



Anlage A (V12 1/7 agosto 2021)

Deutsche Version/Versione Tedesca

DIE SPENDE VON BLUTSTAMMZELLEN

Die Blutstammzellen (BSZ)

Die Blutzellen, welche im Knochenmark gebildet und von diesem in den Blutkreislauf entlassen werden, stammen von Vorläuferzellen ab, welche als Stammzellen bezeichnet werden. Diese weisen das Merkmal auf, dass sie pluripotent sind, d.h. sie reproduzieren sich äußerst rasch und haben die Eigenschaft, sich in den verschiedenen Zelllinien zu differenzieren.

Die Stammzellen sind eher selten, weisen aber außer einer enormen Fortpflanzungstätigkeit (jeden Tag bilden sie 200 – 400 Milliarden neue Zellen), auch die Fähigkeit auf, sich wiederzubilden, sodass deren Anzahl während des gesamten Lebens gleich bleibt, auch wenn eine Entnahme eines Teils derselben (Spende) erfolgen sollte.

Diese Zellen können entweder aus dem Knochenmark oder nach Mobilisierung mittels Wachstumsfaktoren dem peripheren Blut entnommen werden.

Welchen Zweck verfolgt die Transplantation von Blutstammzellen?

Die Blutstammzellentransplantation hat sich als eine der erfolgreichsten therapeutischen Strategien für die Behandlung von bösartigen Bluterkrankungen (z.B. akute oder chronische, myeloische oder lymphatische Leukämien) oder vererbte Bluterkrankungen (Thalassaemia Major) etabliert, für welche die konventionellen Therapien nur geringe oder keinerlei Heilungschancen bieten.

Unter Transplantation versteht man den Ersatz des kranken oder nicht funktionierenden Knochenmarks durch gesunde Stammzellen, welche in der Lage sind, alle Blutzellen zu erneuern, und somit die normalen hämatologischen und immunologischen Funktionen wiederherzustellen.

Die Transplantation kann autolog (Transplantation von BSZ desselben Patienten nach angemessener Behandlung) oder allogene (Transplantation von BSZ eines gesunden Spenders) sein. In letzterem Falle ist es unerlässlich, einen Spender mit ähnlichen genetischen Merkmalen (Gewebeverträglichkeit) wie jenen des Empfängers ausfindig zu machen.

Die allogene BSZ-Transplantation erfolgt grundsätzlich in zwei Phasen:

- die erste ist auf die Zerstörung der Knochenmarkzellen des Patienten mittels Chemo- und /oder Strahlentherapie ausgerichtet;
- die zweite ist auf die Wiederherstellung der Knochenmarkzellen des Patienten mittels endovenöser Infusion (ähnlich wie bei einer normalen Transfusion) der Stammzellen ausgerichtet, welche dem HLA-

Die Spende ist anonym, freiwillig und wird nicht vergütet

kompatiblen Spender entnommen wurden. Diesen Zellen gelingt es sich im Knochenmark des Empfängers anzusiedeln, und die normale Produktion von Blutzellen aufzunehmen.

Warum braucht es BSZ -Spender?

Anfänglich (vor über 20 Jahren) erfolgten die BSZ-Transplantationen ausschließlich unter kompatiblen, HLA-gleichen Geschwistern.

Allerdings hat die Feststellung, dass 70% der von tödlichen Blutkrankheiten betroffenen Patienten nicht in den Genuss dieser äußerst wirksamen Therapie kommen konnten (in Italien verfügen jedes Jahr zirka 1000 Patienten, die für eine Transplantation in Frage kommen würden, nicht über einen Spender innerhalb der Verwandtschaft), die Hämatologen dazu angespornt, den Spender außerhalb der Familie zu suchen.

Die befriedigenden Ergebnisse, welche durch den Rückgriff auf nicht blutsverwandte Spender erzielt wurden, haben, trotz der extremen Schwierigkeit bei der Suche von Personen mit ähnlichen genetischen Merkmalen dazu geführt, die Erstellung von nationalen Registern von potentiellen Knochenmarkspendern zu fördern.

