



kinderblutkrankheiten.de

Informationsportal zu Blut- und Gerinnungserkrankungen bei Kindern und Jugendlichen

www.kinderblutkrankheiten.de

Hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT)

Copyright © 2023 www.kinderblutkrankheiten.de

Autor: Dr. med. habil. Gesche Tallen, Dr. med. Jörn-Sven Kühl, Julia Dobke, Dr. med. Andrea Jarisch,
erstellt am 12.12.2016

Redaktion: Julia Dobke, Freigabe: Dr. med. Jörn-Sven Kühl, PD Dr. med. Sebastian Voigt, Dr. med.
Andrea Jarisch, Zuletzt bearbeitet: 02.08.2023

Mit Unterstützung von



An der





Inhaltsverzeichnis

1. Wann ist eine Stammzelltransplantation angezeigt?	6
1.1. Behandlung der Grunderkrankung	6
1.2. Indikationsstellung	7
1.3. Zeitpunkt für eine Stammzelltransplantation	8
2. Welche Arten der Stammzelltransplantation gibt es?	9
2.1. Allogene Blutstammzelltransplantation	9
2.1.1. Sonderform: Syngene Blutstammzelltransplantation:	12
3. Wie werden Stammzellen gewonnen?	13
3.1. Stammzellgewinnung aus dem Knochenmark	13
3.2. Stammzellgewinnung aus dem peripheren Blut	15
3.3. Stammzellgewinnung aus der Nabelschnur	16
4. Was beinhaltet die Vorbereitung auf eine Stammzell-Transplantation?	18
4.1. Wartezeit	18
4.2. Spendersuche -Spendertypen	19
4.3. Voruntersuchungen	21
4.4. Anlegen eines Zentralen Venenkatheters	22
5. Wie läuft die Stammzelltransplantation ab?	24
5.1. Konditionierungsphase/Hochdosisphase	24
5.2. Transfusion der Stammzellen (Tag 0)	26
5.3. Aplasiaphase (Tag 0 bis ca.Tag +21)	27
5.4. Regenerationsphase – Engraftment (ca. Tag +10 bis Tag +28)	29
5.5. Ambulanzphase	29
6. Welche Komplikationen gibt es und wie werden sie behandelt?	32
6.1. Infektionen	32
6.1.1. Mögliche Infektionsursachen im Überblick	32
6.1.2. Infektionen in der Frühphase nach Stammzelltransplantation (etwa bis Tag +30)	33
6.1.2.1. Häufige Krankheitserreger	33
6.1.3. Vorbeugende Maßnahmen	34
6.1.3.1. Behandlung von Infektionen	34
6.1.4. Später auftretende Infektionen	35
6.2. Spender-gegen-Empfänger-Reaktion (GvHD)	36
6.2.1. Akute Spender-gegen-Empfänger-Reaktion (aGvHD)	36
6.2.2. Symptome	37
6.2.3. Häufigkeit und Schweregrad	37
6.2.4. Chronische Spender-gegen-Empfänger-Reaktion (cGvHD)	37
6.2.4.1. Symptome	38
6.2.4.2. Häufigkeit und Schweregrad	38
6.2.5. Vorbeugung und Behandlung der Spender-gegen-Empfänger-Reaktion	39
6.2.5.1. Entfernung der T-Lymphozyten	39
6.2.5.2. Cyclosporin A	39



6.2.5.3. Glukokortikoide und Methotrexat	40
6.2.5.4. Extrakorporale Photopherese (ECP)	40
6.2.6. Dauer der Behandlung	41
6.3. Nicht-Anwachsen der Stammzellen oder Transplantatabstoßung	41
6.3.1. Risikofaktoren	41
6.3.2. Symptome	41
6.3.3. Möglichkeiten der Vorbeugung und Behandlung	42
6.4. Lebervenenverschlusskrankheit (VOD)	42
6.5. Gemischter Chimärismus / Wiederauftreten der Grundkrankheit	43
7. Spätfolgen der Stammzelltransplantation	44
7.1. Fruchtbarkeitserhaltende (fertilitätserhaltende) Maßnahmen	45
8. Überblick über das Blutbildende System	46
8.1. Stammzellen	46
8.2. Differenzierung	47
8.3. Rote Blutkörperchen (Erythrozyten)	49
8.3.1. Blutgruppenmerkmale	49
8.3.2. Blutgruppenwechsel	50
8.4. Blutplättchen (Thrombozyten)	50
8.5. Weiße Blutkörperchen (Leukozyten)	51
8.5.1. Granulozyten	51
8.5.2. Monozyten	51
8.5.3. Lymphozyten	52
8.5.4. T-Helferzellen, T-Killerzellen und T-Suppressorzellen	52
8.6. HLA-Merkmale	53
8.7. CD34-Antigen und Stammzellzählung	53
Literaturverzeichnis	55
Glossar	56

Hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT)

Seit der ersten erfolgreichen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSZT) im Jahre 1972 hat diese Therapieform bei der Behandlung zahlreicher Krebserkrankungen, schwerer Erkrankungen des Blut- oder *Immunsystems* sowie mancher seltenen Erbkrankheiten, die mit anderen Behandlungsmethoden nicht heilbar sind, stark an Bedeutung gewonnen.

Bei einer Stammzelltransplantation (SZT) werden blutbildende Vorläuferzellen, so genannte *Blutstammzellen* oder hämatopoetische Stammzellen übertragen. Sie entstehen im *Knochenmark*, dem weichen, schwammartigen Gewebe im Inneren vieler Knochen. Dort reifen sie zu den verschiedenen Blutzellreihen heran, also beispielsweise zu weißen Blutzellen (*Leukozyten*), roten Blutzellen (*Erythrozyten*) und Blutplättchen (*Thrombozyten*). Anschließend werden diese in die Blutbahn ausgeschwemmt.

Lange Zeit wurden Blutstammzellen für eine *Stammzelltransplantation* ausschließlich aus dem Knochenmark entnommen. Die Entnahme erfolgt dabei in *Vollnarkose* durch wiederholte *Punktionen* am Beckenkamm (so genannte *Knochenmarkpunktion*).

Alternativ dazu können durch eine Vorbehandlung mit bestimmten Wachstumsfaktoren Stammzellen aus dem Blutkreislauf durch eine spezielle Blutwäsche (*Leukapherese*) gewonnen werden. Dieses Verfahren erfordert keine Narkose, aber gute Blutgefäße und oft auch eine große Venenkanüle. In seltenen Fällen transplantiert man auch Stammzellen aus dem Nabelschnurblut.

Gut zu wissen: Während oft nur von "Knochenmarktransplantation" gesprochen wird, gibt es auch die so genannte periphere Blutstammzelltransplantation (PBSCT) sowie die Nabelschnurbluttransplantation (CBT). Aus diesem Grund spricht man heute korrekterweise zusammenfassend von Blutstammzelltransplantation oder hämatopoetischer Stammzelltransplantation, kurz HSZT oder SZT genannt (mit der englischen Abkürzung "HSCT"). Hämatopoetisch bedeutet „blutbildend“.

In diesem Text erhalten Sie im Folgenden einen möglichst breiten Überblick über das Thema "hämatopoetische Stammzelltransplantation", damit Sie eine Vorstellung von dieser Therapieform bekommen und sich auf ein künftiges Gespräch mit dem Transplantationsteam Ihres Kindes vorbereiten können.

Da in den Arztgesprächen häufig Fachausdrücke fallen, werden diese entweder **direkt im Text oder im Glossar des Informationsportals erklärt**.

Diese Informationen ersetzen nicht das ausführliche Gespräch mit den behandelnden Ärzten vor Ort. Auf die individuellen Besonderheiten Ihres Kindes und seiner Erkrankung sollte im persönlichen



Arztgespräch ebenso eingegangen werden wie auf eventuell in "Ihrer" Klinik abweichende Praktiken, die sich dort als besonders vorteilhaft erwiesen haben.

1. Wann ist eine Stammzelltransplantation angezeigt?

Es gibt zwei unterschiedliche Gründe (Indikationen), eine Blutstammzelltransplantation (= hämatopoetische Stammzelltransplantation, HSZT, SZT) durchzuführen: Zum einen kann man krankes oder inaktives Knochenmark durch gesundes ersetzen, also eine „Organtransplantation“ im eigentlichen Sinne durchführen. Zum anderen kann Knochenmark ersetzt werden, das infolge einer Behandlung wie der Chemo- oder Strahlentherapie zerstört wurde. Bei Kindern und Jugendlichen, die an einer gutartigen Erkrankung des Blutes leiden, kann nur der Ersatz des eigenen Knochenmarks zu einer Heilung von der Grunderkrankung führen.

Da eine Blutstammzelltransplantation trotz der großen Fortschritte, die in den vergangenen Jahren erzielt wurden, noch immer mit erheblichen Risiken und Spätfolgen verbunden ist, werden die behandelnden Ärzte und das Transplantationsteam sich nur unter ganz bestimmten Voraussetzungen für diesen Behandlungsweg entscheiden: Bei nicht unmittelbar tödlichen Krankheiten (zum Beispiel bei nicht-bösartigen angeborenen oder erworbenen Blutkrankheiten) kann eine Stammzelltransplantation in Frage kommen, wenn ohne diese Behandlung die Erkrankung zu zunehmend schweren Leiden mit lebensbedrohlichen Folgen führt.

Eine Stammzelltransplantation stellt für die Kinder und ihre Angehörigen einen schweren Weg dar. Die Therapie kann jedoch eine Chance sein, von der lebensbedrohlichen Krankheit geheilt zu werden und ein neues Leben ohne Krankheit zu beginnen.

1.1. Behandlung der Grunderkrankung

Blutkrankheiten bei Kindern und Jugendlichen bilden eine große Gruppe verschiedener Krankheitsbilder. Blutkrankheiten sind angeborene oder erworbene Störungen, die die Bildung der Blutzellen (Hämatopoese), der Gerinnungsfaktoren oder der Immunzellen betreffen.

Bei den gutartigen Krankheitsbildern sind manche Blutzellen krankhaft verändert und funktionieren nicht richtig, jedoch neigen sie nur selten zu einer unkontrollierten Vermehrung. Außerdem können bei einigen seltenen Stoffwechselerkrankungen, die auf einem *Enzymdefekt* beruhen, gesunde Zellen aus dem Knochenmark das fehlende Enzym bereitstellen.

In solchen Fällen muss man Stammzellen eines anderen gesunden Menschen (verwandter oder unverwandter Spender) transplantieren (sogenannte *allogene*). Die Blutstammzelltransplantation dient dabei der Behandlung der Grunderkrankung, denn die fremden Blutstammzellen sollen die eigenen "kranken" oder fehlenden ersetzen. Man kann dies mit einer Organtransplantation wie der Nieren- oder Lebertransplantation vergleichen.

Eine Erkrankung der Blutzellen beziehungsweise des blutbildenden Systems im *Knochenmark*, wie sie hier beschrieben ist, liegt zum Beispiel bei vielen angeborenen und erworbenen, nicht bösartigen Blutkrankheiten (wie *Sichelzellkrankheit*, *Beta-Thalassämie*, schwere *aplastische Anämie*, SAA) und Störungen des Immun- oder Gerinnungssystems vor. Seltene

Stoffwechselstörungen, die rechtzeitig erkannt auch durch eine allogene SZT behandelbar ist, sind zum Beispiele Mukopolysaccharidosen oder die Adrenoleukodystrophie.

1.2. Indikationsstellung

Bevor eine *hämatopoetische Stammzelltransplantation* (HSZT) durchgeführt wird, muss erstens geklärt sein, ob sie überhaupt angezeigt (indiziert) ist und zweitens, welche Form der Stammzelltransplantation bei dem betroffenen Patienten in Frage kommt (*HLA-identisch* oder auch nicht *HLA-identisch*).

Für den Erfolg der Stammzelltransplantation spielt der Allgemeinzustand des Patienten vor der Stammzelltransplantation (SZT) eine wichtige Rolle. Kinder und Jugendliche, die bereits mit vorgeschädigten Organen, zum Beispiel durch eine hohe Eisenlast bei Thalassämien, in die Transplantation gehen, haben ein größeres Risiko, Komplikationen während und nach der Transplantation zu entwickeln.

Deswegen ist es bei einigen Patienten sinnvoll, eine HSZT möglichst früh (nach dem Erreichen des 2. Lebensjahres) zu planen, bzw. bei älteren Patienten zum Beispiel eine schonendere Konditionierungstherapie auszuwählen.

Fortschritte, die sowohl die herkömmlichen Behandlungsmöglichkeiten als auch die Transplantationsmedizin betreffen, werden diese schwierigen Fragestellungen stetig beeinflussen. Da eine Stammzelltransplantation sehr aufwändig ist und außerdem mit Komplikationen verbunden sein kann, wird in der Regel gefordert, dass das zu erwartende Ergebnis der Transplantation in irgendeiner Form besser ist als das der wirksamsten herkömmlichen Therapie.

Ob letztlich tatsächlich eine Stammzelltransplantation durchgeführt wird, hängt von verschiedenen Faktoren ab, unter anderem von der Verfügbarkeit eines passenden Spenders und dem Allgemeinzustand des Patienten. Die behandelnden Ärzte berücksichtigen diese und weitere Bedingungen bei Ihrer Entscheidung. Selbstverständlich müssen auch der Patient und/oder seine Angehörigen mit der Behandlung einverstanden sein.

Die Entscheidung für oder gegen eine Stammzelltransplantation ist für Patienten mit nicht-malignen Erkrankungen wie zum Beispiel einer *Beta-Thalassämie* im Gegensatz zu Patienten mit bösartigen Erkrankungen, wie beispielsweise einer *Leukämie*, deutlich schwieriger zu fällen. Das Beratungsgespräch sollte mit einem in den Bereichen Hämoglobinopathien, Immundefekt, Stoffwechselerkrankung und Stammzelltransplantation erfahrenen Arzt nach den geltenden Empfehlungen von Fachgesellschaften und Experten geführt werden. Zentrales Thema in diesen Gesprächen ist immer wieder die Risikoabwägung von Reduktion oder Verhinderung von Symptomen der Grunderkrankung sowie einer verbesserten Lebensqualität gegenüber dem Risiko, an einer Stammzelltransplantation zu versterben oder eventuellen Langzeitschäden durch die Transplantation davonzutragen.

Gut zu wissen: Die Transplantationseinrichtung überprüft grundsätzlich vor der Durchführung einer Stammzelltransplantation noch ein weiteres Mal, ob für diese Behandlung tatsächlich eine *Indikation* besteht. Sie koordiniert außerdem die vorausgehenden Untersuchungen sowie die vorbereitende Behandlung (Konditionierung), die Stammzellentnahme und die Transplantationsnachsorge.

1.3. Zeitpunkt für eine Stammzelltransplantation

Bei allen nicht-bösartigen (malignen) Erkrankungen sollte eine Stammzelltransplantation durchgeführt werden, bevor die Organe durch die Grunderkrankung nachhaltig geschädigt werden und sich damit die transplantationsbedingten Nebenwirkungen erhöhen. Jedoch sind der Verlauf mancher nicht-bösartigen Erkrankung, das Ausmaß der Komplikationen, die durch die Grunderkrankung bedingt sind, und der Zeitpunkt einer Verschlechterung sehr unterschiedlich und meist nicht vorhersehbar.

Viele Hämatologen und Stammzelltransplanteure vertreten die Ansicht, dass diese Komplikationen vermieden und dass eine Stammzelltransplantation vor dem Auftreten schwerwiegender Komplikationen durchgeführt werden sollte. Gestützt wird diese Ansicht durch Untersuchungen, die bei vielen nicht-malignen Erkrankungen gut belegen, dass bei Kleinkindern die Sterblichkeit und Nebenwirkungsrate durch eine Stammzelltransplantation deutlich geringer sind als bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen. Der richtige Zeitpunkt für eine Stammzelltransplantation sollte individuell bei jedem Patienten nach Beachtung unterschiedlicher Faktoren zusammen mit den behandelten ÄrztInnen festgelegt werden.

2. Welche Arten der Stammzelltransplantation gibt es?

Ist nach eingehender Prüfung der Gesamtsituation eine *hämatopoetische Stammzelltransplantation* (HSZT) angezeigt, muss im nächsten Schritt die Form ausgewählt werden, die für Ihr Kind hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit am besten geeignet ist. Dabei spielt auch eine Rolle, ob ein geeigneter Stammzellspender zur Verfügung steht.

Grundsätzlich unterscheidet man nach Art des Spenders zwei Formen der HSZT:

- die *autologe Stammzelltransplantation*
- die *allogene Stammzelltransplantation*

Bei der autologen Stammzelltransplantation bekommt der Patient eigene *Blutstammzellen* übertragen, die ihm zuvor entnommen wurden.

Für Kinder und Jugendliche mit einer gutartigen Erkrankung des blutbildenden Systems kommt eine autologe Stammzelltransplantation zur Heilung der Grunderkrankung nicht in Frage. In einigen Kliniken werden aber vor der Durchführung einer allogenen Stammzelltransplantation Stammzellen des Patienten entnommen und eingefroren, um für den Fall, dass das neue *Knochenmark* nicht anwächst oder abgestoßen wird, eine Knochenmarkreserve des Empfängers zur Verfügung zu haben.

