen? ja nein

Wenn ja, warum? _____

Hast Du / Ihr Kind / Sie Allergien, z.B. gegen Granocyte oder Neupogen, Heuschnupfen oder Asthma? ja nein

Wenn ja welche? _____

Hast Du / Ihr Kind / Sie jemals eine Teil- oder Vollnarkose erhalten? ja nein

Wenn ja, warum? _____

Sind bei Familienmitgliedern Probleme bei Teil- oder Vollnarkosen aufgetreten? ja nein

Nimmst Du / Ihr Kind / Sie in den vergangenen 4 Wochen oder regelmäßig Medikamente (auch leichte Schmerzmittel)? ja nein

Wenn ja, welche? _____

Nimmst Du / Ihr Kind / Sie in den vergangenen 4 Wochen oder regelmäßig Medikamente (auch leichte Schmerzmittel)? ja nein

Wenn ja, welche? _____

Patient:

- Wurdest Du / Ihr Kind / Sie jemals mit Wachstumshormonen behandelt? ja nein
- Bist Du / Ihr Kind / Sie jemals ernsthaft an den Atemwegen erkrankt? ja nein
- Hattest Du / Ihr Kind / Sie schon einmal Herzbeschwerden, in Form von Brustschmerzen oder Atembeschwerden? ja
nein
- Bist Du / Ihr Kind / Sie in den letzten 12 Monaten geimpft worden? ja nein
Wenn ja, wogegen? _____
- Wurdest Du / Ihr Kind / Sie in den vergangenen 6 Monaten tätowiert, akupunktiert oder gepierct? ja nein
- Hast Du / Ihr Kind / Sie in den letzten 6 Monaten im Rahmen einer Behandlung Injektionen, Bluttransfusionen oder Blutbestandteile bekommen? ja nein
- Bist Du / Ihr Kind / Sie Transplantatempfänger ja nein
- Hast Du / Ihr Kind / Sie in den letzten 6 Monaten eine Endoskopie des Magen-Darm-Traktes od. der Lunge? ja nein
- Hast Du / Ihr Kind / Sie in den letzten 6 Monaten eine Verletzung mit durch Blut kontaminierte Kanülen oder Instrumente? ja nein
- Bist Du / Ihr Kind / Sie schon einmal an Leberkrankheiten, Gelbsucht oder Hepatitis erkrankt? ja nein
- Bist Du / Ihr Kind / Sie in den letzten 12 Monaten mit einem Hepatitis- oder Gelbsuchtpatienten in Kontakt gekommen? ja nein
- Hast Du / Ihr Kind / Sie jemals einen Aids-Test gemacht? ja nein
Wenn ja, mit welchem Ergebnis? _____
- Hattest Du / Ihr Kind / Sie intensiven Kontakt mit Personen aus sogenannten Risikogruppen? ja nein
- Hast Du / Ihr Kind / Sie schon einmal Alkohol oder intravenös Drogen verwendet? ja nein
- Warst Du / Ihr Kind / Sie in den letzten 12 Monaten wegen Geschlechtskrankheiten in Behandlung? ja nein
- Lebst Du / Ihr Kind / Sie während der letzten 3 Jahre außerhalb Deutschlands? ja nein
Wenn ja, wann und wo? _____
- Hattest Du / Ihr Kind / Sie jemals Malaria oder andere Tropenkrankheiten? ja nein
Wenn ja, wann? _____

Patient:

Hast Du / Ihr Kind / Sie sich zwischen 1980 und 1996 insgesamt länger als 6 Monate in Großbritannien aufgehalten? ja nein

Leidet einer Deiner /Ihres Kindes / Ihrer Blutsverwandten an der Creutzfeld - Jakob-Erkrankung ja nein

Hattest Du / Ihr Kind / Sie jemals Tuberkulose, Enzephalitis, Meningitis oder Toxoplasmose? ja nein
Wenn ja, wann und was? _____

Hattest Du / Ihr Kind / Sie jemals Krampf- oder Ohnmachtsanfälle? ja nein

Hast Du / Ihr Kind / Sie jemals an folgenden Symptomen gelitten: ungeklärte nächtlichen Schweißausbrüche, ungeklärter Husten, ungeklärtes Fieber, ungeklärte Gewichtsabnahme, länger andauernder Durchfall oder Husten? ja nein