Diese Einrichtungen stellen regelrechte Datenbanken dar, welche, untereinander in einem internationalen Netz verbunden, einem einzelnen Patienten eine extrem große Anzahl von möglichen Spendern zugänglich machen. Diese Strategie ist notwendig, um die Wahrscheinlichkeit des Auffindens eines kompatiblen Spenders zu erhöhen, welche aufgrund der hohen Anzahl der möglichen Kombinationen des HLA-Systems (Polymorphismus), im Verhältnis zur Häufigkeit der berücksichtigten Merkmale (Phänotyp), zwischen 1 auf 1000 bis 1 auf 100.000 schwankt.

Auch in Italien wurde im Jahre 1989 auf Druck seitens verschiedener, in diesem Bereich interessierter Wissenschaftlichen Gesellschaften (Società Italiana di Ematologia, Gruppo Italiano Trapianti di Midollo Osseo, Associazione Italiana di Immunogenetica e Biologia dei Trapianti, Associazione Italiana Emato-Oncologia Pediatrica, Società Italiana di Immunoematologia e Trasfusione del Sangue) ein Programm mit der Bezeichnung „**Donazione di Midollo Osseo**“ in die Wege geleitet. Daraufhin wurde das nationale italienische Register der Knochenmarkspender, welches international als IBMDR (Italian Bone Marrow Donor Registry) bekannt ist, mit Sitz in Genua beim Labor für Hystokompatibilität des „Ospedale Galliera“ eingerichtet. Die Tätigkeit desselben wurde institutionell mit dem Gesetz Nr. 52 vom März 2001 anerkannt.

Das Register verfolgt den Zweck, für jene hämatologischen Patienten, welche in Erwartung einer Transplantation sind, aber über keinen idealen Spender (HLA-identische Geschwister) verfügen, einen Freiwilligen außerhalb der Familiengemeinschaft zu finden, dessen immungenetischen Merkmale eine mit hoher Wahrscheinlichkeit erfolgreiche Therapie ermöglicht.

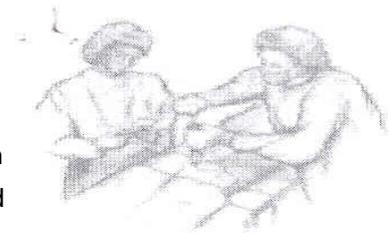
Was ist die Gewebeverträglichkeit

Jeder von uns besitzt einen Bestand an Genen, welche von den Eltern vererbt wurden, die uns, wie die Fingerabdrücke, in eindeutiger Art und Weise charakterisieren. Einige von diesen kontrollieren die Merkmale (Antigene), welche auf der Oberfläche aller Zellen unseres Körpers vorhanden sind.

Dank dieser Antigene, welche für jede einzelne Person charakteristisch sind, erkennt das Immunsystem die eigenen normalen Zellen und reagiert gegenüber den fremden Zellen oder gar gegen die eigenen, falls diese eine Änderung aufweisen.

Beim Menschen wird die Gruppe der Gene, welche die „Erkennung“ der verschiedenen Gewebe des Körpers kontrolliert, als HLA-System (Human Leucocyte Antigens) bezeichnet. Diese genetischen Merkmale können sowohl direkt, mittels Untersuchung der DNA mit Techniken der Molekularbiologie, als auch indirekt bestimmt werden, indem mittels serologischer Techniken deren Antigene erforscht werden. Diese Tests (allgemein als Gewebetypisierung oder HLA-Typisierung bezeichnet) werden zusammen mit anderen als „funktionell“ bezeichneten Tests, im Falle einer Transplantation verwendet, um die Verträglichkeit zwischen Spender und Empfänger zu bestimmen. Nur unter Geschwistern gibt es eine gute Wahrscheinlichkeit (25%) die selben HLA-Determinanten zu finden, während dies zwischen nicht verwandten Personen äußerst selten ist.

Wie erfolgt die Entnahme von Knochenmarkstammzellen beim Spender



Die Knochenmarkstammzellen werden beim nicht verwandten Spender mittels wiederholten Beckenkammpunktionen (Hinter- und Seitenknochen des Beckens) entnommen.