Hinweis zu Nabelschnurblut-Stammzellen: Der Einsatz eigener (autologer) Stammzellen aus Nabelschnurblut, die bei der Geburt gesammelt werden können, spielt zum heutigen Zeitpunkt in der Transplantationsmedizin keine nennenswerte Rolle. Nach bisherigem Kenntnisstand eignen sich die eigenen Nabelschnurblut-Stammzellen nicht für die Therapie einer eventuellen späteren Krebserkrankung. Sie werden, entgegen vieler Versprechungen kommerzieller Nabelschnurbanken, in der Regel auch nicht benötigt, da es im Falle einer autologen Stammzelltransplantation meistens die erwähnten Alternativen (Blut oder Knochenmark als Stammzellquelle) gibt (siehe auch Kapitel zur Stammzellgewinnung).

Bei der allogenen Stammzelltransplantation erhält der Patient blutbildende Blutstammzellen von einer anderen Person. Eine besondere Form der allogenen Stammzelltransplantation ist die syngene Stammzelltransplantation, bei der der Patient Blutstammzellen eines eineiigen Zwillings erhält.

Die allogene Blutstammzelltransplantation wird im Folgenden ausführlicher erklärt.

2.1. Allogene Blutstammzelltransplantation

Bei der allogenen Blutstammzelltransplantation [allogene Stammzelltransplantation erhält der Patient *Blutstammzellen* von einem anderen Menschen ("allo-" ist eine griechische Silbe und bedeutet "anders" oder "fremd"). Es kann sich dabei um einen Verwandten, meist ein passendes Geschwisterkind, oder um einen freiwilligen, unverwandten Spender handeln (umgangssprachlich wird auch von Familienspender- beziehungsweise Fremdspender-Transplantation gesprochen) [[1]].

Entscheidend ist, dass der Spender mit dem Patienten bezüglich bestimmter Gewebemerkmale auf der Oberfläche der weißen Blutzellen, den so genannten *HLA*-Merkmalen (englische Abkürzung für: "human leukocyte antigens"), weitgehend übereinstimmt. Das ist wichtig:

- a. damit die Gefahr der Transplantatabstoßung (Empfänger-gegen-Transplantat-Reaktion oder Empfänger-gegen-Spender-Reaktion; englisch: "Host-versus-Graft"-Reaction, (HvG) nicht zu groß ist und
- b. damit die Abwehrreaktionen der gespendeten Blutstammzellen gegen den Organismus des Empfängers nicht zu stark ausfallen. Die letztere, lebensgefährliche Immunreaktion wird als *Spender-gegen-Empfänger-Reaktion* (englisch: "Graft-versus-Host-Disease", GvHD) bezeichnet.

Die *allogene Stammzelltransplantation* kommt vorzugsweise bei Krankheiten in Frage, bei denen das *Knochenmark* direkt von der Grunderkrankung betroffen ist oder bei denen die *Zellen*, die von Blutstammzellen gebildet werden (beispielsweise rote Blutkörperchen oder Abwehrzellen) nicht richtig funktionieren. In solchen Fällen können keine gesunden eigenen Stammzellen gewonnen und transplantiert werden.

Allogene Stammzelltransplantationen bei Kindern und Jugendlichen können bei folgenden Krankheiten durchgeführt werden:

- schweren angeborenen Erkrankungen des körpereigenen Abwehrsystems (so genannte *Immundefekte* wie *Schwerer kombinierter Immundefekt* (SCID), Non-SCID Immundefekte, *Wiskott-Aldrich-Syndrom*, Septische Agranulozytose oder schweren angeborenen Neutropenien.
- angeborenen oder erworbenen Erkrankungen der Blutbildung (zum Beispiel Schwere *aplastische Anämie* (SAA), *Fanconi-Anämie*, Transfusionsabhängige *Beta-Thalassämien*, *Sichelzellkrankheit*, Amegakaryozytäre Thrombopenie)
- angeborene Stoffwechselerkrankungen wie Leukodystrophien und Osteopetrose
- Makrophagenaktivierungssyndrome (HLH)

Eine Übersicht der diversen nicht-malignen Erkrankungen, die eine Indikation für eine allogene Stammzelltransplantation haben, können Sie Tabelle 1 entnehmen.



Tabelle 1: Übersicht nicht-maligner Erkrankungen, für die eine allogene Stammzelltransplantation eine zur Heilung führende Therapie bedeutet

Erkrankungsart	Name der Erkrankung
ANGEBORENE ERKRANKUNGEN	
Erkrankungen der Erythropoese (rote Blutzellen)	Transfusionsabhängige Thalassämien
	Sichelzellerkrankung
	kongenitale erythropoetische Porphyrie (M. Gunther)
	kongenitale Dyserythropoetische Anämie (Typ I und II)
Knochenmarksversagen-Syndrome	
Panzytopenien	Fanconi-Anämie
	Shwachman-Diamond-Syndrom
	Dyskeratosis congenita
Aplasie der roten Blutkörperchen	Diamond-Blackfan-Anämie
Neutropenie	Schwere angeborene Neutropenie
Thrombozytopenie	Congenitale Amegakaryozytische Thrombozytopenie
Makrophagenaktivierungssyndrome	
	Hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH)
	Criscelli-Syndrom
	Chediak-Higashi-Syndrom
Immundefekte	
Schwerer kombinierte Immundefekte (SCID)	SCID +/- B/- T-Zellen ADA defizienter SCID
Non-SCID Immundefekte	Omenn's-Syndrom
	Wiskott-Aldrich-Syndrom
	CD40-Liganden-Defizienz
	Leukozyten Adhäsions Defekt (LAD)
	Chronische granulomatöse Erkrankung (CDG)
	x-linked proliferative Erkrankungen
Stoffwechselerkrankungen	
	Hurler-Syndrom
	X-linked Adrenoleukodystropie (ALD)
	Metachromatische Leukodystrophie (MLD)
	Maligne infantile Osteopetrosis
ERWORBENE ERKRANKUNGEN	
	Schwere aplastische Anämie (SAA)
	Myelodysplastisches Syndrom Typ RC

Durch die Einführung des Neugeborenen Screenings für angeborene Immundefekte und für die Sichelzellerkrankung können diese Erkrankungen nun entdeckt werden, bevor die Kinder schwer erkranken. Auch ermöglicht die erhöhte Verfügbarkeit von *genetischen* Untersuchungen bei

Patienten mit unklaren Krankheitsbildern abseits der klassischen Immundefekte, diese genauer zu diagnostizieren und frühzeitig einer allogenen Stammzelltransplantation zuzuführen.

Für angeborene Erkrankungen mit "defekten" *Blutstammzellen* entspricht die allogene Stammzelltransplantation einer Art *Gentherapie*. Die direkte "genetische Korrektur" der eigenen kranken Stammzellen mittels Gentherapie hat in den letzten Jahren für zahlreiche Erkrankungen deutliche Fortschritte gemacht. Sie führte zur Zulassung eines Gentherapiepräparats für Patienten älter als 12 Jahre, die an einer Beta-Thalassämie erkrankt sind. Leider hat sich die Firma, die das Produkt entwickelt hat, im Jahr 2021 vom europäischen Markt zurückgezogen, sodass die Therapie aktuell nicht zur Verfügung steht.

Weiterhin steht eine Gentherapie für Patienten mit Adenosindesaminase-Mangel (ADA SCID), für die es keinen geeigneten Stammzellspender aus der Familie gibt, ist, zur Verfügung. Aktuell laufen diverse Zulassungsstudien für mehrere nicht-maligne Erkrankungen. Mit weiteren Zulassungen für andere Erkrankungen ist in den kommenden Jahren zu rechnen.

Bei vielen angeborenen Erkrankungen sind passende (HLA-idente), *klinisch* gesunde Geschwister häufig Merkmalsträger dieser durch die Eltern vererbten Erkrankung (wie beide Elternteile auch). Das ist für Erkrankungen der Blutbildung wie die Beta-Thalassämie oder Sichelzellerkrankung kein Problem.

Bei Stoffwechselerkrankungen, die auf einem *Enzymdefekt* beruhen und der Mangel eines bestimmten Enzyms zur Erkrankung führt, besteht aber die Möglichkeit, dass bei der Übertragung von Stammzellen von verwandten Merkmalsträgern auch der Enzymdefekt beim Empfänger der Stammzellen abgeschwächt weiterbesteht. Wenn aber das Ziel ist, dass nach der Transplantation beim Empfänger 100 % der Enzymdosis vorhanden ist, sollte ein gesunder, unverwandter Spender bevorzugt werden.

2.1.1. Sonderform: Syngene Blutstammzelltransplantation:

Unter einer syngenen Blutstammzelltransplantation (HSZT) versteht man die Übertragung von Blutstammzellen, deren Spender der eineiige Zwilling des Patienten ist. Da eineiige Zwillinge dieselben *Gene* haben und damit auch dieselben Gewebemerkmale aufweisen, ist die syngene Stammzelltransplantation somit der sehr seltene Sonderfall einer völlig *HLA-identischen* allogenen Transplantation. Syngene Transplantationen sind sehr gut verträglich. In den seltensten Fällen erfolgt eine Abstoßung des Transplantats. Für Patienten, die an einer angeborenen Erkrankung des Blutes leiden, kann eine HSZT vom syngenen Geschwister nicht in Frage kommen, da der eineiige Zwilling dieselbe Krankheit haben muss.

3. Wie werden Stammzellen gewonnen?

Für die allogene Stammzelltransplantation[†] gibt es verschiedene Möglichkeiten, Stammzellen zu gewinnen. Es gibt also unterschiedliche Stammzellquellen.

Die *Blutstammzellen* können entweder aus dem *Knochenmark*, dem Ort ihrer Entstehung, oder aus der Blutbahn gewonnen werden. Im ersten Fall nennt man das Verfahren ihrer Übertragung Knochenmarktransplantation, im zweiten Fall periphere Stammzelltransplantation. Eine besondere Art der Stammzellgewinnung aus peripherem Blut ist die Nutzung von Plazentarest- oder Nabelschnurblut.

Bei Kindern und Jugendlichen, die für ein Geschwisterkind mit einer nicht bösartigen Erkrankung spenden, wird aus zwei Gründen praktisch nur Knochenmark als Stammzellquelle genutzt:

- Bei minderjährigen Spendern sind die *Venenverhältnisse* meist nicht ausreichend für eine Stammzell-*Apherese*
- der Gesetzgeber erlaubt Stimulation mit Wachstumsfaktoren und eine periphere Stammzellspende nur für Spender, die älter als 18 Jahre, in Ausnahmefällen älter als 16 Jahre, sind.
- Nach einer Transplantation mit Knochenmark als Stammzellquelle ist eine ausgeprägte chronische *Spender-gegen-Empfänger-Reaktion*[†] beim Empfänger seltener als nach SZT mit peripheren Stammzellen. Im Gegensatz zu einer Leukämie, bei der eine chronische Spender-gegen-Empfänger-Reaktion[†] zur Heilung beitragen kann, ist eine solche Reaktion bei nicht-malignen Erkrankungen nur von Nachteil.

Die aus Knochenmark oder Blutbahn isolierten allogenen Stammzellen werden meist direkt nach Entnahme übertragen (sie sind nach Entnahme 72 Stunden haltbar). Stammzellen eines unverwandten Spenders werden meist in der Nähe seines Wohnortes entnommen und müssen per Kurier in das Transplantationszentrum gebracht werden.

Bei einer autologen Transplantation werden Stammzellen frühzeitig entnommen, bis zum Zeitpunkt der Transplantation in speziellen Anlagen bei unter minus 135°C tiefgefroren ("Kryokonservierung") und erst unmittelbar vor der Transplantation wieder aufgetaut. Eine solche Kryokonservierung erfolgt bei der allogenen SZT nur ganz selten.

3.1. Stammzellgewinnung aus dem Knochenmark

Der ideale Ort zur Gewinnung von *Blutstammzellen* aus dem *Knochenmark* ist der Beckenkamm. Denn dort ist das Knochenmark nur durch eine relativ dünne Knochenschicht von der Haut getrennt, so dass die Entnahme ohne wesentliches Risiko erfolgen kann.

Durch mehrfache *Punktionen* an beiden Beckenkammknochen werden dem Spender, nach vorheriger eingehender Untersuchung, zwischen 100 bis maximal 1500 ml Knochenmarkblut entnommen. Die benötigte Entnahmemenge richtet sich nach dem Gewicht des Empfängers; allerdings hat der Schutz des Spenders dabei immer Vorrang.



Für den Empfänger des Transplantats ist wichtig, dass die Zahl der blutbildenden Stammzellen für den Wiederaufbau der Blutbildung ausreicht. Beim Spender wird berücksichtigt, dass höchstens 25 % seines Gesamt-Blutvolumens für die Transplantation entnommen werden und er möglichst nicht auf eine *Bluttransfusion* zum Ausgleich des Blutverlustes angewiesen ist. Möglicherweise erhält der Spender als Ersatz aber Eigenblut zurück, das ihm vorsorglich vor der Stammzellgewinnung entnommen wurde.

Die Punktionen zur Stammzellgewinnung unterscheiden sich in ihrer Durchführung nicht von den *Knochenmarkpunktionen*, die bei den meisten Patienten im Rahmen der Diagnose und / oder Behandlung ihrer Grunderkrankung vorgenommen werden. Allerdings sind mehrere Punktionen notwendig, um genügend Stammzellen für eine HSZT zu gewinnen. Diese werden aber von nur einer Punktionsstelle im Beckenkamm ausgehend, fächerförmig durchgeführt. Damit dabei keine Schmerzen auftreten, erfolgt der Eingriff nur in *Vollnarkose*.

Zunächst wird (werden) der Spender (beziehungsweise die Eltern/ Erziehungsberechtigten) durch einen Arzt über die Spende aufgeklärt. Bei Einverständnis überprüft dieser Arzt den Spender auf seine Tauglichkeit und gibt ihn dann für die Entnahme frei. Aus rechtlichen Gründen dürfen die Ärzte, die den Patienten behandeln und der Arzt, der die Spenderfreigabe für die Entnahme erteilt, nicht identisch sein.

Rechtzeitig vor dem Eingriff untersucht ein Narkosearzt (*Anästhesist*) den Spender hinsichtlich seiner Narkosefähigkeit. Die Befunde der Voruntersuchungen werden diesbezüglich genau überprüft. Der Eingriff darf nur durchgeführt werden, wenn der Knochenmarkspender (bei minderjährigem Spender auch dessen Eltern) zuvor durch den freigebenden Arzt, den Narkosearzt und meist noch durch den Arzt, der die Knochenmarkentnahme durchführen wird, ausführlich über die Risiken des Eingriffs aufgeklärt wurde und schriftlich sein Einverständnis erklärt hat. Bei minderjährigen Spendern sind es deren Eltern / Erziehungsberechtigten, die einwilligen müssen.

Das Narkoserisiko für gesunde Spender ist minimal. Gerade bei kleinen Kindern sollten die Eltern jedoch darauf achten, dass diese keinen frischen Infekt der oberen Luftwege vor der Narkose entwickeln.

Das gewonnene Knochenmark ist wie normales fließendes Blut flüssig und ähnelt diesem auch in seinen Bestandteilen. Es hat lediglich einen höheren Anteil an weißen Blutzellen (*Leukozyten*) und deren Vorläuferzellen, zu denen auch die beschriebenen Stammzellen gehören. Genau diese Zellen werden benötigt, denn sie sind für die Regeneration des Empfänger-Knochenmarks, wie sie mit einer Stammzelltransplantation angestrebt wird, verantwortlich.

Die im Transplantat enthaltenen reifen roten Blutkörperchen werden nicht benötigt und können daher mittels bestimmter labortechnischer Verfahren abgetrennt und dem Spender zurück transfundiert werden. Damit wird der Blutverlust gering gehalten. In den allermeisten Fällen ist dies aber nicht notwendig, da der Körper gut in der Lage ist, die entnommenen Zellen zeitnah nachzubilden.

Wichtig für den Spender: Die Zellen des gesunden Knochenmarks besitzen die außerordentliche Fähigkeit, sich selbst zu vermehren. Deshalb kann das Knochenmark in kürzester Zeit den entstandenen Zellverlust wieder ausgleichen. Das entnommene Knochenmark bildet sich innerhalb von zwei Wochen wieder nach, so dass dem Spender durch die Knochenmarkspende kein bleibender Schaden zugefügt wird. Zur Unterstützung der Neubildung kann für einige Wochen die Einnahme von Eisen sinnvoll sein. Die Knochenmarkentnahme kann für den Spender vorübergehend mit leichten Befindlichkeitsstörungen (wie Müdigkeit oder Schmerzen an den Punktionsstellen) verbunden sein.