Hast Du / Ihr Kind / Sie jemals an ungeklärten Hautveränderungen, Schwellungen der Lymphdrüsen oder Soor (weißlichen Veränderungen der Mundschleimhaut) gelitten? ja nein

Bekommst Du / Ihr Kind / Sie schnell Hämatome „blaue Flecken“? ja nein

Sind bei Familienmitgliedern Gerinnungsstörungen (Blutkrankheiten)? ja nein
Wenn ja welche? _____

Zusätzlich für Frauen:

Waren Sie /Ihr Kind schon einmal schwanger? ja nein
Wenn ja, wie oft und wann zuletzt? _____

Hatten Sie /Ihr Kind schon einmal eine Fehlgeburt? ja nein

Ort: _____ Datum: _____

Unterschrift: _____
Patient beide Erziehungsberechtigten



Verantwortlich: Prof. Dr. U. Göbel, PD Dr. D. Dilloo, Dr. H.-J. Laws

Spender:

Gewicht: ____ kg Größe: ____ cm

Empfänger:

Entnahme geplant am: _____ ECOG: _____

Beginn der Vorbereitungsuntersuchungen **mindestens 4 Wochen vor Beginn der Konditionierung** des Transplantatempfängers.

Alle Befunde in Kopie beilegen.

Anamnese:

Auffälligkeiten:

schriftl.:

Kopien fürs
Aphereseteam

Erfolgt (ankreuzen)

Aufklärungsgespräch (Dolmetscher nötig?) am: _____
Anamnesebogen zum Gesundheitsstatus _____
Einverständniserklärung HIV eingeholt _____
Einverständniserklärung zur Blutstammzellspende _____
Impfausweis _____

- Allergien o.B. pathol. _____
- EK- /TK- Reaktion o.B. pathol. _____

Organisatorisches:

erfolgt am:

- Eigenblutentnahme (3 Monate vor Apherese möglich) _____
- Blutprodukte bestellt _____
- Stationäre Aufnahme (Bett bestellt) Station: _____

Bei peripherer Stammzellapherese:

- Granocyte/Neupogen verordnet _____
- ggfs. Sheldon-Katheter-Anlage (Anästhesie: 715-0369 / -0013) _____
- ggfs. Rö-Thorax (nach Anlage Sheldon-Katheter) _____

Bei Knochenmarkentnahme:

- OP-Saal bestellt (Orthopädie OA Fax: 16693) _____
- Anästhesie bestellt (OA Fax: 18086) _____

Apparative Untersuchungen: Termin am: Befunddatum: Befund:

- **EKG** (17671) _____ o.B. pathol. _____
- **Sono Abdomen** _____ o.B. pathol. _____
(bei peripherer Blutstammzellspende)
- **Indikationsuntersuchung:** Termin am: Befunddatum: Befund:
- keineO welche: _____ o.B. pathol. _____
- _____ o.B. pathol. _____

Spender:



KMT-Labor

erfolgt am:

- **Immunol. CD 34-Zellzahl / Diff** (Ansprechp. KMT: 16435)
 - am Tag der Apherese
 - 1-2 Wochen nach Apherese (**Ambulanz-Termin den Eltern mitteilen**)
- **Chimärismusanalyse** (Frankfurt, 069/63016449; 8 ml EDTA) Abnahmedatum: Material eingegangen?

Humangenetik / Studie:

(Periphere Blutstammzellspender)

- Monosomie 7 (5 ml EDTA Humangenetik)
 - Trisomie 8 (5 ml EDTA Humangenetik)
 - Fanconi-Anämie (8 ml EDTA Würzburg)
- Abnahmedatum: Material eingegangen?

Freigaberelevante Untersuchungen in Fettdruck, qualitätsbeschreibende in Normaldruck.