Da es sich um Knochenpunktionen handelt, ist es erforderlich, dass die Entnahme unter Betäubung erfolgt, da sie sonst mit Schmerzen verbunden wäre.

Im allgemeinen erfolgt die Entnahme unter Vollnarkose, aber es kann auch eine epidurale Anästhesie mittels Lumbalpunktion durchgeführt werden.

Die Vollnarkose stellt jedenfalls die erste Wahl bei der Narkose dar. Die Entnahme ist für den Spender mit keinerlei Schäden oder Beeinträchtigungen verbunden, wie die Erfahrung bei mehr als 150.000 in der Welt durchgeführten Entnahmen von Knochenmarkblut zeigt.

Es bestehen auf jeden Fall minimale Risiken (siehe Anlage H), welche mit dem Verfahren selbst in Verbindung stehen und folgendermaßen aufgeteilt werden können:

- Anästhesierisiko (verbunden mit der Art der durchgeführten Anästhesie selbst oder mit dem verabreichten Betäubungsmittel);
- Infektionsrisiko (die Entnahmestellen des Knochenmarkblutes oder jene der Infusion sind einem Infektionsrisiko ausgesetzt);
- Verletzungsrisiko (während des Sammelns des Knochenmarkblutes ist es möglich Gewebeschäden zu verursachen, welche, zum Beispiel Ischialgie hervorrufen können).

Um den möglichen Komplikationen, die sich daraus ergeben, entgegenzutreten, ist es daher erforderlich, dass der Spender keine schwerwiegenden Veränderungen des Herz-Kreislauf-Systems sowie der Nieren aufweist.

Die Spende ist anonym, freiwillig und wird nicht vergütet

Die Entnahme dauert in der Regel weniger als eine Stunde. Nach Verlassen des Operationssaales wird der Spender für einen Zeitraum von 48 Stunden stationär aufgenommen. Beim Erwachen aus der Narkose und während der nachfolgenden Tage wird der Spender einen Schmerz verspüren, der sich in der Regel auf die Entnahmestellen beschränkt. Nach höchstens drei Tagen sind die Schmerzen praktisch verschwunden. Die Menge des entnommenen Knochenmarkblutes ändert sich im Verhältnis zum Körpervolumen des Empfängers/Spender, liegt aber in der Regel zwischen 700 und 1000 ml. Der Körper verspürt aufgrund des Fehlens des entnommenen Knochenmarkblutes aber trotzdem keinerlei Symptome und das entnommene Knochenmark bildet sich innerhalb von 7 bis 10 Tagen spontan nach; es ist auf jeden Fall zweckmäßig, dass sich der Spender eine Woche vor dem für die Entnahme festgelegten Termin einer Eigenblutspende im Umfang einer oder mehrerer Bluteinheiten (Beutel) unterzieht, welche ihm im Operationssaal wieder rücktransfundiert werden, um das Volumen des zirkulierenden Blutes auszugleichen. In der Regel ist keinerlei Einnahme von Medikamenten, weder vor noch nach der Spende, erforderlich, mit Ausnahme der Narkose und der post-operativen farmakologischen Therapie.

Aufgrund des oben dargelegten Sachverhalts erscheint es vernünftig einzuplanen, dass ein Spender für einen Zeitraum von nicht mehr als einer Woche von der Arbeit fernbleibt.

Wie erfolgt die Entnahme von peripheren Blutstammzellen (PBSC)

Da das periphere Blut in der Regel keine ausreichende Anzahl von Blutstammzellen für eine Transplantation enthält, ist es erforderlich, dass vor der Entnahme deren Anzahl erhöht wird.

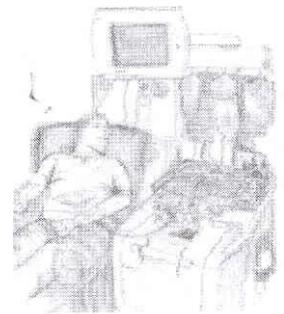
Zu diesem Zweck wird ein als G-CSF (Growth-Colony Stimulating Factor – das Zellwachstum stimulierender Faktor) Wachstumsfaktor verabreicht, welcher normalerweise vom Körper erzeugt wird.