3.2. Stammzellgewinnung aus dem peripheren Blut

Alternativ zur *Knochenmarktransplantation* findet heute zunehmend die Übertragung von Stammzellen statt, die aus dem Blutkreislauf des Spenders gewonnen werden. Man spricht in diesem Fall auch von "peripherer Stammzelltransplantation". Denn: Stammzellen der Blutbildung finden sich nicht nur im Knochenmark, sondern auch im zirkulierenden (peripheren) Blut.

Allerdings sind Stammzellen im Blut unter normalen Bedingungen nur in geringen Mengen vorhanden. Daher wird dem Spender vier bis fünf Tage vor der Stammzellentnahme ein- bis zweimal täglich eine körpereigene *Hormon*-ähnliche Substanz, ein so genannter Wachstumsfaktor unter die Haut (subkutan) gespritzt. Dieser Wachstumsfaktor (zum Beispiel *G-CSF*) regt die *Blutstammzellen* dazu an, vermehrt aus dem Knochenmark in die Blutbahn überzutreten.

Anschließend werden die Stammzellen mit Hilfe einer speziellen Zentrifugeneinrichtung, dem so genannten Blutzell-Separator, aus dem Venenblut des Spenders gesammelt. Um genügend Stammzellen für eine erfolgreiche Transplantation zu erhalten, muss dieser Vorgang, die so genannte *Stammzellapherese* (oder auch *Leukapherese*), an einem oder auch zwei (aufeinanderfolgenden) Tag(en) über jeweils drei bis sechs Stunden durchgeführt werden. Die im Transplantat enthaltenen reifen roten Blutzellen (die nicht benötigt werden) werden dem Spender direkt zurückübertragen.

Manchmal ist es sinnvoll, das Stammzelltransplantat noch weiter aufzutrennen, um zum Beispiel auch noch die reifen *Lymphozyten* aus dem Transplantat zu entfernen. Denn diese können beim Empfänger eine *Spender-gegen-Empfänger-Reaktion* auslösen. Die Anwendung und Notwendigkeit dieser besonderen Verfahren hängt jedoch von der individuellen Situation des Patienten ab. Entsprechend müssen diese Fragestellungen immer in einem persönlichen Gespräch erläutert werden.

Die Transplantation von *peripheren* Blutstammzellen ist erst durch die Verfügbarkeit von Wachstumsfaktoren der Blutbildung möglich geworden. Der Vorteil der Stammzellapherese gegenüber der Stammzellgewinnung aus Knochenmark ist, dass sie ohne *Narkose* erfolgen kann. Außerdem hat sich gezeigt, dass beim Empfänger die Blutbildung nach der Transplantation schneller wieder in Gang kommt. Die Phase der akuten *Infektionsgefahr* ist dadurch verkürzt.

Gewisse Nebenwirkungen bei der Stammzellentnahme sind allerdings möglich: So kann es durch die Gabe des Wachstumsfaktors zu einem deutlichen Anstieg der weißen Blutkörperchen (*Leukozyten*) und damit einhergehend zu Knochenschmerzen kommen. Für die Stammzellgewinnung sind zudem zwei ausreichend große Venenzugänge nötig; bei manchen Spendern kann dies Kreislaufbeschwerden, Kopfschmerzen und andere Allgemeinsymptome verursachen. Beim Empfänger ist diese Stammzellquelle mit einem erhöhten Risiko der *Spender-gegen-Empfänger-Reaktion* verbunden.

Über die genauen Einzelheiten der Blutstammzellspende werden die Betroffenen zuvor im Rahmen einer Vorstellung in der Blutbank des Transplantationszentrums genau informiert.

3.3. Stammzellgewinnung aus der Nabelschnur

Eine besondere Art der Stammzellgewinnung aus peripherem Blut ist die Nutzung von Plazenta- oder Nabelschnurblut.

In der Nabelschnur und im kindlichen Anteil des Mutterkuchens (Plazenta) befindet sich nach der Abnabelung eines Neugeborenen eine Stammzellzahl, die für eine *allogene* bei einem Kind ausreichen kann. Dieses Stammzellmaterial wird normalerweise verworfen. Wenn die Eltern einverstanden sind, kann es aber auch anonym an eine öffentliche, zentrale Nabelschnurbank gespendet werden. In diesem Fall werden die Nabelschnur-Stammzellen direkt nach der Geburt des Kindes gesammelt und für die Aufbewahrung in der Nabelschnurbank tiefgefroren.

Das gewonnene Material hat zwar durch die noch ausgeprägte Unreife der Zellen sowohl Vor- als auch Nachteile. Es stellt aber dennoch eine zusätzliche Möglichkeit oder auch Reserve für Kinder dar, die anderweitig keinen Spender haben. Die Transplantation von Stammzellen aus Nabelschnurblut bei Patienten mit gutartigen Erkrankungen des Blutes muss zum aktuellen Zeitpunkt noch als experimentell bezeichnet werden.

Gut zu wissen: Derzeit werden Stammzellen aus Nabelschnurblut nur allogent transplantiert. Für Behandlung einer späteren (Krebs)Erkrankung des Spenderkindes eignen sie sich nach heutigem Kenntnisstand nicht.

Im Übrigen ist die Wahrscheinlichkeit, dass ein Kind zu einem späteren Zeitpunkt seine eigenen Stammzellen benötigt, sehr gering. Bei den gutartigen Bluterkrankungen im Kindes- und Jugendalter sowie auch bei angeborenen *Immundefekten* und Stoffwechselerkrankungen kommt eine *autologe* (also durch eigenes, eingefrorenes Nabelschnurblut) nicht in Frage. In den Fällen, in denen ein Kind eigene Stammzellen benötigt, zum Beispiel im Rahmen der Behandlung eines soliden Tumors [*solider Tumor*] können diese Stammzellen zum gegebenen Zeitpunkt auch aus dem peripheren Blut gewonnen werden (siehe Kapitel "Stammzellgewinnung aus dem Blut").

Eindeutige Statistiken im Hinblick auf den individuellen zukünftigen Bedarf an eigenen Nabelschnurblut-Stammzellen gibt es nicht. Schätzungen aus den USA bewegen sich beispielsweise zwischen 1: 1.000 bis 1: 200.000. Da somit konkrete Zahlen im Hinblick auf den individuellen zukünftigen Bedarf an eigenen Nabelschnurblut-Stammzellen fehlen, ist es nicht



sinnvoll, deren Aufbewahrung als eine "biologische Lebensversicherung", zum Beispiel für den Fall einer späteren Krebserkrankung, zu betrachten.

4. Was beinhaltet die Vorbereitung auf eine Stammzell-Transplantation?

Die Stammzelltransplantation ist eine aufwändige und langwierige Behandlungsmethode. Sie muss daher gut vorbereitet und geplant werden, damit die Behandlung möglichst erfolgreich und komplikationsarm verläuft.

Einige Aspekte, die im Rahmen der Therapievorbereitung eine Rolle spielen, werden im Folgenden aufgeführt.

- **Zeitpunkt der Transplantation:** Der erste Schritt besteht darin, dass die behandelnden Ärzte und das Transplantationsteam darüber entscheiden, zu welchem Zeitpunkt eine Transplantation ratsam ist und welche Art der Transplantation in Frage kommt.
- **Spendersuche:** Ist eine *allogene* geplant, muss ein geeigneter Spender gefunden werden, also ein Spender mit möglichst passenden Gewebemerkmale (*HLA*-Merkmalen; *HLA* ist die englische Abkürzung für "human leukocyte antigens"; deutsch: menschliche Leukozytenantigene). Für die dafür erforderliche Blutuntersuchung wird dem Patienten und seinen Angehörigen Blut entnommen. Ist kein *HLA*-identisches, gesundes Geschwisterkind als Spender vorhanden, wird nach einem passenden Fremdspender gesucht. Dies kann mehrere Wochen oder unter Umständen Monate dauern, so dass mit einer gewissen Wartezeit zu rechnen ist. Wenn ein geeigneter Stammzellspender gefunden ist, muss durch verschiedene Blutuntersuchungen und eine körperliche Untersuchung sichergestellt werden, dass dieser auch völlig gesund ist.
- **Voruntersuchungen:** Vor jeder Stammzelltransplantation sind bestimmte Untersuchungen erforderlich, um den Gesundheitszustand des Patienten zu überprüfen. Wichtig sind unter anderem das aktuelle Krankheitsstadium und die Funktion der wichtigsten Organe. Darüber hinaus sollen bestehende Infektionen ausgeschlossen werden.
- **Zentraler Venenzugang:** Vor der Transplantation muss der Patient einen zentralen Venenzugang (zum Beispiel einen *Hickman*) erhalten. Das ist wichtig, weil im Rahmen der Behandlung viele Medikamente sowie Blutkonzentrate und Nährstoffe verabreicht werden und außerdem zahlreiche Blutuntersuchungen notwendig sind.
- **Konditionierung:** Jeder Art von Stammzelltransplantation geht eine so genannte Konditionierungsbehandlung voraus. Die Konditionierungsbehandlung kann je nach Grunderkrankung, Spenderauswahl und Standards in der behandelnden Klinik unterschiedlich sein. Die Konditionierung dient dazu, in der Knochenmarknische Platz für neue Zellen zu schaffen. Außerdem muss das Immunsystem des Patienten soweit geschwächt werden, dass das Transplantat nicht abgestoßen wird. In der Regel dient zur Vorbehandlung eine Chemo- und Antikörpertherapie. Auf den folgenden Seiten finden Sie weitere Informationen zu den Themen, die in der Vorbereitungsphase einer Stammzelltransplantation für Sie wichtig sein können.

4.1. Wartezeit

Die Stammzelltransplantation hat in den letzten Jahren als Behandlungsmethode zahlenmäßig stark zugenommen. Obwohl viele neue Transplantationszentren entstanden sind und die älteren Transplantationszentren weiter ausgebaut wurden, kann es zu Wartezeiten für die Patienten kommen.

Unterschiedliche Erkrankungen stellen eine unterschiedliche Dringlichkeit für die Durchführung einer Stammzelltransplantation dar. Bei einigen Blut- oder Stoffwechselerkrankungen sind einige Monate Wartezeit weniger kritisch.

In jedem Fall wird Sie das verantwortliche Transplantationsteam über die Dringlichkeit und die entsprechend weitere Behandlungsplanung engmaschig informieren. Es kann im Einzelfalle sein, dass Ihnen wegen freier Kapazitäten oder besonders großer Erfahrung mit einer seltenen Erkrankung an einem bestimmten Zentrum empfohlen wird, mit ihrem Kind dorthin zu gehen.

4.2. Spendersuche -Spendertypen

Bei einer *allogenen* Stammzelltransplantation werden dem Patienten die *Blutstammzellen* von einem verwandten oder nicht verwandten Spender (Familien- beziehungsweise Fremdspender) transplantiert.

Jeder Mensch hat andere Eigenschaften, darunter auch andere Gewebemerkmale auf seinen weißen Blutkörperchen (*Leukozyten*), es sei denn, es handelt sich um einen eineiigen Zwilling. Wie wir wissen, kann fremdes Gewebe oder ein fremdes Organ durch das körpereigene Abwehrsystem des Empfängers abgestoßen werden (Empfänger-gegen-Spender-Reaktion). Umgekehrt kann das Transplantat (hier die Stammzellen) eines Spenders auch die Körperzellen des Empfängers als "fremd" erkennen und dagegen reagieren (Transplantat-gegen-Empfänger-Reaktion, auch *Spender-gegen-Empfänger-Reaktion* genannt).

Um solchen Abstoßungsreaktionen vorzubeugen, wäre der optimal "passende" Spender für eine *allogene* also die Person, deren Leukozytenmerkmale oder "*HLA-Merkmale*" mit denen des Patienten absolut identisch sind.

Da die HLA-Merkmale je zur Hälfte von beiden Eltern vererbt werden, besteht bei jedem Geschwister eine 25-prozentige Chance, dass es mit dem Patienten in den HLA-Merkmalen übereinstimmt, das heißt HLA-identisch ist.

Die Wahrscheinlichkeit, im weiteren Familienkreis passende Spender zu finden, ist hingegen gering (unter 10 %). In der Regel finden sich dort nur Spender, die lediglich teilweise übereinstimmen, die also nicht HLA-identisch (HLA-different) sind. In seltenen Fällen und wenn die Eltern des Patienten miteinander verwandt sind, besteht die Möglichkeit, dass Personen aus dem engeren Familienkreis HLA-identisch sind. Ihr Arzt kann einen Stammbaum anlegen und die Möglichkeit für das Identifizieren eines passenden Familienspenders mit Ihnen besprechen.

Sollte kein passender Geschwister- oder Familienspender zur Verfügung stehen, kann man in einer weltweiten Datei nach einem passenden, unverwandten Spender suchen (siehe unten). In Europa

ist die Spendenbereitschaft sehr hoch und viele Menschen sind, auch dank des Engagements der deutschen Spenderdateien, in den Registern registriert.

Gut zu wissen: Ein passender Spender aus der Familie wird auch als „Matched-Related Donor“ (kurz: MRD) bezeichnet. Handelt es sich dabei um ein Geschwister, spricht man auch von „Matched-Sibling Donor“ (kurz: MSD). Ein nur teilweise passender Familienspender wird „Mismatched-Related Donor“ (MMRD) genannt. Dies wäre zum Beispiel ein haploidentischer Elternteil als Spender. Ein passender Spender, der nicht aus der Familie kommt (so genannter Fremdspender), wird als Matched-Unrelated Donor (MUD) bezeichnet (siehe unten).

Wenn kein passender verwandter Spender zu finden ist und aufgrund der Schwere der Erkrankung auch eine SZT von einem Fremdspender in Frage kommt, wird das Transplantationsteam Ihres Kindes in nationalen und internationalen Spenderdatenbanken nach nicht verwandten, freiwilligen Spendern ("Fremdspendern") mit weitgehend identischen Gewebemerkmale suchen. Da der nicht verwandte Spender nie komplett "identisch" sein kann, spricht man in diesem Zusammenhang von HLA-verträglich oder HLA-kompatibel (auch Matched-Unrelated Donor, kurz: MUD).

Wie hoch die Erfolgchancen sind, einen passenden Fremdspender zu finden, hängt vom ethnischen Hintergrund ab. Die Chance einen geeigneten Spender zu finden, liegt bei ca. 80 %, wenn man einen europäischen Hintergrund hat. Menschen, die einen asiatischen oder afrikanischen Hintergrund haben, haben eine deutlich geringere Chance einen passenden Fremdspender zu finden. Die Fremdspendersuche, der eventuell notwendige Transport des Transplantats, die Koordination des zeitlichen Ablaufs der Stammzellgewinnung mit dem Transplantationsteam des Empfängers bis hin zur Durchführung der Transplantation ist eine verantwortungsvolle und zeitaufwändige Tätigkeit, die in ihrem Ablauf mit dem "Countdown" eines Raketenstarts zu vergleichen ist. In den meisten Transplantationszentren ist damit ein professioneller Transplantations-Koordinator in Zusammenarbeit mit der so genannten Fremdspendersucheinheit beauftragt.

Bei einer haploidenten oder haploidentischen Stammzelltransplantation, bei der in der Regel ein Elternteil als Spender fungiert, passen nur die Hälfte der *HLA*-Merkmale überein, da jeweils ein Elternteil die Hälfte der Gene an das Kind weitergegeben hat.

Durch bestimmte Verfahren, die man im Rahmen der Transplantation mit den Stammzellen durchführt oder durch spezielle Konditionierungsprotokolle, kann man erreichen, dass dieses nur 50-prozentig passende Transplantat vom Empfänger angenommen wird. Eine solche Transplantation ist mit einem höheren Risiko für eine Abstoßung und weiteren transplantationsbedingten Komplikationen verbunden.

Sie kann dann in Frage kommen, wenn weder ein HLA-identischer Geschwisterspender noch ein passender Fremdspender vorhanden ist, jedoch eine Transplantation zur Behandlung der Erkrankung unbedingt erforderlich ist, wie zum Beispiel bei einem Immundefekt. Bei vielen nicht-*malignen* Erkrankungen ist man jedoch zurückhaltend, eine haploidente Stammzelltransplantation durchzuführen.

Es gibt jedoch auch komplikationsreiche Krankheitsverläufe bei nicht-malignen Erkrankungen, die eine haploidente Stammzelltransplantation rechtfertigen würden. Nicht in allen Kliniken

werden *haploidentische Stammzelltransplantationen* durchgeführt. Je nach Grunderkrankung und weiteren Umständen wird das behandelnde Ärzteteam die Indikation für eine haploidente Stammzelltransplantation stellen und den Kontakt zu einem Stammzelltransplantationszentrum herstellen, das diese Art der Transplantation durchführt.

1. Wahl: HLA-identische Geschwister
2. Wahl: HLA-identische Fremdspender
- (3. Wahl: teilweise passender Familienspender (z.B. haploidentische SZT), muss noch als experimentelle Therapie angesehen werden)

Gut zu wissen: Je nach Grunderkrankung wird die Indikation für eine Geschwister- oder eine Fremdspendertransplantation gestellt. Eine nicht HLA-kompatible (HLA-differente) Stammzelltransplantation hingegen ist immer mit höheren Risiken verbunden, unabhängig davon, ob es sich um einen verwandten oder unverwandten Spender handelt. Aus diesem Grund wird eine HLA-differente Transplantation als Therapie für nicht bösartige Erkrankungen des Blutes nur in Einzelfällen durchgeführt.