Laborchemische Untersuchungen:

	<u>Abnahme-</u> <u>datum:</u>	<u>Datum</u> <u>Monitor -</u> <u>Befund:</u>	<u>Monitor-Befund</u>	<u>schriftl.:</u>	<u>Kopien fürs</u> <u>Aphereseteam</u>
• Blutgruppe, Kell,	_____	_____	erfolgt		
• Dir. Coombs, AK-Suche	_____	_____	o.B.	pathol. _____	
• BB, Diff	_____	_____	o.B.	pathol. _____	
• Glucose	_____	_____	o.B.	pathol. _____	
• Elyte (Na, K, Ca)	_____	_____	o.B.	pathol. _____	
• Crea, Hst, Harnsäure, Bili	_____	_____	o.B.	pathol. _____	
• LDH, GPT	_____	_____	o.B.	pathol. _____	
• Lipase	_____	_____	o.B.	pathol. _____	
• Gesamteiweiß	_____	_____	o.B.	pathol. _____	
• CRP	_____	_____	o.B.	pathol. _____	
• Ferritin	_____	_____	o.B.	pathol. _____	
• β-HCG (bei Mädchen im gebärfähigen Alter)	_____	_____	o.B.	pathol. _____	
• G-Status (Quick, PTT, Fibrinogen),	_____	_____	o.B.	pathol. _____	
APC-Resistenz,	_____	_____	o.B.	pathol. _____	
Prot. C + S (bei peripheren Blutstammzellspenden)	_____	_____	o.B.	pathol. _____	
• Urinstatus	_____	_____	o.B.	pathol. _____	
• Ery-+ Lymphocrossmatch	_____	_____	o.B.	pathol. _____	
			<u>erfolgt am:</u>	_____	
• HLA-Typisierung, Befund vorliegend? (18684)			<u>Kürzel:</u>	_____	Befund liegt schriftl.vor <u>Kürzel:</u>

Mikrobiologische Diagnostik (< 4 Wochen vor Blutstammzellspende):

	<u>Abnahme-</u> <u>datum:</u>	<u>Datum</u> <u>Monitor -</u> <u>Befund:</u>	<u>Monitor-Befund</u>	<u>schriftl.:</u>	<u>Kopien fürs</u> <u>Aphereseteam</u>
• Toxoplasmose-Serologie	_____	_____	KBR: neg. pos. / Titer: _____		
			IFT: neg. pos. / Titer: _____		
			IgM: neg. pos. / Titer: _____		
• Lues (TPPA-Test)	_____	_____	neg. pos.		
• Mykoplasmen-Serologie	_____	_____	IHA neg. pos. / Titer: _____		
			IgM neg. pos. / Titer: _____		
			<u>Kürzel:</u>	_____	<u>Kürzel:</u>

Spender:

Virologische Diagnostik (< 4 Wochen vor Blutstammzellspende)

	Abnahme- datum:	Datum Monitor - Befund:	Monitor-Befund	schriftl.:	Kopien fürs Aphereseteam
• HSV-Serologie	_____	_____	IgG neg. pos. / Titer: _____ IgM neg. pos		
• CMV-Serologie	_____	_____	IgG: neg. pos. / Titer: _____ IgM: neg. pos		
• HBs-Antigen	_____	_____	neg. pos.		
• Anti-HBs	_____	_____	neg. pos. / Titer: _____		
• Anti-HBc	_____	_____	neg. pos.		
• Anti HCV	_____	_____	neg. pos.		
• HCV – RNA (qual.)	_____	_____	neg. pos.		
• HIV 1+2 -AK	_____	_____	neg. pos.		
• HIV – RNA (qual.)	_____	_____	neg. pos.		
• HTLV 1+2 -AK	_____	_____	neg. pos.		
• CMV-PCR	_____	_____	neg. pos. / Kopien: _____		
• EBV-PCR	_____	_____	neg. pos. / Kopien: _____		
• HHV6-PCR	_____	_____	neg. pos. / Kopien: _____		
• Adenovirus-PCR	_____	_____	neg. pos. / Kopien: _____		

CAVE:

Wiederholung der Serologie für HIV 1+2, Hepatitis B und C, Lues sowie der HIV – RNA (qual.) und HCV-RNA (qual.) am Tag der Apherese, Dokumentation der Befunde im Aphereseprotokoll.