Seit einigen Jahren ist dieser Wachstumsfaktor als Arzneimittelformel auch im Handel verfügbar, wobei dieser die Eigenschaft aufweist, das Wachstum der Zellen im Knochenmark zu beschleunigen und den Durchfluss des peripheren Blutes zu erleichtern. Die ersten Versuche mit dem G-CSF wurden 1988 gemacht: es sind nunmehr beinahe 20 Jahre vergangen und es wurden zahlreiche Studien durchgeführt, welche die Nebenwirkungen bei der Einnahme des Medikaments untersucht haben.

Aufgrund der Stimulation, welche der Wachstumsfaktor im Knochenmark hervorruft, können Beschwerden leichten oder mäßigen Ausmaßes auftreten, welche mit handelsüblichen Schmerzmitteln gut in Griff gehalten werden können.

Die am häufigsten auftretenden Beschwerden sind: leichtes oder mäßiges Fieber (auch 38°C), Kopfschmerzen, Gliederschmerzen verschiedenen Ausmaßes (vor allem im Beckenbereich, im Rücken und an den Gliedmassen), Ermüdungserscheinungen und manchmal Appetitverlust. Diese Beschwerden verschwinden nach der Unterbrechung der Behandlung rasch und hinterlassen keine Folgeerscheinungen.

Das mit der Mobilisierung der PBSC und dem Sammeln derselben verbundene Sterblichkeitsrisiko (cerebro-vaskuläre Probleme, Milzrisse und Herzischämie) ist bei gesunden Personen, welche sich nicht im fortgeschrittenen Alter befinden, sehr gering, auch wenn dieses nicht gleich null beträgt. Bis heute gibt es keine eindeutigen Anzeichen dafür, dass dieses Risiko höher ist als jenes betreffend das Sammeln der Knochenmarkstammzellen.



Im Jahre 2006 wurden zwei Studien veröffentlicht, welche ein erhöhtes Risiko für die Vermehrung von Leukämiezellen, ausgelöst vom G-CSF, angeben. Der Zusammenhang ist auf die genetischen Charakteristiken des Spenders zurückzuführen. Diese aufgezeigten Fälle standen nämlich im Zusammenhang mit der Einnahme des Medikaments bei verwandten Spendern, welche eine genetische Veranlagung für onkohämatologische Erkrankungen aufwiesen.

Dagegen zeigt eine Studie vom März 2007, wobei bei über 23.000 verwandten Spendern eine Mobilisierung mittels G-CSF durchgeführt wurde, keine Anzeichen gegenüber dieser Krankheit, die nicht der Norm entsprechen würde. Aufgrund dieser heute zur Verfügung stehenden Daten gibt es keine Hinweise, dass die Einnahme dieses Medikaments bei Gesunden das Risiko erhöht eine solche Krankheit zu entwickeln.

In sehr seltenen Fällen kommt es zu:

- Schwellungen am Rumpf und/oder im Gesicht oder an den Beinen, die auch mit einem erhöhten Drang zur Blasenentleerung, Atemnot und Müdigkeit einhergehen können;
- Fieber, Bauchschmerzen, Rückenschmerzen und Unwohlsein.

In diesen Fällen ist es äußerst wichtig, dass sich der Spender sofort mit dem Arzt, der ihm die Wachstumsfaktoren verschrieben/verabreicht hat, in Verbindung setzt.

Dieser gibt ihm alle notwendigen Informationen zum weiteren Vorgehen. Die Verabreichung von G-CSF ist überdies unerlässlich, um die Stammzellen aus dem peripheren Blut anstatt aus dem Knochenmark gewinnen zu können. Bei einer gesunden Person wird die Wirkung dieser Arzneimittel nach 4 – 5 Tagen der Behandlung sichtbar: dies ist der Zeitpunkt, welcher für die Sammlung vorgesehen ist.

Es handelt sich dabei um Verfahren, welche in der Regel sehr gut verträglich sind und keinerlei Art von Betäubung bedürfen.