Die Bestimmung der individuellen *Leukozytenmerkmale* (*HLA-Merkmale*) nennt man *HLA-Typisierung*. Hierzu wird im Labor nach einer Blutentnahme von Spender und Empfänger das Muster der einzelnen Leukozyten-*Antigene* an verschiedenen Stellen auf der Oberfläche der weißen Blutzellen untersucht.

Dies geschieht heutzutage mit hochempfindlichen Verfahren fast ausschließlich auf *Genebene* („molekulargenetische *DNA*-Typisierung“).

4.3. Voruntersuchungen

Bevor eine *Stammzelltransplantation* stattfinden kann, sind bestimmte Voruntersuchungen notwendig. Sie dienen zum einen der Bestimmung des aktuellen Krankheitsstadiums. Zum anderen werden der Allgemeinzustand des Patienten und die Funktion der wichtigsten Organe (Herz, Leber, Nieren) überprüft, um festzustellen, ob der Patient zum gegebenen Zeitpunkt für die intensive Behandlung stabil genug ist beziehungsweise worauf die behandelnden Ärzte während der Therapie achten müssen.

Im Rahmen der Voruntersuchung sollen auch eventuell bestehende *Infektionen* ausgeschlossen werden.

Diese können durch die immunsuppressive Wirkung der *Chemotherapie* während der Stammzelltransplantation zu einem Problem führen. Das Vorliegen einer Infektion schließt eine Transplantation nicht aus; sie kann vor Durchführung der Transplantation behandelt werden. Bei Infektionen im Zahnbereich kann eine Zahnsanierung notwendig werden.

Die Untersuchungsergebnisse dienen außerdem als Ausgangsbefunde, um Veränderungen im Verlauf der Therapie besser beurteilen zu können.

Ein Großteil der Untersuchungen kann bereits bei der *ambulant* Vorstellung Ihres Kindes in dem zuständigen Behandlungszentrum erfolgen. Weitere Voruntersuchungen und

vorbereitende Maßnahmen werden dann in der Regel nach der *stationären* Aufnahme in die Transplantationsstation vorgenommen.

Zu den vorbereitenden Untersuchungen gehören:

- Blut- und Knochenmarkuntersuchungen (nach Blutentnahme und *Knochenmarkpunktion*) - kann bei bestimmten angeborenen Erkrankungen entfallen
- Herzuntersuchungen mittels *Elektrokardiographie* (EKG) und *Echokardiographie*
- Untersuchung der Lunge durch Lungenfunktionsprüfung und apparative Methoden (zum Beispiel *Röntgenuntersuchung* oder eine *Computertomographie*)
- Ultraschall (*Sonographie*) des Bauchraumes zur Überprüfung innerer Organe (wie Leber, Niere, Milz)
- Untersuchung der Nasennebenhöhlen (meist Röntgenaufnahme ausreichend) oder zusätzlich auch durch den Hals-Nasen-Ohren Arzt
- Untersuchung des Zahnstatus (durch Zahnarzt)
- Bestimmung der Eisenlast durch Lebereisenmessungen (bei Patienten, die regelmäßig *Erythrozytentransfusionen* erhalten)

Abhängig von der Grunderkrankung und eventuell bestehenden Begleiterkrankungen muss dieses Voruntersuchungsprogramm natürlich auf die individuelle Situation des Patienten abgestimmt sein.

Bei Vorliegen einer Häm siderose, das heißt einer erhöhten Eisenlast durch regelmäßige Erythrozytentransfusionen, kann eine intensivier te Chelattherapie zur Reduktion der Eisenlast sinnvoll sein.

4.4. Anlegen eines Zentralen Venenkatheters

Vor der Transplantation (Tage bis wenige Wochen) muss der Patient einen zentralen Venenzugang (zum Beispiel einen *Hickman-Katheter*) erhalten, der für die Dauer der Behandlung angelegt wird. Man spricht daher auch von einem „Ven en-Verweilkatheter“. Ein zentraler Venenzugang ist wichtig, weil im Rahmen der Behandlung viele Medikamente sowie Blutkonzentrate und Nährstoffe verabreicht werden und außerdem zahlreiche Blutuntersuchungen notwendig sind.

Das Anlegen des Katheters (Infusionsschlauch aus Kunststoff) erfolgt in einem kleinen operativen Eingriff unter *Narkose*. Der Kinderchirurg schiebt dabei das Schlauchsystem über eine große *Vene* im Bereich der oberen Körperhälfte bis in die Nähe des Herzens vor. Das äußere Ende des Katheters tritt als kleiner, weicher Schlauch unterhalb des Schlüsselbeins durch die Haut aus und kann direkt an das Infusionssystem angeschlossen werden.

Vorteile: Über einen Venen-Verweilkatheter ist es möglich, dem Patienten alle wichtigen Flüssigkeiten, vor allem das Transplantat und notwendige Blut-*Transfusionen*, aber auch Nährstoffe und Medikamente zukommen zu lassen. Weiterhin können über den Katheter die (teilweise sogar



mehrmals täglich) notwendigen Blutentnahmen erfolgen, ohne dass der Patient jedes Mal "gepikst" werden muss.

Der Katheter kann bei sauberer (steriler) Handhabung in der Regel mehrere Monate belassen werden. Erfahrungsgemäß bereitet er den Patienten keine Schmerzen. Die Katheterpflege können die Eltern nach fachgerechter Anweisung durch das Pflegepersonal problemlos selbst durchführen.

5. Wie läuft die Stammzelltransplantation ab?

Eine *Stammzelltransplantation* lässt sich in verschiedene Phasen unterteilen.

Die eigentliche Behandlung besteht aus zwei Abschnitten: der Konditionierung, mit der das *Knochenmark* für die neuen *Blutstammzellen* „vorbereitet“ wird, und der Übertragung der Stammzellen selbst.

Aber auch nach der Transplantation ist der Patient noch behandlungsbedürftig. Denn es dauert noch einige Zeit, bis die transplantierten Stammzellen angewachsen sind, die Blutbildung wieder in Gang kommt und das *Immunsystem* des Patienten vollständig wiederhergestellt ist. Auch mit verschiedenen Komplikationen muss gerechnet werden, die vorbeugender oder behandelnder Maßnahmen bedürfen.

Die verschiedenen Phasen der Behandlung und Nachbehandlung werden im Folgenden näher beschrieben.

5.1. Konditionierungsphase/Hochdosisphase

Voraussetzung für eine erfolgreiche *Stammzelltransplantation* ist, dass die gesunden Spenderzellen nach ihrer Übertragung

- a. genügend Raum zur Einnistung im *Knochenmark* des Empfängers finden,
- b. von den Blutzellen des Empfängers nicht als "Fremdlinge" abgestoßen werden, sondern sich erfolgreich vermehren können.

Um dies zu erreichen, muss der Empfänger so vorbehandelt werden, dass seine eigenen Knochenmarkszellen und damit die eigene Blutbildung mehr oder weniger vollständig ausgeschaltet werden. Sein *Immunsystem* wird damit unterdrückt.

Die Vorbereitung des Empfängers auf die Transplantation nennt man Konditionierung. Sie besteht im Allgemeinen aus einer *Hochdosis-Chemotherapie*. In manchen Fällen erhält der Patient außerdem *Antikörper* gegen seine Immunzellen (so genanntes *Anti-Thymozyten-Globulin*, ATG). Bei Patienten mit einer gutartigen Grunderkrankung wird zum Teil auch eine toxizitätsreduzierte Konditionierung (RIC) angewendet. Die Wahl des Konditionierungsschemas richtet sich in der Regel nach der Art und dem Stadium der Erkrankung sowie dem zur Verfügung stehenden Spendertyp. Im Anschluss an die Konditionierung erfolgt die eigentliche Transplantation.

Der chemotherapeutische Teil der Konditionierungsbehandlung besteht in der Gabe von Zytostatika, die sonst in der Krebsbehandlung eingesetzt werden. Bei der Konditionierung werden jedoch viel höhere Medikamentendosen eingesetzt. Daher spricht man in diesem Fall auch von einer Hochdosis-Chemotherapie. Häufig verwendete Substanzen sind unter anderem Cyclophosphamid, Etoposid, Fludarabin, Melphalan, Busulfan, Treosulfan und Thiotepa.

Diese Form der Konditionierung wird zum Beispiel gewählt, wenn bei einem Patienten aufgrund seiner vorbestehenden Organschäden mit einer erhöhten Toxizität nach der SZT gerechnet werden muss. Es gibt verschiedene Konditionierungsregimes, die angewendet werden können. Bei der Toxizitätsreduzierten Konditionierung wird nicht das komplette Knochenmark des Patienten zertsört. Um eine Abstoßung des fremden Knochenmarks zu verhindern, sollte zusätzlich Anti-Thymozyten-Globulin (ATG) oder Alemtuzumab (ein Antikörper) verabreicht werden.

Die intensive Chemotherapie, die im Rahmen der Konditionierungsbehandlung eingesetzt wird, ist mit verschiedenen akuten (und chronischen) Nebenwirkungen verbunden. Manche dieser Nebenwirkungen treten praktisch immer auf, andere sind sehr selten. Zu den sehr häufigen Nebenwirkungen gehören:

- Übelkeit und Erbrechen
- Haarausfall (Alopezie)
- (Schmerzhafte) Schädigung der Schleimhäute von Mund, Rachen und Magen-Darm-Trakt (*Mukositis*)
- Schädigung der Blutbildung und infolgedessen Mangel an roten und weißen Blutzellen sowie Blutplättchen (*Knochenmarksaplasie*)
- Verminderte Fruchtbarkeit

In selteneren Fällen werden auch andere Organe (wie Leber, Nieren und Herz) in Mitleidenschaft gezogen. Bei Kindern, die mit *Anti-Thymozyten-Globulin** (ATG) behandelt werden, treten recht häufig Reaktionen auf, die von den Symptomen her einer allergischen Reaktion ähneln, aber keine ist. Typische Symptome sind Fieber, Übelkeit und Erbrechen, Veränderungen des Blutdruckes, Abgeschlagenheit und Hautausschlag auf.

Gut zu wissen: Um den Nebenwirkungen der Konditionierung vorzubeugen oder diese zu lindern, wird das Behandlungsteam verschiedene unterstützende Behandlungsmaßnahmen ergreifen (so genannte *Supportivtherapie*). Ein Teil der Nebenwirkungen wird nach der Beendigung der Therapie wieder von selbst abklingen.

- Übelkeit und Erbrechen können durch eine vorbeugende Behandlung mit gut verträglichen Medikamenten (Antiemetika) verhindert oder gemildert werden. Die in der Konditionierung verwendeten Medikamente verursachen oft weniger Übelkeit als viele Chemotherapien in der Krebsbehandlung.
- Ein vorübergehender Haarausfall lässt sich nicht verhindern. Er kann aber unterschiedlich stark ausgeprägt sein. Meist wachsen die Haare drei bis sechs Monate nach Therapieende wieder vollständig nach. Bis es soweit ist, kann das Tragen von Mützen, Kappen oder Tüchern dazu beitragen, dass sich die Patienten wohler fühlen.
- Gegen die schmerzhaften und mit Schluckbeschwerden einhergehenden Entzündungen der Mund- und Darmschleimhaut werden Schmerzmittel gegeben. Meist ist in dieser Zeit auch eine

künstliche Ernährung notwendig, damit der Patient ausreichend mit Nährstoffen versorgt ist. Je nach Ausmaß und Schweregrad der *Mukositis* kann dies über eine Magensonde oder über den zentralen Venenkatheter erfolgen.

- Der Mangel an roten Blutzellen (*Anämie*) oder Blutplättchen (*Thrombozytopenie*) wird durch die Gabe entsprechender Blutkonserven (Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentrate) ersetzt. Ein Ersatz an weißen Blutkörperchen (*Granulozyten*) ist selten erforderlich.
- Um den Patienten vor Infektionen (durch Bakterien, Pilze und Viren) zu schützen oder diese zu behandeln, werden *Antibiotika*, *Virostatika* sowie Pilzmedikamente verabreicht. Während der Phase der *Knochenmarkaplasie* wird der Patient außerdem in einem Isolierzimmer mit spezieller Luftfilterung ("Sterilzimmer") untergebracht und keimarm ernährt (*siehe auch Kapitel zur Aplasie-Phase*).
- Durch die Hochdosistherapie kann die Funktion der männlichen und weiblichen *Keimdrüsen* – der Eierstöcke und der Hoden – beeinträchtigt werden. Aus diesem Grund ist es ratsam, möglichst schon vor der Therapie über Maßnahmen zur Erhaltung der Fruchtbarkeit zu sprechen. *Weitere Informationen zum Thema erhalten Sie im Kapitel „Spätfolgen“*.

[Ausführliche Informationen zur Supportivtherapie erhalten Sie hier.](#)

Auch der Patient selbst beziehungsweise seine Angehörigen können durch verschiedene (vorbeugende) Maßnahmen dazu beitragen, Nebenwirkungen zu mildern und Komplikationen so gut wie möglich zu vermeiden. Dies gilt vor allem für Behandlungszeiten, die der Patient zu Hause verbringt (zum Beispiel während der *ambulant*en Behandlungsphase). Individuelle Empfehlungen erhalten Sie von Ihrem Behandlungsteam.

Neben den akuten Folgen der Behandlung muss auch mit verschiedenen Spätfolgen gerechnet werden. Informationen dazu finden Sie im Kapitel [Spätfolgen](#).

5.2. Transfusion der Stammzellen (Tag 0)

Die *Stammzelltransplantation* findet in der Regel ein bis zwei Tage nach der Beendigung der Konditionierungsbehandlung (Hochdosistherapie) statt. Der Vorgang an sich ähnelt einer *Bluttransfusion* und ist somit relativ unspektakulär: Der Empfänger erhält die *Blutstammzellen* durch eine *Infusion* in die *Vene*, meist über einen zentralen Venenkatheter (*Hickman-Katheter*). Ihren Weg in das *Knochenmark* finden die Stammzellen dann von allein.

Um eventuell auftretenden Komplikationen – zum Beispiel Veränderungen des Blutdruckes aufgrund des Volumens des Knochenmarks oder eine Reaktion auf das Transplantat oder das darin (nach *Kryokonservierung*) enthaltene Gefrierschutzmittel – unverzüglich entgegenzuwirken, werden der Blutdruck, die Sauerstoffsättigung und die Herzfrequenz des Patienten während und nach der Transplantation permanent mit Hilfe eines Monitors überwacht.

Die Stammzellen (periphere Stammzellen oder Knochenmark) werden vorzugsweise und wenn möglich frisch transfundiert. Nach der Entnahme wird das Transplantat von einem Kurier vom

Entnahmezentrum, das sich gegebenenfalls auch in einem anderen Land befinden kann, zu dem behandelnden Zentrum transportiert. Sie sind maximal 72 Stunden haltbar.

Das Volumen des Knochenmarks kann von wenigen 100 Millilitern bis zu 1,5 Liter betragen. Es sollte über mehrere Stunden einlaufen, damit die Volumenbelastung beim Patienten nicht zu einer Blutdruckerhöhung führt. Das maximale Volumen, das einem Patienten transfundiert werden darf, wird nach dem Gewicht des Patienten berechnet. Sollte das Volumen für ein Kind mit einem niedrigen Gewicht zu groß ist, kann das Transplantat auch geteilt und an zwei aufeinander folgenden Tagen transfundiert werden.

In bestimmten Situationen (zum Beispiel wenn der Spender zum Transplantationszeitpunkt nicht verfügbar ist (oder während der Corona-Pandemie) wird tiefgefrorenes, konserviertes Stammzellmaterial verwendet. Tiefgefrorene Stammzellpräparate müssen vor ihrer Übertragung aufgetaut werden. Anschließend wird das Transplantat zügig über den *Hickman-Katheter* gespritzt.

Unter Umständen muss das Stammzellpräparat vor der Gabe noch im Stammzell-Labor „bearbeitet“ werden.

Wenn sich zum Beispiel die Gewebemerkmale von Spender und Empfänger zu sehr unterscheiden (wie beispielsweise bei der *haploidenten* Stammzelltransplantation), kann es nötig sein, vorab die Immunzellen (*T-Lymphozyten*) des Spenders aus dem Transplantat zu entfernen, damit diese nicht den Organismus des Empfängers angreifen. Dabei werden gelegentlich auch die roten Blutkörperchen entfernt, so dass das Transplantat hinterher weiß aussieht und nur noch ein Volumen von etwa 50 bis 100 ml umfasst. Dieses Volumen wird dann in wenigen Minuten transfundiert. Auch bei Unterschieden in der *Blutgruppe* (ABO-Blutgruppe) werden, wenn notwendig, die roten Blutkörperchen, das *Blutplasma* oder beides aus dem Transplantat entfernt.