Bestätigung der durchgeführten Untersuchung und Befundsammlung:

Unterschrift KMT - Ambulanzzarzt

Datum:

Freigabe

Allgemeinzustand > ECOG 1	Ja	Nein
Kardiopulmonale Erkrankung	Ja	Nein
Schwere Nierenfunktionsstörung (Kreatinin > 2 facher altersbedingter Normwert)	Ja	Nein
Schwere Leberfunktionsstörung (GPT > 2facher altersbedingter Normwert, Hypoproteinämie)	Ja	Nein
Gerinnungsstörung	Ja	Nein
Nachweis von HIV, HTLV, Hepatitis-C	Ja	Nein
Frische oder reaktivierte Infektion mit Hepatitis B, Toxoplasmose, Lues	Ja	Nein
Schwangerschaft + Stillzeit	Ja	Nein
Aktive allergische Erkrankung	Ja	Nein
Mangelnde Kooperationsbereitschaft	Ja	Nein
Schwere psychiatrische Erkrankung	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Einnahme myelosuppressiver Medikamente	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Allergie gegen Granozyte®, Neupogen®	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>

Spender:

Ausschlusskriterien in Anamnese:

**Die gerichtete allogene hämatopoetische Stammzellspende
bei Kindern und Jugendlichen**
Ein Vergleich von peripheren Stammzell- und Knochenmarkspendern

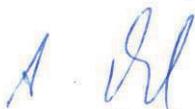
Von Susanne Jansen

Das Verfahren der peripheren Blutstammzellspende (PBSZ-Spende) nach Mobilisation der Stammzellen durch den Wachstumsfaktor G-CSF (Granulozyten-Colonien stimulierender Faktor) wird aufgrund zahlreicher Vorteile für den Empfänger zunehmend häufiger zur autologen und gerichteten allogenen Stammzellspende eingesetzt. Da bisher wenige pädiatrische Daten aus der Sicht des Spenders zur gerichteten PBSZ-Spende und zum Einsatz von G-CSF bei gesunden Kindern vorliegen, wurden in dieser retrospektiven, monozentrischen Studie eine Gruppe PBSZ-Spender mit einer Gruppe KM-Spender im Hinblick auf akute und langfristige Nebenwirkungen beider Methoden verglichen.

In den Jahren 1996 bis 2000 spendeten 16 Kinder periphere Blutstammzellen an ihr erkranktes Geschwisterkind. Die historische Kontrollgruppe setzte sich aus 16 KM-Spendern aus dem Zeitraum 1989 bis 2000 zusammen. Vergleichsparameter waren klinische Daten aus den Voruntersuchungen zur Spende, der Spende selbst und einer Nachuntersuchung, zu der die Kinder im Zeitraum zwischen 2000 und 2001 eingeladen wurden. Besondere Berücksichtigung fand ein im Rahmen der Nachuntersuchung an die Kinder verteilter Fragebogen zu psychologischen Aspekten der Spende.

Die vorliegende Studie zeigte die erfolgreiche Durchführbarkeit beider Methoden. Schwerwiegende Nebenwirkungen traten in keiner der beiden Gruppen auf. Ebenso sahen wir keine Spätfolgen nach Einsatz von G-CSF. Der Klinikaufenthalt war in der Gruppe der PBSZ-Spender einen Tag länger als in der Gruppe der KM-Spender (Mittelwert 4,4 vs. 3,4 Tage). Die Anlage eines zentralvenösen Zugangs mit damit verbundenen Risiken war für die PBSZ-Spende häufiger erforderlich (82% vs. 6%). Hb und Thrombozyten vor vs. nach der Spende sanken in beiden Gruppen höchst signifikant. Die Hb-Differenz war in beiden Gruppen vergleichbar, die Thrombozytendifferenz war bei den PBSZ-Spendern signifikant ausgeprägter. Die Transfusionsfrequenz war in der Gruppe der KM-Spender deutlich höher (33 vs. 6%). Transfusionen und Thrombozytopenien blieben komplikationslos. Mit der Spende verbundene Ängste waren vergleichbar, trotzdem wären mehr PBSZ-Spender noch einmal bereit, zu spenden (86 vs. 64%).

Die PBSZ-Transplantation stellt aus der Sicht des pädiatrischen Spenders eine gute Alternative zur KM-Transplantation dar. Die Vorteile für den Spender liegen im fehlenden Narkoserisiko, einer einfacher zu gewährleistenden erforderlichen Zellzahl bei ungünstigen Gewichtsverhältnissen, der geringeren Transfusionsfrequenz, der sicheren und kurzfristig wie langfristig nebenwirkungsarmen Anwendung von G-CSF und der geringeren psychischen Belastung. Die Nachteile des längeren Klinikaufenthalt und der höheren ZVK-Frequenz können mit zunehmender klinischer Erfahrung ausgeglichen werden.



Prof. Dr. A. Borkhardt