Für die verwendeten modernen Zellseparatoren sind rigoros sterile Kreisläufe und Materialien für den Einweggebrauch vorgesehen. Es können 2 venöse Zugänge (an den beiden Armen) erforderlich sein: das Blut wird von einem Arm entnommen und kommt über den Kreislauf in eine Zentrifuge, wo der gewünschte Zellbestandteil isoliert und in einem eigenen Beutel gesammelt wird, während das restliche Blut durch den anderen Arm wieder transfundiert wird. Im Falle eines einzigen vaskulären Zugangs, erfolgen die Phasen der Entnahme und die Transfusion abwechslungsweise am gleichen Arm.

Während des gesamten Verfahrens, welches zirka 3 – 4 Stunden dauert, darf das in den Zellseparator einströmende Blut nicht gerinnen und daher wird dieses ständig mit einer gerinnungshemmenden, konservierenden Lösung (ACD, d.h. Zitronensäure, Natriumzitrat, Traubenzucker) gemischt. Das Vorhandensein von Zitronensäure in der Lösung kann zu einer Hypokalzämie mit eventuellem Auftreten von Kribbeln: perioral, in der Nase und in den Fingern führen; es handelt sich um leichte Symptome, welche mit der endovenösen Verabreichung von Präparaten, welche Kalzium enthalten, rasch verschwinden.

Um die gewünschte Menge an zirkulierenden Blutstammzellen zu sammeln, können 1 bis 2 Verfahren erforderlich sein, welche an aufeinanderfolgenden Tagen durchgeführt werden.

Vom Spender geforderter Einsatz

Nachfolgende Tabelle fasst den vom Spender geforderten Einsatz zusammen und stellt einen Vergleich zwischen den beiden Arten des Sammelns der BSZ dar.

Vom Spender geforderter Einsatz	Spende von Knochenmarkblut	Spende von Peripherem Blut
Informationsgespräch	√	√
Laborproben	√	√
Eigenblutspende von peripherem Blut	√	
2 Tage stationären Krankenhaus-Aufenthaltes	√	
Vollnarkose	√	
Schmerzen nach der Spende	√	
Injektion von G-CSF am 1. Tag		√
Injektion von G-CSF am 2. Tag		√
Injektion von G-CSF am 3. Tag		√
Injektion von G-CSF am 4. Tag		√
Mögliche Nebenwirkungen vor dem Sammeln		√
Für 1-2 Tage die Apherese-Einheit mit eigenen Mitteln erreichen		√
Tage der Wiedergenesung nach der Spende	In der Regel 10 - 15	In der Regel 1-2

Was wird verlangt und womit ist die Eintragung in ein BSZ-Spenderegister verbunden

Der Spender muss zum Zeitpunkt der Eintragung volljährig und ein Alter unter 36 Jahren haben. Das Geschlecht ist gleichgültig.

Es ist zweckmäßig, dass der Spender gesund ist und an keinen schwerwiegenden chronischen Erkrankungen an den wichtigsten Organen oder Körpersystemen leidet.

Er muss alle jene Voraussetzungen erfüllen, welche im italienischen Transfusionsgesetz (Gesetz vom 2. November 2015, Gesetz Nr. 219, vom 21. Oktober 2005 „Neuregelung der Transfusionstätigkeit und der Herstellung von Blutderivaten auf nationaler Ebene“) und in den ergänzenden Gesetzesdekreten (Gesetzesdekrete 191/2007 und 16/2010) für die Spende von Blut und Blutderivaten festgelegt sind (siehe Anlage G)

Zum Beispiel ist das Vorhandensein des Oberflächenantigens der Hepatitis B im Blut (HbsAg) oder von Anti-HIV-Antikörpern (Indikator einer Virusinfektion, welche für das Auftreten von AIDS verantwortlich ist) stellt eine absolute Kontraindikation für die Spende von BSZ dar.

Es erscheint vernünftig, dass die Untersuchungen betreffend diese Infektionen unmittelbar vor einer eventuellen Entnahme von BSZ erfolgen, da sich die Person im Laufe des Lebens infizieren könnte. Sollte sie Kenntnis hinsichtlich einer solchen Situation besitzen, so kommt sie auf keinen Fall als Spender in Frage.