Gut zu wissen: Der Tag der Transplantation wird als Tag 0 bezeichnet, da das Leben an diesem Tag mit einem neuen, gesunden Immunsystem beginnt. Die Tage, die auf die Transplantation folgen, nennt man entsprechend Tag +1, Tag +2, Tag +3, usw.

5.3. Aplasiephase (Tag 0 bis ca.Tag +21)

Die in die Blutbahn infundierten *Blutstammzellen* suchen sich ihren Weg in das *Knochenmark* des Patienten, siedeln sich dort an und beginnen, neue funktionstüchtige Blutzellen zu bilden. Dieser Vorgang dauert zwei bis drei Wochen. Manchmal wird das Anwachsen der Stammzellen durch die Gabe von Wachstumsfaktoren (wie *G-CSF*), die die Blutbildung fördern, unterstützt.

Der gesamte Zeitraum bis zum Anwachsen der neuen Stammzellen ist durch einen ausgeprägten Mangel an roten und weißen Blutzellen sowie Blutplättchen gekennzeichnet. Denn in dieser Zeit funktioniert das alte Knochenmark (infolge der Konditionierungsbehandlung) nicht mehr und das neue Knochenmark hat seine Arbeit – die Blutbildung – noch nicht aufgenommen. Diese Phase der herabgesetzten Knochenmarkfunktion wird Aplasie-Phase (*Knochenmarkaplasie*) genannt.

Der Mangel an roten Blutkörperchen (*Erythrozyten*) und Blutplättchen (*Thrombozyten*) kann durch geeignete *Transfusionen* leicht ausgeglichen werden. Dagegen lassen sich die weißen Blutkörperchen (*Leukozyten*), also die Zellen des *Immunsystems*, durch eine Transfusion nicht in ausreichendem Maße ersetzen.

Dieser Mangel an Abwehrzellen (insbesondere an *Granulozyten*) führt dazu, dass die *Immunabwehr* des Patienten fast gänzlich zum Erliegen kommt. Die Anfälligkeit gegenüber *Infektionen* nimmt infolgedessen stark zu. Bakterien- und Pilzinfektionen spielen in dieser Phase eine besonders bedeutende Rolle.

Obwohl es leistungsfähige *Antibiotika* und auch Medikamente gegen Pilz- und Virusinfektionen (Antimykotika, Virostatika) gibt, stellt diese Periode eine Gefährdung für die Patienten dar, die nicht unterschätzt werden darf. Aus diesem Grund wurden wichtige Schutzmaßnahmen entwickelt. Die wirksamste Maßnahme ist die Unterbringung des Patienten in einem Isolierzimmer mit speziellem Luft-Filterssystem sowie der *Desinfektion* aller Dinge, die in diesen Raum gebracht werden. Auch der keimarmen Ernährung kommt in diesem Zusammenhang eine wichtige Bedeutung zu.

Gut zu wissen: Die Angehörigen können auch während der Aplasie-Phase beim Patienten sein. Sie müssen allerdings – je nach Hygienevorschrift des jeweiligen Transplantationszentrums – eine spezielle Kleidung und einen Mundschutz anlegen und regelmäßig eine gründliche Desinfektion der Hände vornehmen, bevor sie das Patientenzimmer betreten. Schlafen sollten die Angehörigen nur in Ausnahmefällen im Zimmer des Patienten. Zur Unterbringung stehen in der Regel Elternwohnungen in unmittelbarer Nähe der Klinik zur Verfügung. Einzelheiten zu diesen und weiteren Schutzmaßnahmen erhalten Sie von Ihrem Transplantationsteam.

Trotz aller dieser Maßnahmen treten bei den meisten Patienten in der Zeit der *Knochenmarkaplasie* Fieberphasen als Zeichen einer Infektion auf. In diesem Fall werden unverzüglich Antibiotika über den Venenverweilkatheter [*zentraler Venenkatheter*] verabreicht. Lebensbedrohliche Infektionen zur Zeit der Aplasie-Phase sind insgesamt selten, können aber vorkommen. Weitere Informationen zu Infektionen und deren Behandlung während der Aplasie-Phase finden Sie hier.

Während der Zeit der *Knochenmarkaplasie* ist der Patient noch durch weitere Auswirkungen der Konditionierungsbehandlung beeinträchtigt. So verursacht die *Chemotherapie* unter anderem auch Übelkeit und Schäden an der Mund- und Darmschleimhaut (Mukositis), die sehr schmerzhaft sein können und dazu führen, dass das Kind nicht essen kann oder mag. Fast alle Patienten müssen daher in dieser Phase über eine Magensonde oder über den zentralen Venenzugang ernährt und mit Schmerzmitteln versorgt werden. Weitere Informationen zur Konditionierungsbehandlung und ihre möglichen Nebenwirkungen finden Sie im Kapitel „Konditionierungsphase“.

Anmerkung: Trotz der Schleimhautentzündung ist es wichtig, dass die Patienten die notwendigen Medikamente weiterhin regelmäßig einnehmen und auf regelmäßige und sorgfältige Mundspülungen nach Anleitung durch das Transplantationsteam achten. Die Mundschleimhautschäden dauern in der Regel acht bis zehn Tage an und heilen ab, sobald die transplantierten Stammzellen begonnen haben, wieder Blutzellen zu produzieren.

5.4. Regenerationsphase – Engraftment (ca. Tag +10 bis Tag +28)

Zehn bis zwanzig Tage nach der Transplantation sind die übertragenen Stammzellen im Knochenmark des Patienten angewachsen und beginnen, neue Blutzellen zu bilden. Diese Phase der Regeneration (englisch: engraftment) zeigt sich im *Blutbild* zunächst meist durch einen Anstieg der weißen Blutkörperchen (*Leukozyten*) und anschließend der Blutplättchen (*Thrombozyten*) und der *Hämoglobinwerte* (Hb).

Die Zahl der *Granulozyten* (einer Untergruppe der Leukozyten), ist zu diesem Zeitpunkt besonders entscheidend: Denn sobald wieder ausreichend Granulozyten vorhanden sind (das heißt, mehr als 500-1000/ μ l), ist die erste kritische Phase der Stammzelltransplantation vorüber und die Isolation des Patienten kann aufgehoben werden. Durchschnittlich ist es etwa vier Wochen nach dem Tag der Transplantation soweit.

Gut zu wissen: Dass die Transplantation tatsächlich funktioniert hat und die neuen Blutzellen von den gespendeten Stammzellen kommen, kann mit besonderen Untersuchungen an den Leukozyten (der so genannten *Chimärismus-Analyse*) nachgewiesen werden.

Abhängig von der Grunderkrankung wird am Tag +28 eine *Knochenmarkpunktion* durchgeführt. Oft wird zu diesem oder einem späteren Zeitpunkt auch geschaut, ob der zuvor nachgewiesene Defekt mit den Spenderzellen jetzt korrigiert ist.

Selten wachsen die Stammzellen nicht an, das heißt sie werden abgestoßen. Man kann dann, in einem zweiten Anlauf, eine erneute Transplantation versuchen.

In aller Regel klingen mit dem Anwachsen der Stammzellen und der Produktion von ausreichend eigenen, funktionierenden Abwehrzellen die *Infektionen* ab, die den Patienten während der Phase der *Knochenmarkaplasie* belastet haben. Auch Mundschleimhautschäden heilen mit der beginnenden Blutbildung ab und der Patient erholt sich rasch von den Nebenwirkungen der Chemotherapie.

Das größte Risiko besteht darin, dass sich mit dem Anwachsen des Transplantats und der Regeneration der Blutbildung Immunzellen (*T-Lymphozyten*) des Spenders gegen den Organismus des Empfängers richten, es also zu einer *Spender-gegen-Empfänger-Reaktion* kommt. In seltenen Fällen kann diese Erkrankung so schwer verlaufen, dass eine wochen- oder monatelange stationäre Behandlung (Infusion von Medikamenten und Nährstoffen) notwendig ist.

Weitere Informationen zur *Spender-gegen-Empfänger-Reaktion* finden Sie im Kapitel „*Komplikationen – GvH-Krankheit*“.

5.5. Ambulanzphase

Nach der Entlassung aus der Transplantationsstation sind über mehrere Wochen und Monate regelmäßige *ambulante* Kontrollen notwendig. Denn nach wie vor bedarf es vieler Blutuntersuchungen, um den Transplantationsverlauf zu überwachen, und meist müssen noch

zahlreiche Medikamente eingenommen werden, zum Beispiel zur Vorbeugung von *Infektionen*, zur Vorbeugung der *Spender-gegen-Empfänger-Reaktion* und zur Unterstützung der Nierenfunktion.

Manche Patienten sind auch noch ein paar Wochen lang auf die Übertragung von *Erythrozyten-* und *Thrombozytenkonzentraten* angewiesen, bis die neuen Stammzellen ausreichend eigene rote Blutkörperchen und Blutplättchen produzieren. Auch können innerhalb der ersten 100 Tage noch *Knochenmarkpunktionen* (je nach Grunderkrankung) durchgeführt werden, um zu überwachen, ob beziehungsweise wie gut das neue Knochenmark funktioniert.

Auch das neue *Immunsystem* ist in der ersten Zeit noch nicht voll funktionsfähig. Zwar hat sich zu diesem Zeitpunkt die Zahl der *Granulozyten* wieder erholt (*siehe Regenerationsphase*), es fehlt jedoch noch an ausreichend funktionstüchtigen *Lymphozyten*, jenen Abwehrzellen, die für die gezielte Bekämpfung von Krankheitserregern und für das Immungedächtnis zuständig sind. Die neuen Immunzellen müssen erst wieder "lernen", sich gegen die verschiedenen Infektionen zu wehren.

Vor allem die für die Virusbekämpfung notwendigen *T-Lymphozyten* benötigen dafür einige Zeit: Bei der allogenen Stammzelltransplantation dauert es häufig mehrere Monate, bis sich die Funktion der T-Lymphozyten erholt hat.

Außerdem hängt die Dauer der Erholung des Immunsystems nach einer allogenen Stammzelltransplantation auch davon ab, wie lange immunschwächende Medikamente zur Unterdrückung der Spender-gegen-Empfänger-Reaktion verabreicht werden.

Aus den genannten Gründen sind die meisten Patienten – trotz vorbeugender Behandlung mit *Antibiotika*, *Virostatika* und *Antimykotika* – in den ersten Monaten nach der Transplantation noch sehr anfällig für *Infektionen*. Sie sind deshalb von vielen Aktivitäten ausgeschlossen und müssen unter bestimmten hygienischen Auflagen (zum Beispiel Einhaltung von Nahrungsmittel-empfehlungen, Vermeidung von Kontakt zu Haustieren oder Grünpflanzen und zu Mitmenschen mit Infekten) zu Hause oder in der Elternwohnung des Klinikums isoliert werden. Auch Schul- oder Kindergartenbesuch ist in diesem Zeitraum nicht erlaubt.

Wichtig: Vermeiden Sie unbedingt den Kontakt mit großen Menschenmengen (zum Beispiel in öffentlichen Verkehrsmitteln, Einkaufszentren, auf Spielplätzen) und beachten Sie auch alle weiteren Empfehlungen und Verhaltenshinweise, die der Verminderung des Infektionsrisikos dienen. Der Arzt und das Pflegepersonal werden Sie ausführlich beraten.

Wie häufig sich der Patient zur Kontrolle in der Ambulanz vorstellen muss, hängt vor allem von der Grunderkrankung, der Art der Stammzelltransplantation und vom Krankheitsverlauf ab.

Die ersten drei bis sechs Monate nach einer allogenen Stammzelltransplantation sind eine besonders kritische Phase, weil in diesem Zeitraum die meisten Komplikationen (vor allem Infektionen und die akute und chronische Spender-gegen-Empfänger-Reaktion) auftreten. Da diese den Behandlungserfolg gefährden können, sind die Vorstellungstermine in der Ambulanz in dieser Zeit besonders engmaschig (mindestens alle 14 Tage). Später können die Abstände zwischen den Kontrollen dann – je nach Verlauf – verlängert werden.



Achten Sie unbedingt auf die Einhaltung der vorgegebenen ambulanten Untersuchungstermine! Sie dienen der Überprüfung des Krankheitsverlaufs und helfen bei der frühzeitigen Erkennung behandlungsbedingter Komplikationen. Sollten aber unerwartete Komplikationen eintreten, müssen Sie sich unverzüglich bei Ihren Behandlern melden.

6. Welche Komplikationen gibt es und wie werden sie behandelt?

Die folgenden Seiten geben einen Überblick über die häufigsten Komplikationen, die bei einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation *hämatopoetische Stammzelltransplantation* (HSZT) auftreten können.

Hierzu gehören beispielsweise akute und chronische *Infektionen*, die *Spender-gegen-Empfänger-Reaktion*, die Transplantatabstoßung, die Venenverschlusskrankheit, Schmerzen, und das Wiederauftreten der Grundkrankheit.

6.1. Infektionen

Die Luft, die wir einatmen, die Nahrung, die wir zu uns nehmen, die Hände, die wir schütteln, die Dinge, die wir anfassen – alles, mit dem wir im täglichen Leben in Berührung kommen, enthält *Bakterien*, *Viren*, Pilze und andere Organismen, die *Infektionen* auslösen können.

Für einen gesunden Menschen mit einem normalen körpereigenen Abwehrsystem (*Immunsystem*) sind diese alltäglichen Auseinandersetzungen mit Infektionsquellen in der Regel kein großes Problem. Das gesunde Immunsystem sorgt ununterbrochen dafür, dass der Körper einerseits vor Infektionen geschützt wird und andererseits eingedrungene Infektionserreger erfolgreich vernichtet werden.

Bei Patienten, die eine Stammzelltransplantation erhalten haben, sieht das allerdings ganz anders aus, denn ihre *Immunabwehr* ist durch die Behandlung geschwächt. Prinzipiell besteht eine erhöhte Infektgefährdung in den Phasen unmittelbar vor und nach der Transplantation durch die Hochdosistherapie. Bei Patienten, die eine allogene Transplantation erhalten, hält die Gefahr für Infektionen länger an, da sie zusätzlich Medikamente zur Unterdrückung ihres Immunsystems erhalten (sogenannte *Immunsuppression*). Außerdem dauert es einfach einige Monate, bis das sich neu bildende Immunsystem voll funktionsfähig ist, ähnlich wie bei einem Säugling.

6.1.1. Mögliche Infektionsursachen im Überblick

Infektionen treten auf, wenn das körpereigene Abwehrsystem des Patienten nicht richtig funktioniert oder geschwächt ist. Eine behandlungsbedingte Verletzung von Haut und Schleimhäuten kann das Eindringen von Krankheitserregern zusätzlich erleichtern. Im Rahmen einer HSZT gibt es verschiedene Ursachen für eine gestörte *Infektabwehr*. Dazu gehören:

nach autologer und allogener HSZT:

- eine verringerte Anzahl weißer Blutkörperchen, zum Beispiel während der Phase der *Knochenmarkaplasie*
- Schleimhautschäden (Mukositis) in Mund und Magen-Darm-Trakt infolge der Hochdosistherapie
- Fremdkörper wie Venenverweilkatheter oder Urinkatheter

nur nach allogener HSZT:

- eine verringerte Anzahl weißer Blutkörperchen infolge der immunsuppressiven Vorbeugung / Behandlung der *Spender-gegen-Empfänger-Reaktion*
- eine gestörte Funktion der weißen Blutkörperchen, insbesondere der *T-Lymphozyten* und *B-Lymphozyten*
- ein zahlenmäßiges Ungleichgewicht zwischen jenen weißen Blutkörperchen, die Abwehrreaktionen ausführen und jenen, die solche Abwehrreaktionen unterdrücken
- eine verzögerte Regeneration des Knochenmarks durch eine Spender-gegen-Empfänger-Reaktion

6.1.2. Infektionen in der Frühphase nach Stammzelltransplantation (etwa bis Tag +30)

Die ersten Wochen nach der Hochdosistherapie (Konditionierung) und der Stammzelltransplantation sind durch einen ausgeprägten Mangel an weißen Blutzellen (Leukozyten), roten Blutzellen (Erythrozyten) und Blutplättchen (Thrombozyten) gekennzeichnet.

Grund dafür ist die herabgesetzte Knochenmarkfunktion, die so genannte *Knochenmarkaplasie*. Sie kann durchschnittlich bis zu vier Wochen anhalten, bevor sie, mit dem Anwachsen der neuen Stammzellen und der Wiederaufnahme der Blutbildung, in die so genannte Regenerationsphase übergeht (*siehe hierzu auch die Informationen zu Aplasie-Phase und Regenerationsphase*).

Während der Mangel an *Thrombozyten* und *Erythrozyten* durch geeignete *Transfusionen* ausgeglichen werden kann, lässt sich die Funktion der *Leukozyten* durch eine Transfusion nicht in ausreichendem Maße ersetzen. Am gravierendsten ist in dieser Phase der Mangel an *Granulozyten*, einer Untergruppe der Leukozyten, die als so genannte Fresszellen vor allem für die Bekämpfung von *Bakterien* und Pilzen zuständig sind.