Die Spende ist anonym, freiwillig und wird nicht vergütet

Falls die als Spender in Frage kommende Person alle Voraussetzungen für die Anwerbung erfüllt, wird sie einer Typisierung für die HLA-Antigene unterzogen. Diese Untersuchung, bei der nur eine kleine Menge Blut (zirka 10 ml, auch in nicht nüchternem Zustand abgenommen) oder ein anderes Probenmaterial (Speichel, Abstrich der Mundschleimhaut – buccal swab) abgenommen wird, ist ziemlich kompliziert und wird nur in einigen spezialisierten Labors durchgeführt.

Die genetischen Daten des neuen Spenders werden in einem elektronischem Archiv gespeichert an das gesamtstaatliche Knochenmark-Register übermittelt, und über dieses an das internationale Knochenmarkregister weitergeleitet. Sollte in der Folge eine Kompatibilität mit einem beliebigen, auf der Warteliste stehenden italienischen oder ausländischen Patienten, bestehen, wird der Spender aufgefordert, sich weiteren Blutentnahmen zu unterziehen, welche für eingehendere genetische Nachforschungen erforderlich sind.

Es ist möglich, dass während der darauffolgenden Phasen der Untersuchungen („der zweiten und dritten Ebene“), die Kompatibilität mit dem Patienten nicht gegeben ist, und der Spender daher die zum Zeitpunkt der Einschreibung verfolgte Absicht nicht verwirklicht sieht: die eigenen BSZ zu spenden um ein Leben zu retten.

Macht nichts! Seine genetischen Daten (vollständiger und vertiefter) gehen nicht verloren. Mit der Zeit kann sich eine Kompatibilität mit einem anderen Patienten ergeben.

Jederzeit kann der Spender die Befunde der durchgeführten Analysen während der Suche/Spende anfordern und hat das Recht, sein Einverständnis zurückzuziehen; ansonsten bleibt er bis zur Erreichung des 55. Lebensjahres im Register eingetragen.

Wie wird man Knochenmarkspender?

Es genügt, sich an eine der vielen Krankenhausstrukturen zu wenden, welche sich am gesamtstaatlichen Programm „Knochenmarkspende“ beteiligen, das unter folgender Adresse aufgeführt ist

[https://ibmdr.galliera.it/ibmdr/Rete/Poli di reclutamento e Centri Donatori](https://ibmdr.galliera.it/ibmdr/Rete/Poli%20di%20reclutamento%20e%20Centri%20Donatori)

oder füllen Sie den Online-Fragebogen aus, den Sie unter der folgenden Adresse finden:

[https://ibmdr.galliera.it/ibmdr/news eventi/diventa-donatore](https://ibmdr.galliera.it/ibmdr/news%20eventi/diventa-donatore)

um eine Einverständniserklärung nach erhaltener Information zu unterschreiben und sich einer HLA-Typisierung zu unterziehen. Um weitere Erläuterungen zu erhalten, kann man sich an folgende Einrichtungen wenden:

Südtiroler Sanitätsbetrieb

<u>Gesundheitsbezirk Bozen</u> Betrieblicher Dienst für Immunhämatologie und Bluttransfusion	Tel. 0471/908290	Dr. Cinzia Vecchiato
<u>Gesundheitsbezirk Brixen</u> Dienst für Transfusionsmedizin	Tel. 0472/813222	Dr. Christina Troi
<u>Krankenhaus Sterzing</u> – Blutsammelstelle	Tel. 0472/774571	Dr. Peter Bacca
<u>Gesundheitsbezirk Bruneck</u> Dienst für Transfusionsmedizin	Tel. 0474/581388	Dr. Peter Santer
<u>Krankenhaus Innichen</u> – Blutsammelstelle	Tel. 0474/917100	Dr. Gottfried Kühebacher
<u>Gesundheitsbezirk Meran</u> Dienst für Transfusionsmedizin	Tel. 0473/263088	Dr. Rudolf Hueber
<u>Krankenhaus Schlanders</u> – Blutsammelstelle	Tel. 0473/735965	Dr. Karl Egger

Übersetzung auf Deutsch vom PR BZ03 dem Original entsprechend / Traduzione in tedesco a cura del PR BZ03 in conformità all'originale