Damit beginnt eine Phase der deutlich erhöhten Anfälligkeit für *Infektionen*. Behandlungsbedingte Schleimhautschäden im Mund- und Darmbereich erleichtern zusätzlich das Eindringen von Krankheitserregern.

6.1.2.1. Häufige Krankheitserreger

Folgende Arten von Infektionen kommen in dieser Phase am häufigsten vor:

- Infektionen durch Haut- und Darmbakterien
- Infektionen durch Bakterien, die am zentralen Venenkatheter (zum Beispiel *Hickman-Katheter*) sitzen
- Infektionen durch Schimmelpilze (*Aspergillus*) und Hefepilze (*Candida* spezie)
- Infektion durch *Herpes-simplex-Viren*

Die Hauptinfektionsquelle ist der Darm. Seltener werden Krankheitserreger über die Nahrung oder eine andere Person übertragen.

6.1.3. Vorbeugende Maßnahmen

Obwohl es leistungsfähige *Antibiotika*, Antipilzmittel (*Antimykotika*) und Virusmedikamente (*Virostatika*) gibt, die zum Teil auch vorbeugend verabreicht werden, stellt diese Periode eine Gefährdung für die Patienten dar, die nicht unterschätzt werden darf. Aus diesem Grund wurden wichtige zusätzliche Schutzmaßnahmen entwickelt.

Die wirksamste Maßnahme ist die Unterbringung des Patienten in einem Isolierzimmer mit speziellem Luftfilterungssystem. Eine bedeutende Rolle spielen in diesem Zusammenhang:

- Luftfilteranlagen ("Laminar-Airflow-Einheiten") in den Patientenzimmern
- die *Desinfektion* aller Dinge, die in das Patientenzimmer gebracht werden
- eine keimarme Ernährung
- Zugang für die Angehörigen nur mit spezieller Schutzkleidung und Mundschutz sowie nach gründlicher und regelmäßiger Hände-Desinfektion
- die Vermeidung von Kontakt zu bestimmten Pflanzen oder Tieren
- besonders aufbereitete *Erythrozyten-* und *Thrombozytenkonzentrate* für eventuell notwendige Transfusionen.

Gut zu wissen: Einzelheiten zu diesen und weiteren Schutzmaßnahmen erhalten Sie von Ihrem Transplantationsteam.

6.1.3.1. Behandlung von Infektionen

Trotz all dieser Maßnahmen treten bei den meisten Patienten in der Zeit der *Knochenmarkaplasie* Fieberphasen als Zeichen einer *Infektion* auf.

Die Therapie wird nach einem in jedem Zentrum optimierten Stufenschema durchgeführt. Da bakterielle Infektionen in dieser Phase am wahrscheinlichsten sind, werden unverzüglich Antibiotika über den Venenverweilkatheter [*zentraler Venenkatheter*] verabreicht. In der Regel handelt es sich zunächst um Breitspektrumantibiotika, die gegen verschiedene Bakterien wirksam sind. Wenn sich ein bestimmter Erreger feststellen lässt, kann die Antibiotika-Therapie entsprechend angepasst werden. Ist der zentrale Venenkatheter Ausgangspunkt der Infektion, muss er in der Regel umgehend entfernt beziehungsweise ersetzt werden.

Infektionen durch Fadenpilze (Schimmelpilze, *Aspergillus*) und Hefepilze (*Candida*-Arten) führen häufig zu Lungenentzündungen oder Blutvergiftungen. Sie sind prinzipiell lebensbedrohlich, daher erhält der Patient bereits vorbeugend bestimmte Medikamente. Wird trotz der Prophylaxe eine

Pilzinfektion der Lunge festgestellt, zum Beispiel bei einer *Röntgenuntersuchung* des Brustkorbs, werden andere Pilzmedikamente gegeben. Die Mehrzahl der Pilzinfektionen lässt sich dadurch erfolgreich behandeln.

Herpes-simplex-Viren sind bei vielen Patienten schon im Körper und werden, wenn das Immunsystem geschwächt ist, häufig reaktiviert. Es bilden sich dann Bläschen oder offene Stellen im Mund („Lippenherpes“), die mit erheblichen Schluckbeschwerden einhergehen können. Um eine Infektion mit dem Virus beziehungsweise seine Reaktivierung von vornherein zu verhindern, erhalten alle Patienten eine vorbeugende Behandlung mit Aciclovir. Wenn trotz dieser Behandlung Herpes-simplex-Viren zeigen, werden andere Virusmedikamente eingesetzt.

In den meisten Fällen klingen vor allem bakterielle Infektionen mit der Regeneration des Knochenmarks, also ungefähr vier Wochen nach der Transplantation, wieder ab. Die transplantierten Stammzellen sind dann in der Lage, ausreichend eigene, funktionierende Abwehrzellen (in erster Linie *Granulozyten*) zu bilden.

Gut zu wissen: Lebensbedrohliche Infektionen während der Aplasiephase sind insgesamt selten.

6.1.4. Später auftretende Infektionen

Patienten, die eine *allogene* erhalten, sind nicht nur in den Phasen unmittelbar vor und nach der Behandlung infektgefährdet. Auch nach der Regeneration des *Knochenmarks* besteht bei ihnen noch über längere Zeit eine große *Infektionsgefahr*. Dies hängt damit zusammen, dass die Patienten während der Konditionierungsbehandlung und nach der Transplantation Medikamente erhalten, die das *Immunsystem* unterdrücken (*Immunsuppression*). Damit soll verhindert werden, dass es zu Abstoßungsreaktionen, zum Beispiel der akuten *Spender-gegen-Empfänger-Reaktion*, kommt (siehe Kapitel „*GvH-Krankheit*“).

Die meisten Infektionen treten innerhalb von drei bis sechs Monaten nach der Transplantation auf, also zu der Zeit, wo der Patient meist aus der Klinik bereits entlassen ist. Kommt es zu einer chronischen *Spender-gegen-Empfänger-Reaktion*, die eine länger dauernde immunsuppressive Therapie erforderlich macht, besteht die Infektgefährdung noch wesentlich länger.

Die bedeutsamsten Infektionen in dieser Phase, nachdem das Knochenmark bereits angewachsen, aber das Immunsystem noch unterdrückt ist, werden durch verschiedene Pilze (wie Schimmel- oder Hefepilze) und *Viren* ausgelöst werden. Zu letzteren gehören beispielsweise *Herpes-simplex-Viren*, das *Varizella*, das *Epstein-Barr-Virus* sowie das *Zytomegalie-Virus*. Diese Viren werden in der Regel nicht erst zu diesem Zeitpunkt von außen übertragen, sondern befinden sich infolge früherer, meist harmloser Infektionen schon länger im Körper des Patienten, allerdings in inaktiver Form. Durch die gedämpfte Abwehrlage des Patienten werden sie wieder angeregt und können vor allem lebensbedrohliche Lungenentzündungen (Pneumonien) hervorrufen.

Weitere Infektionserreger können seltenere Organismen wie *Toxoplasma gondii* (Erreger der *Toxoplasmose*) oder *Pneumocystis jirovecii* sein, die ebenfalls zu Lungen- oder auch Hirnhautentzündungen (Meningitiden) führen können.

Vorbeugung: Der Vorbeugung solcher Infektionen dienen, in der frühen Transplantationsphase, zunächst wiederum die beschriebenen Schutzmaßnahmen (siehe oben). Darüber hinaus wird aber noch über einen längeren Zeitraum nach der Transplantation die rechtzeitige und regelmäßige Einnahme von Medikamenten empfohlen, die sich gegen Viren (Virostatika) und Pilze (Antimykotika) richten. Zum Einsatz können auch Antibiotika sowie bestimmte Eiweißsubstanzen, die die körpereigene Abwehr unterstützen (Immunglobuline), kommen.

Durch die geschilderten vorbeugenden und therapeutischen Maßnahmen konnten infektionsbedingte tödliche Komplikationen der Stammzelltransplantation deutlich verringert werden.

6.2. Spender-gegen-Empfänger-Reaktion (GvHD)

Die *Spender-gegen-Empfänger-Reaktion* (englisch: "Graft-versus-Host-Disease", "GvHD") ist eine Komplikation, die speziell bei der allogenen Blutstammzelltransplantation [*allogene*] auftritt. Sie kommt bei der autologen Stammzelltransplantation nicht vor.

6.2.1. Akute Spender-gegen-Empfänger-Reaktion (aGvHD)

Von einer akuten *Spender-gegen-Empfänger-Reaktion* (acute Graft-versus-Host-Disease, aGvHD) spricht man in der Regel dann, wenn sich die Reaktion der Spenderzellen gegen den Organismus des Empfängers innerhalb der ersten 100 Tage nach SZT bemerkbar macht.

Die Spender-gegen-Empfänger-Reaktion (auch „Transplantat-gegen-Empfänger-Reaktion“ oder „*Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion*“ genannt) stellt eine genaue Umkehrung der zum Beispiel aus der Organtransplantation bekannten Abstoßungsreaktion dar. Denn während sich bei der Transplantatabstoßung die *Immunabwehr* des Empfängers gegen Zellen des Spenders richtet (Empfänger-gegen-Transplantat-Reaktion oder Empfänger-gegen-Spender-Reaktion), greifen im umgekehrten Fall – also bei der Spender-gegen-Empfänger-Reaktion – die Immunzellen des Spenders (die *T-Lymphozyten*) den Körper des Empfängers an.

Auch wenn die entscheidenden Gewebemerkmale von Spender und Empfänger übereinstimmen (das ist die Grundvoraussetzung für eine allogene Stammzelltransplantation (SZT), unterscheidet sich das „neue“ *Knochenmark* in manchen Eigenschaften von dem des Patienten. Die Abwehrzellen des Spenders, die im Transplantat enthalten sind, können daher einige Gewebemerkmale des Empfängers als "fremd" erkennen und versuchen, sie wie eingedrungene Fremdstoffe (Antigene) zu vernichten.

Da es sich bei dem Gewebe des Patienten aber nicht um *Antigene* handelt, die durch die Abwehrzellen des Spenders – wie bei einer normalen Immunantwort – beseitigt werden können, muss das Transplantat "lernen", sich an seine neue Umgebung zu "gewöhnen" und sie anzunehmen. Die Experten sprechen auch von Immuntoleranz. Solange sich diese Immuntoleranz noch nicht entwickelt hat, liegt unterschwellig eine Spender-gegen-Empfänger-Reaktion vor. Wird diese klinisch auffällig, das heißt, der Patient wird krank, spricht man von einer Spender-gegen-Empfänger-Erkrankung. Häufig werden die beiden Begriffe allerdings gleichwertig verwendet.

Die *Spender-gegen-Empfänger-Reaktion* beginnt in der Regel zeitgleich mit dem "Anwachsen" des Transplantats beim Empfänger, also mit der Regeneration des Knochenmarks nach der Transplantation. Sie macht sich zunächst durch eine Rötung der Haut bemerkbar und kann im weiteren Verlauf zu Schädigungen der Darmschleimhaut und der Leber führen.

Die Krankheit kann, wenn sie unbehandelt bleibt, ein lebensbedrohliches Ausmaß annehmen. Aus diesem Grund wird im Rahmen einer allogenen HSZT immer eine vorbeugende Behandlung (GvH-Prophylaxe) durchgeführt. Diese Prophylaxe kann zwar in der Regel das Auftreten einer Spender-gegen-Empfänger-Reaktion nicht verhindern, jedoch deren Schweregrad deutlich vermindern (*siehe unten*).

Gut zu wissen: Es gibt eine akute und eine chronische Form der Spender-gegen-Empfänger-Erkrankung (GvHD). Als Unterscheidungskriterium dient in erster Linie der Zeitpunkt, zu dem die Reaktion stattfindet: Eine GvHD bis 100 Tage nach der Transplantation ist definitionsgemäß „akut“, anschließend „chronisch“.

6.2.2. Symptome

Die akute GvHD befällt vor allem Haut, Darm und Leber. Am häufigsten kommt es zu einem Masern-ähnlichen Hautausschlag, der sich – je nach Schweregrad – als leichte Rötung, aber auch in Form schwerer entzündlicher Hautveränderungen äußern kann. Ein Befall des Darmes zeigt sich durch Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen und Durchfälle, die von Bauchschmerzen begleitet sein können.

Bei einem Teil der Patienten kommt es außerdem zu einer Beeinträchtigung der Leberfunktion, die sich durch einen Anstieg der *Leberwerte* und zum Teil auch durch Gelbsucht bemerkbar macht. In seltenen Fällen kann (trotz Behandlung) die Leberfunktionsstörung lebensbedrohliche Ausmaße annehmen und/oder es kann zu schweren Blutungen aus dem Darm kommen.

6.2.3. Häufigkeit und Schweregrad

Etwa 20-40 % der Kinder sind nach der Stammzelltransplantation von einer akuten GvHD betroffen. Im Allgemeinen ist das Auftreten dieser Reaktion vom Alter und vom Transplantat abhängig, aber auch individuelle Faktoren des Patienten spielen eine Rolle.

Je nachdem, welche Organe betroffen sind und wie schwer sich die Erkrankung äußert, werden vier verschiedene Grade der aGvHD unterschieden (I-IV) [[2]]. Die leichteren Formen, Grad I-II, sind bei bösartigen Erkrankungen wie beispielsweise Leukämien durchaus erwünscht, da sie sich auch gegen den Tumor/die Leukämie richten (*Spender-gegen-Leukämie-Reaktion*). Die schweren Formen (III-IV) der aGvHD sind bei einem gut passenden Spender im Kindes- und Jugendalter eher selten.

6.2.4. Chronische Spender-gegen-Empfänger-Reaktion (cGvHD)

Als chronische *Spender-gegen-Empfänger-Reaktion* (chronic Graft-versus-Host-Disease, cGvHD) bezeichnet man eine Reaktion, die zu einem späteren Zeitpunkt, also nach Tag +100 auftritt.

Die chronische GvHD kann sich direkt aus einer akuten GvHD entwickeln. Sie kann aber auch im Anschluss an eine beschwerdefreie Phase nach der akuten GvHD oder sogar ohne eine vorangegangene akute GvHD entstehen.

Zu einer chronischen GvHD kommt es dann, wenn sich die Spenderzellen nicht an das Empfängergewebe gewöhnen, der immunologische Lernprozess also nicht gelingt und damit die erwünschte Immuntoleranz nicht erreicht wird. Diese Komplikation ist umso wahrscheinlicher, je weniger nahe der Spender dem Empfänger bezüglich seiner Gewebemerkmale steht.

6.2.4.1. Symptome

Die chronische GvHD ist ein eigenes Krankheitsbild. Sie gleicht in vielerlei Hinsicht einer Abwehrschwächekrankheit (*Immundefekt*), in anderer Hinsicht aber auch Krankheiten, bei denen sich das *Immunsystem* gegen den eigenen Körper wendet, wie es bei den so genannten *Autoimmunkrankheiten* der Fall ist.

Häufig betroffene Organe sind die Haut, die Augen, die Mundschleimhaut, die Speicheldrüsen, der Darm, die Leber und die Lunge. Die Krankheit kann lokal begrenzt sein (zum Beispiel auf Haut, Schleimhäute, Bindehäute) und die Lebensqualität des Patienten entsprechend beeinträchtigen. Sie kann aber auch auf *systemische* Weise gleich mehrere Organsysteme betreffen und damit zu einer schweren, lebensbedrohlichen Komplikation werden.

Am häufigsten führt die chronische GvHD zu Hautveränderungen (zum Beispiel mit Rötung, Trockenheit, Juckreiz, Veränderung der Hautfarbe, Hautverhärtung) sowie zu ausgeprägter Trockenheit von Mundschleimhaut und Bindehaut. Die Mundschleimhaut ist dann sehr empfindlich gegenüber Säuren und scharfen Gewürzen; außerdem kommt es häufiger zu Karies und Parodontose, denn unser Speichel hat eine wichtige Schutzfunktion gegenüber bakteriellen Schäden.

Ist der Darm betroffen, kann es, wie bei einer akuten GvHD, zu Übelkeit, Erbrechen, schmerzhaften Durchfällen und infolgedessen zu einer verminderten Nährstoffaufnahme und Gewichtsverlust kommen. Eine Leberbeteiligung zeigt sich durch steigende Leberwerte im Blut und zum Teil Gelbsucht. Eine chronische GvHD der Lunge führt zu entzündlichen Veränderungen des Lungengewebes und kann sich durch Reizhusten und Atemnot bemerkbar machen. Auch Muskel- und Gelenkbeschwerden kommen vor.

6.2.4.2. Häufigkeit und Schweregrad

Auch bei der schweren chronischen GvHD (cGvHD) werden verschiedene Schweregrade unterschieden [[2]]. Die Erkrankung kann „subklinisch“ sein, das heißt, sie ist noch ohne *Symptome*, lässt sich aber feingeweblich nachweisen. Bei einer begrenzten (limitierten) cGvHD ist die Haut lokal befallen und/oder es liegt eine Funktionsstörung der Leber vor. Sind mehrere Organe oder Organsysteme betroffen, sprechen die Experten von einer ausgedehnten (extensiven) cGvHD. Bei etwa 10-15 % aller Patienten im Kindesalter kommt es zu einer schwereren chronischen GvHD.

Gut zu wissen: Da die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer chronischen GvHD größer ist, wenn ihr eine akute GvHD vorausgeht, wird das Behandlungsteam besonderes Augenmerk darauf legen, der Krankheit von vornherein durch entsprechende vorbeugende und behandelnde Maßnahmen entgegenzuwirken.

6.2.5. Vorbeugung und Behandlung der Spender-gegen-Empfänger-Reaktion

Um der akuten *Spender-gegen-Empfänger-Reaktion* (GvHD) vorzubeugen oder diese zu behandeln, wird im Allgemeinen eine Therapie durchgeführt, die die Abwehrreaktionen des Transplantats unterdrückt. Es handelt sich um eine so genannte **immunsuppressive Therapie** (*Immunsuppression*).

Derzeit gibt es mehrere Verfahren zur GvH-Prophylaxe, die unterschiedliche Vor- und Nachteile haben. Zum Einsatz kommen dabei unter anderem Substanzen wie *Anti-Thymozyten-Globulin*, Methotrexat sowie Cyclosporin A. Tritt dennoch eine akute GvHD auf, besteht die Ersttherapie in der Gabe von *Kortison*, das die meisten Reaktionen zum Abklingen bringt. Das Transplantationsteam wählt – je nach der Krankheitssituation Ihres Kindes – die individuell passende Behandlung aus. Ausführlichere Informationen zu den verschiedenen Maßnahmen finden Sie im Anschluss.

6.2.5.1. Entfernung der T-Lymphozyten

Die effektivste Methode zur Vorbeugung der *Spender-gegen-Empfänger-Reaktion* ist, die für die Krankheit verantwortlichen *T-Lymphozyten* zu entfernen. Eine solche als „T-Zell-Depletion“ bezeichnete Maßnahme kann durch Gabe bestimmter *Antikörper* (zum Beispiel *Anti-* (ATG) oder Alemtuzumab) in der Konditionierung im Körper („in vivo“) erreicht werden.

Eine andere Methode ist, die T-Lymphozyten außerhalb des Körpers („ex vivo“) vor der Stammzelltransplantation durch verschiedene Methoden aus dem Transplantat entfernt (ex vivo T-Zell-Depletion). Letztere Methode wird vor allem dann eingesetzt, wenn sich Spender und Empfänger in wesentlichen Gewebemerkmalen unterscheiden. Das Verfahren bringt jedoch auch Probleme mit sich, denn die mögliche Abwehrreaktion zwischen Spender und Empfänger wird nunmehr wieder in Richtung des Empfängers verschoben, was ein erhöhtes Risiko der Transplantatabstoßung zur Folge hat.

Insgesamt werden bei nicht bösartigen Erkrankungen praktisch immer Methoden der T-Zell-Depletion eingesetzt, weil man sicher eine schwere GvHD vermeiden möchte, von der diese Patienten keinen Nutzen haben.

6.2.5.2. Cyclosporin A

Das wichtigste medikamentöse Mittel zur Vorbeugung und Behandlung einer *Spender-gegen-Empfänger-Reaktion* ist Cyclosporin A (CSA, alter Handelsname Sandimmun®). Es handelt sich dabei um ein *Antibiotikum*. Cyclosporin A verhindert, dass die *Lymphozyten* zu bestimmten Abwehrreaktionen angeregt werden und hemmt damit auch die Abwehrreaktion der Spenderlymphozyten gegen das Gewebe des Patienten.

Das Medikament besitzt jedoch eine ganze Reihe von Nebenwirkungen; insbesondere schädigt es die Leber und die Nieren und verursacht Bluthochdruck. Diese Nebenwirkungen treten allerdings in den meisten Fällen nur dann auf, wenn die Konzentration des Medikaments im Blut (Blutspiegel des Medikaments) zu hoch ist. Da die Cyclosporin A-Menge, die für eine ausreichende GvH-Prophylaxe notwendig ist, von Patient zu Patient stark schwankt, muss der Blutspiegel der Substanz regelmäßig kontrolliert werden.

Eine weitere Nebenwirkung von Cyclosporin A ist beispielsweise das Auftreten von Zittern, meist jedoch nur zu Beginn der Behandlung und bei hohen Blutspiegeln. Oft wird auch beobachtet, dass die Körperbehaarung zunimmt und das Zahnfleisch sich verändert. Diese Nebenwirkungen können sich nach dem Absetzen des Medikaments allerdings wieder zurückbilden.

Einige Zentren verwenden alternativ auch das dem CSA eng verwandte Tacrolimus (Prograf®). Bei GvHD der Haut- und Schleimhäute werden gern Tacrolimus-haltige Salben verabreicht.

6.2.5.3. Glukokortikoide und Methotrexat

Neben Cyclosporin A werden auch *Glukokortikoide* (wie *Kortison*) und das *Zytostatikum* Methotrexat (MTX) eingesetzt. Methotrexat wird nur zur Vorbeugung einer GvHD eingesetzt und kann zu den Mundschleimhautschädigungen beitragen, die in der Frühphase nach Stammzelltransplantation regelmäßig auftreten. Kortison wird meist nur zur Behandlung einer GvHD eingesetzt.

Im Allgemeinen kann mit den genannten Substanzen in der überwiegenden Zahl der Fälle eine *Spender-gegen-Empfänger-Reaktion* wirksam unterdrückt werden. Führt die Behandlung zunächst nicht zum Erfolg, kann dies durch zwischenzeitlich häufigere Gaben von Glukokortikoiden angestrebt werden.

6.2.5.4. Extrakorporale Photopherese (ECP)

Wegen guter Wirksamkeit bei geringen Nebenwirkungen wird immer häufiger die *Extrakorporale Photopherese* (ECP) eingesetzt. Bei diesem Verfahren werden mittels eines Blutzellseparators (Photopheresegerät) die weißen Blutkörperchen, welche die GvHD verursachen, vom Rest des Blutes getrennt (abzentrifugiert) und mit einem Medikament (8-Methoxypsoralen, Präparat Uvadex®) versetzt.

Anschließend werden diese Zellen speziellen langwelligen *UV-Strahlen* (UVA, ähnlich wie Sonnenlicht) ausgesetzt und dann über den zentralen Venenkatheter zurückgegeben. Medikamente und Strahlen führen zur Zerstörung der krankheitsverursachenden weißen Blutzellen. Photopherese-Behandlungen werden von Ärzten und Krankenschwestern durchgeführt, welche in diesem Verfahren geschult sind. Sie sind nicht in jeder Klinik möglich. Die Behandlungen erfolgen je nach dem Gesundheitszustand des Patienten ambulant oder stationär. Die ECP findet an zwei aufeinanderfolgenden Tagen statt (entspricht einem Zyklus). Die Zyklen werden alle zwei, später

alle vier Wochen wiederholt. Häufig kann durch den Einsatz der ECP die Einnahme von *Kortison* zur Therapie der GvHD reduziert oder gar beendet werden.

6.2.6. Dauer der Behandlung

Die Behandlung einer *Spender-gegen-Empfänger-Reaktion* muss so lange erfolgen, bis diese eindeutig abgeklungen ist. Dies dauert oftmals mehrere Wochen, bei einer chronischen *Spender-gegen-Empfänger-Reaktion* manchmal auch Jahre. Bei letzterer können weitere, hier noch nicht genannte Therapieverfahren zur Anwendung kommen. Schwere Formen der chronischen GvHD sind jedoch oft nicht befriedigend behandelbar.

6.3. Nicht-Anwachsen der Stammzellen oder Transplantatabstoßung

In seltenen Fällen (etwa 3-5 %) können trotz der intensiven vorbereitenden Konditionierungsbehandlung ausreichend Immunzellen (*T-Lymphozyten*) im Körper des Patienten (Transplantat-Empfängers) überleben. Diese Immunzellen können die transplantierten Stammzellen des Spenders als fremd erkennen und bekämpfen.

Es kommt dann entweder gar nicht erst zum Anwachsen der neuen Stammzellen und somit auch nicht zu einer Erholung der Blutbildung (so genanntes Non-Engraftment) oder aber, nach einer Regenerationsphase, zu einer echten Abstoßungsreaktion.

6.3.1. Risikofaktoren

Das Risiko für ein Nicht-Anwachsen oder eine Abstoßung der Spender-Stammzellen ist umso größer, je weniger die Gewebemerkmale (*HLA-Merkmale*) von Spender und Empfänger übereinstimmen. (Das heißt zum Beispiel, dass eine *haploidentische* mit einem höheren Abstoßungsrisiko verbunden ist als eine HLA-identische oder HLA-kompatible Transplantation durch einen passenden Geschwister- oder Fremdspender.) Außerdem ist das Abstoßungsrisiko bei nicht malignen Erkrankungen generell höher, da das Immunsystem des Patienten nicht wie bei einer Leukämie durch zuvor erfolgte Chemotherapien bereits geschwächt ist.

Auch bei Stammzellen aus Nabelschnurblut oder einem Transplantat, aus dem zuvor die T-Lymphozyten des Spenders entfernt wurden (T-Zell-Depletion), besteht ein erhöhtes Risiko der Abstoßung. Darüber hinaus kann der Empfänger durch vorangegangene Blutstammzell-*Transfusionen* empfindlich auf eine weitere Transfusion reagieren (so nannte HLA-Sensibilisierung).

6.3.2. Symptome

Ein Nicht-Anwachsen oder eine Abstoßung des Transplantats kann der Arzt am *Blutbild* erkennen, zum Beispiel an einem fortdauernden beziehungsweise neu auftretenden Mangel an Blutzellen oder auch an bestimmten Entzündungsparametern im Blut (*C-reaktives Protein*, CRP; *Lymphozytose*). Häufig sind Abstoßungsreaktionen mit Fieber verbunden. Auch Zeichen

eines allergischen Schocks (wie Blässe, Schweißausbrüche, Muskelzittern, kalte Haut, Kreislaufbeschwerden bis hin zu Kreislaufversagen) sind möglich.

Meist treten Abstoßungsreaktionen innerhalb der ersten fünfzig Tage nach der Transplantation auf, selten später. Da eine Abstoßungsreaktion schwerwiegend und unter Umständen lebensbedrohlich sein kann, wird das Behandlungsteam frühzeitig Maßnahmen ergreifen, um einer solchen Komplikation entgegenzuwirken.

6.3.3. Möglichkeiten der Vorbeugung und Behandlung

Folgende Möglichkeiten der Vorbeugung beziehungsweise Behandlung stehen zur Verfügung:

Liegt von vornherein ein erhöhtes Abstoßungsrisiko vor (zum Beispiel bei einem nicht vollständig passenden Spender), werden bereits im Rahmen der *Konditionierungsbehandlung* *Antikörper* verabreicht, die sich gegen die *T-Lymphozyten* des Empfängers richten (*Anti-Thymozyten-Globulin*, ATG). Anschließend erfolgen regelmäßige Blutkontrollen (sogenannte *Chimärismus-Analyse*)n, um eine Neubildung von T-Lymphozyten beim Empfänger rechtzeitig zu erkennen [[3]]. Wenn es nach der Transplantation zu einer Abstoßungsreaktion kommt und diese rechtzeitig diagnostiziert wird, kann man mit Hilfe von immunschwächenden Medikamenten (zum Beispiel Cortison) versuchen, dieser entgegenzusteuern. Unter Umständen muss die Transplantation nach einer erneuten Konditionierungsbehandlung wiederholt werden. Je nach Situation und Zentrumserfahrung werden gegebenenfalls auch Stammzellen eines anderen Spenders gegeben.

6.4. Lebervenenverschlusskrankheit (VOD)

Die Lebervenenverschlusskrankheit (englisch: veno-occlusive disease, VOD) ist eine besonders schwerwiegende Komplikation, die in den ersten vier Wochen nach der Stammzelltransplantation auftreten kann. Es handelt sich dabei um eine schwere Leberschädigung.

Ausgelöst wird die Erkrankung durch Medikamente (wie Busulfan), die bei der Konditionierungsbehandlung und auch nach der Transplantation eingesetzt werden. (Zur Vermeidung einer VOD wird daher inzwischen in vielen Zentren der Busulfanspiegel gemessen, um zu hohe Dosierungen zu reduzieren). Die Leber als die Entgiftungszentrale des Körpers ist dadurch besonders belastet, so dass es häufig zu Leberfunktionsstörungen kommt. Meist handelt es sich dabei nur um leichte Leberschäden, die sich fast immer vollständig zurückbilden. In selteneren Fällen (5-10 %) tritt eine Venenverschlusskrankheit auf.

Bei der Venenverschlusskrankheit kommt es in der Leber, vermutlich durch eine Schädigung der Blutgefäßwände, zu einem Verschluss kleiner Venen und infolgedessen zu einem Blutstau (so genannte akute Stauungsleber), der zu Lebervergrößerung und Zerstörung von Lebergewebe führt. Der Blutstau in der Leber verursacht auch einen Mangel an Blut im großen Körperkreislauf. Die Krankheit führt somit letztlich zu einer enormen Beeinträchtigung des gesamten Blut- und Nährstoffkreislaufs.

Gut zu wissen: Frühzeichen einer VOD ist die rasche Gewichtszunahme. Das regelmäßige Wiegen des Patienten ist daher sehr wichtig, damit die Krankheit frühzeitig erkannt und behandelt werden kann. Die Krankheit äußert sich zudem durch Schmerzen im (rechten) Oberbauch, Bauchwassersucht (*Aszites*), Gelbsucht und, bei schweren Verläufen, einer gestörten Nierenfunktion. Im *Blutbild* lässt sich die VOD auch an einem akuten Abfall der Blutplättchen erkennen, der durch einen erhöhten Abbau in der Milz verursacht wird.

Eine Venenverschlusskrankheit lässt sich meist gut mit Medikamenten behandeln. Ein möglichst frühzeitiger Behandlungsbeginn erhöht den Erfolg der Therapie. Wenn die Krankheit überstanden ist, erholt sich die Leber in der Regel wieder vollständig. Sehr schwere Krankheitsverläufe sind allerdings lebensbedrohlich und können auch tödlich enden.

6.5. Gemischter Chimärismus / Wiederauftreten der Grundkrankheit

Nach einer allogenen Stammzelltransplantation eignet sich die so genannte *Chimärismus* um festzustellen, wie viele der Blutzellen vom neuen Knochenmark gebildet werden. Dabei wird der Spenderanteil im Blut untersucht.

Die Überwachung der Chimärismus nach allogener Blutstammzelltransplantation ist ein wichtiges diagnostisches Verfahren, um frühzeitig ein Transplantatversagen oder ein Wiederauftreten der Grunderkrankung zu erkennen. Der Chimärismus kann im *peripheren* Blut oder direkt im *Knochenmark* bestimmt werden.

Bei Kindern und Jugendlichen mit einer gutartigen Erkrankung des blutbildenden Systems hat sich gezeigt, dass auch bei einem weiter bestehenden eigenem Teilanteil von blutbildenden Zellen im Knochenmark (gemischter Chimärismus) eine ausreichende Zahl gesunder Blutzellen gebildet wird und damit eine Krankheitsfreiheit erreicht wird.

Für den Fall, dass sich eine komplette *autologe* Regeneration einstellt, das heißt, dass die Blutbildung wieder komplett vom eigenen Knochenmark übernommen wird, muss unter Umständen eine erneute Stammzelltransplantation versucht werden.

7. Spätfolgen der Stammzelltransplantation

Eine *hämatopoetische Stammzelltransplantation* (HSZT), insbesondere die *allogene*, ist noch immer mit erheblichen akuten Nebenwirkungen und Langzeitfolgen behaftet. Sie sind auf die hoch dosierte *Chemotherapie (Konditionierung)* sowie auf die Stammzelltransplantation selbst zurückzuführen:

- Durch die allogene Stammzelltransplantation kommt es bei einem Teil der Patienten zu einer *chronischen Spender-gegen-Empfänger-Reaktion*, die sich gegen verschiedene Organe und Organsysteme richten kann. Betroffen sind hauptsächlich Haut, Leber und der Magen-Darm-Trakt (*siehe Kapitel „Komplikationen“*).
- Aufgrund der Therapie sind auch Schädigungen von Lunge, Herz, Nieren, *Nervensystem*, *Knochenmark* und Muskulatur möglich.
- Besonders gefährdet ist das *Hormonsystem* (endokrine System) des Patienten; es kann teilweise oder komplett ausfallen. Häufig tritt eine Schilddrüsenunterfunktion auf. Nicht selten sind auch Wachstumsverzögerungen (durch eine Störung der Wachstumshormonausschüttung) sowie eine Verzögerung der *Pubertät* (durch beeinträchtigte Bildung von Geschlechtshormonen). Aus diesem Grund ist die langfristige hormonelle Nachsorge von SZT-Patienten besonders wichtig. Sie umfasst die regelmäßige Untersuchung des Patienten und, gegebenenfalls, eine Behandlung mit entsprechenden Hormonen.
- Die intensive Chemotherapie kann zu einer bleibenden Unfruchtbarkeit führen. Grundsätzlich sollten alle Patienten mit nicht bösartigen Grunderkrankungen, die sich bereits in oder nach der Pubertät befinden, während der Planung der SZT über die Fruchtbarkeit erhaltenden Maßnahmen aufgeklärt werden. Besonders bei Jungen besteht dann leicht die Möglichkeit, Spermien zu sammeln und einzufrieren (sogenannte *Kryokonservierung*) (*siehe auch weiterführendes Kapitel zu Fruchtbarkeit im Anschluss*).
- Des Weiteren besteht ein erhöhtes Risiko, dass zu einem späteren Zeitpunkt eine bösartige *Tumorerkrankung* eintritt. Das Risiko ist bei einer Kombination von Chemo- und Strahlentherapie höher als bei alleiniger Chemotherapie [[4]] [[5]]. Auch eine chronische Spender-gegen-Empfänger-Reaktion (GvHD) begünstigt die Entstehung von Tumoren, denn sie führt zu einer anhaltenden Beeinträchtigung des *Immunsystems*. Vor allem Krebserkrankungen der Haut spielen hier eine Rolle.
- Durch die Stammzelltransplantation können sich zudem Störungen des Zuckerstoffwechsels, des Geschmackssinns sowie psychische Beeinträchtigungen einstellen.

Weitere, allgemeine Informationen zu möglichen Spätfolgen an Organen oder Organsystemen (wie Fortpflanzungsorgane, Niere, Herz) erhalten Sie in unserer Patienteninformation im Partnerportal kinderkrebsinfo zum Thema „[Spätfolgen - Betroffene Organe](#)“.

7.1. Fruchtbarkeitserhaltende (fertilitätserhaltende) Maßnahmen

Mit dem zunehmenden Einsatz der HSZT bei Patienten mit nicht-malignen Erkrankungen rücken auch Themen wie Lebensqualität und Langzeitfolgen der HSZT in den Vordergrund. Rückblickende Untersuchungen von Thalassämie-Patienten zeigen, dass diejenigen, die eine HSZT erhalten haben, eine deutlich bessere Lebensqualität genießen als Patienten, die weiterhin eine konventionelle Therapie bekommen haben. Insbesondere bei Kindern gleicht sich die Lebensqualität nach erfolgreicher Transplantation an die der altersangepassten Normalbevölkerung an.

Allerdings führt die für die HSZT notwendige Konditionierung bei 80-100 % der Patienten zu einer Unfruchtbarkeit (Infertilität). Das Risiko der Infertilität nach einer HSZT hängt von der Grunderkrankung, einer möglicherweise bereits vor Beginn der Therapie reduzierten Keimzellreserve, Vortherapien, der Eisenüberladung, den verwendeten Konditionierungsmedikamenten und dem Alter des Patienten zum Zeitpunkt der HSZT ab.

Insbesondere alkylierende Substanzen - typischerweise Busulfan und Cyclophosphamid - führen zu einer partiellen oder kompletten Schädigung der *Gonaden*funktion bei beiden Geschlechtern mit dem möglichen Verlust der *Keimzellen* oder einer verkürzten reproduktiven Phase bei den betroffenen Mädchen und Frauen. Aufgrund der unzureichenden Datenlage zur Fertilität nach *Konditionierung* mit reduzierter Toxizität (RIC) sollte aktuell bei allen Patienten, die eine HSZT erhalten, eine Beratung über fertilitätserhaltende Maßnahmen erfolgen.

Dasselbe gilt für Patienten, die eine *Gen*therapie wegen einer Thalassämie oder Sichelzellerkrankung erhalten. Auch bei ihnen führt die Chemokonditionierung, meist mit Busulfan, häufig zur Unfruchtbarkeit (Infertilität). Aktuell stehen keine sicheren medikamentösen Maßnahmen zur Verfügung, die die Schädigung der Gonaden durch die *Chemotherapie* verhindern.

Deshalb zielen die Maßnahmen zum Fertilitätserhalt stets auf die Entnahme und *Kryokonservierung* (Einfrieren) von Eizellen oder Ovargewebe beziehungsweise von Spermien oder Hodengewebe.

Viele HSZT bei Patienten mit nicht-malignen Erkrankungen werden im frühen Kindesalter, das heißt lange vor der Pubertät, durchgeführt. Die in dieser Phase ruhenden Keimzellen sind weniger empfänglich für schädliche Substanzen (Noxen) als nach der Pubertät, aber auch weniger zugänglich für eine Kryokonservierung. Erfreulicherweise eröffnen Fortschritte in der Reproduktionsmedizin auch für vor-pubertäre Patienten neue Perspektiven durch den Einsatz fruchtbarkeitserhaltender Maßnahmen. Allerdings sollte im Beratungsgespräch ausdrücklich auf den derzeit noch experimentellen Charakter fruchtbarkeitserhaltender Maßnahmen bei vorpubertären Mädchen und Jungen hingewiesen werden.

8. Überblick über das Blutbildende System

8.1. Stammzellen

Blutstammzellen (hämatopoetische Stammzellen, HSZ) sind Vorläuferzellen der Blut bildenden Zellen. Sie verfügen über zwei wesentliche Eigenschaften:

- a. Sie können sich selbst erneuern.
- b. Sie können zu Zellen der verschiedenen Blutzellreihen ausreifen.

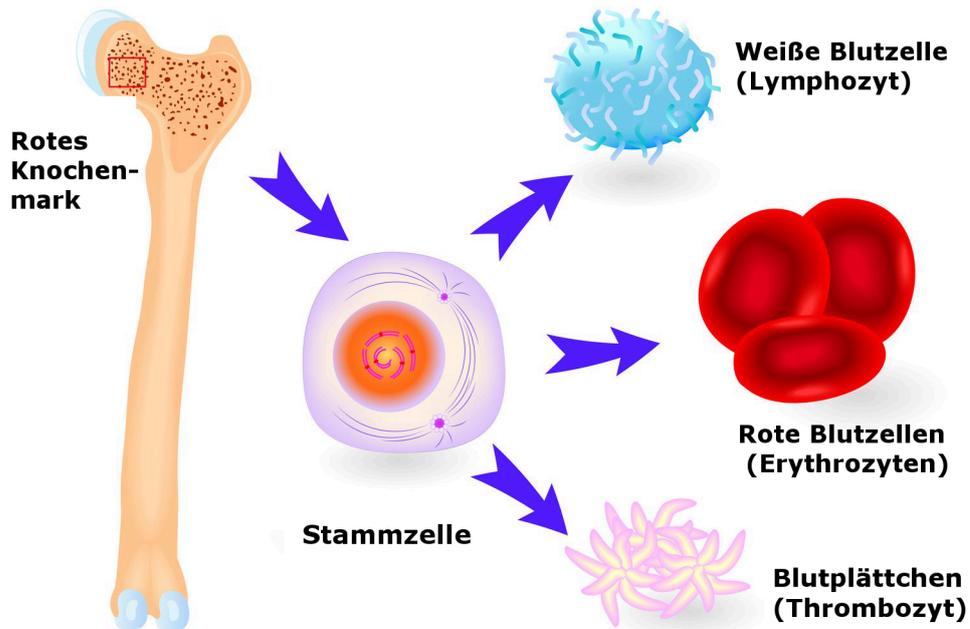
Aufgrund dieser Eigenschaften werden Blutstammzellen auch "pluripotente" Zellen genannt. Sie befinden sich im *Knochenmark* (nicht zu verwechseln mit dem Rückenmark, welches ein Teil des zentralen Nervensystems ist und mit der Blutbildung nichts zu tun hat).

Das Knochenmark ist ein weiches, schwammartiges Gewebe im Inneren vieler Knochen (Wirbelkörper, Becken-, Oberschenkelknochen, Rippen, Brustbein, Schulterblatt, Schlüsselbein). Dort bilden die Blutstammzellen einen Stammzell-Vorrat, den so genannten Stammzell-Pool.

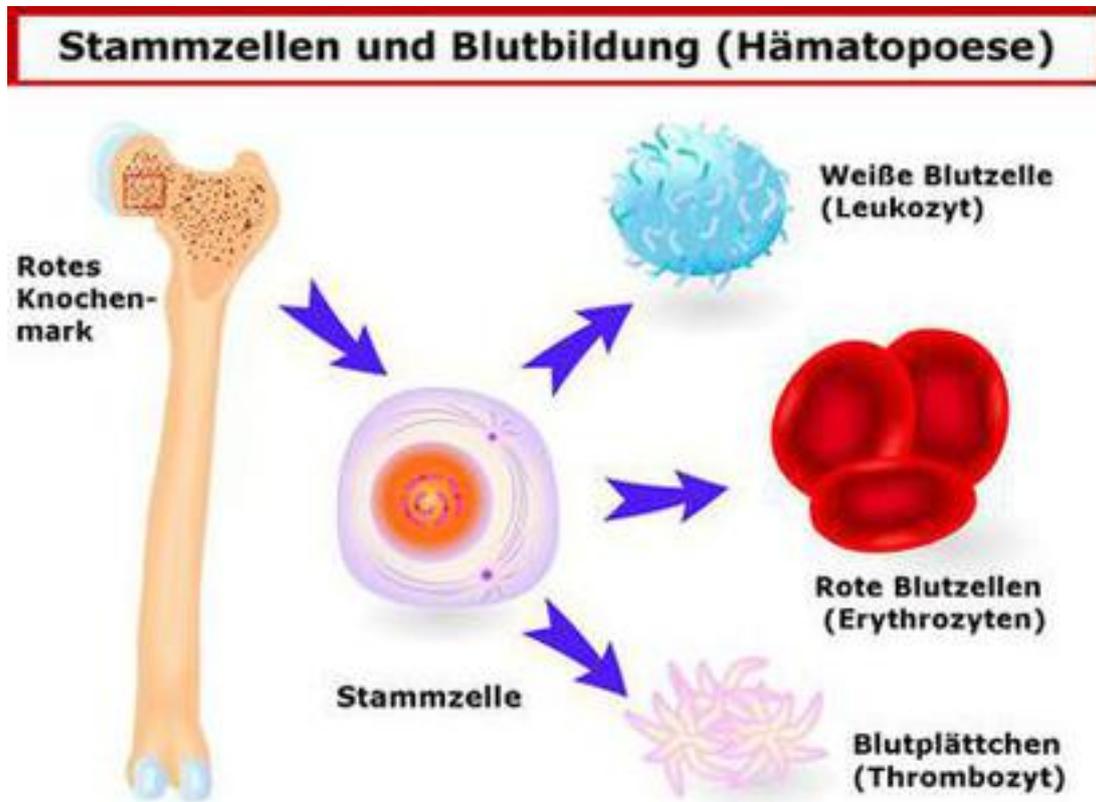
Gut zu wissen: Im Beckenknochen ist das Knochenmark nur durch eine relativ dünne Knochenschicht von der Haut getrennt. Aus diesem Grund kann aus diesem Knochen ohne wesentliche Risiken Knochenmark für Untersuchungszwecke und zur Transplantatgewinnung entnommen werden (Beckenkammstanze, Beckenkammpunktion).

8.2. Differenzierung

Stammzellen und Blutbildung (Hämatopoese)



Jede Stammzelle kann viele Millionen von Nachkommen bilden. Diese reifen heran, um die natürlich absterbenden, lebensnotwendigen Blutzellen – mehrere Milliarden am Tag – regelmäßig wieder zu ersetzen.



Wenn der Reifungsprozess einer Stammzelle begonnen und eine bestimmte Richtung eingeschlagen hat, zum Beispiel in die Zellreihe der roten Blutkörperchen, dann geht sie allmählich als Vorratzzelle verloren. Ihre weitere Zukunft ist vorprogrammiert und sie kann sich nicht mehr in eine andere Richtung, zum Beispiel in die Zellreihe der weißen Blutkörperchen, entwickeln. Dieser Entwicklungsprozess wird *Differenzierung* genannt.

Nach heutigem Wissen sind verschiedene wachstumsstimulierende Faktoren, so genannte *Zytokine*, mit unterschiedlichen Mechanismen an der Differenzierung der Blutstammzellen beteiligt. Manche dieser *Zytokine*, beispielsweise *G-CSF* (engl.: "growth-colony-stimulating-factor"), *Erythropoetin* und *Thrombopoetin*, können bereits künstlich hergestellt werden. In der Transplantationsmedizin können sie zur Stimulation des *Knochenmarks*, also zur Anregung der Stammzellendifferenzierung eingesetzt werden.

Wenn die Blutzellen ausgereift sind, gelangen sie aus dem Knochenmark in das in unseren Blutgefäßen fließende Blut. Dieses "periphere Blut" setzt sich aus einem flüssigen Anteil (*Blutplasma*) und aus den Blutzellen zusammen. Es werden drei Hauptgruppen von Blutzellen unterschieden:

- rote Blutkörperchen (Erythrozyten)
- weiße Blutkörperchen (Leukozyten)
- Blutplättchen (Thrombozyten)

8.3. Rote Blutkörperchen (Erythrozyten)

Die roten Blutkörperchen, auch rote Blutzellen oder *Erythrozyten* genannt, bilden den Hauptanteil an den Zellbestandteilen des Blutes. Sie machen 99 % aller Blutzellen aus. Die roten Blutzellen und der in ihnen enthaltene rote Blutfarbstoff, das *Hämoglobin*, geben dem Blut seine rote Farbe.

Die wichtigste Aufgabe der Erythrozyten ist es, den Sauerstoff von der Lunge in die Organe und Gewebe des Körpers zu transportieren. Wenn die Zahl der roten Blutkörperchen verringert ist (Anämie), erhalten Körperorgane nicht genügend Sauerstoff. Leistungsminderung, Müdigkeit und Kurzatmigkeit bei nur geringen Belastungen können die Folge sein.

Um die Erythrozytenfunktion zu überprüfen, wird nicht in erster Linie die Zahl der Zellen im Blut untersucht; entscheidend sind vielmehr ihr Volumen, der so genannte *Hämatokrit* (abgekürzt: "Hk-Wert"), und die Menge des Hämoglobins, das sie enthalten (abgekürzt: "Hb-Wert"). Wenn diese Werte deutlich sinken und Zeichen einer *Anämie* auftreten, kann eine Übertragung (Transfusion) von Erythrozytenkonzentraten (abgekürzt: "EK-s") notwendig sein, um die fehlenden Blutzellen zu ersetzen. Je nach Ursache der Anämie kann in manchen Fällen auch die Gabe von *Erythropoetin* angezeigt sein. Die Substanz regt die Bildung roter Blutkörperchen an.

8.3.1. Blutgruppenmerkmale

Die *Erythrozyten* tragen an ihrer Oberfläche die so genannten Blutgruppenmerkmale (Blutgruppenantigene). Es handelt sich dabei um bestimmte Strukturen (zum Beispiel Eiweiß-Zucker-Moleküle), die – je nach *Blutgruppe* – charakteristisch sind und die man von den Eltern geerbt hat. Beim Menschen unterscheidet man unter anderem die Blutgruppen A, B, AB und 0 (Null).

Gut zu wissen: Ein Mensch mit Blutgruppe A trägt auf der Oberfläche der roten Blutkörperchen das Antigen A. Bei Blutgruppe B befindet sich auf der Erythrozytenoberfläche das Antigen B. Menschen mit der Blutgruppe AB haben auf ihren roten Blutzellen Antigen A und Antigen B. Blutgruppe Null bedeutet, dass der Mensch weder Antigen A noch B hat.

Im *Blutplasma* jedes Menschen befinden sich bestimmte Abwehrzellen, die *Antikörper* gegen fremde Blutgruppen-Antigene bilden. Wenn solche Blutgruppen-Antikörper mit fremden Antigenen in Kontakt kommen, binden sie sich an diese und können so eine Abwehr- und damit Unverträglichkeitsreaktion auslösen. Experten sprechen auch von einer Antigen-Antikörper-Reaktion. Kein Mensch hat Antikörper gegen die Antigene seiner eigenen Blutgruppe. Aber:

- Menschen mit der Blutgruppe A haben Antikörper gegen Blutgruppe B (Anti-B).
- Menschen mit der Blutgruppe B haben Antikörper gegen Blutgruppe A (Anti-A).
- Menschen mit der Blutgruppe Null haben Antikörper gegen die Blutgruppen A und B.
- Menschen mit der Blutgruppe AB haben keine Blutgruppenantikörper.

Bevor Erythrozytenkonzentrate (und ebenso Leukozyten- und Thrombozytenkonzentrate) von Spendern mit der Blutgruppe A, B oder AB übertragen (transfundiert) werden, muss der Arzt mit

Hilfe einer einfachen labortechnischen Methode, der so genannten *Kreuzprobe*, sicherstellen, dass die Blutgruppe des Empfängers mit der des Spenders übereinstimmt.

Gut zu wissen: Blutprodukte der Blutgruppe Null nennt man auch "Universalspenderblut", da gegen dieses Blutgruppenmerkmal keine Antikörper existieren. (zur Erinnerung: Erythrozyten mit der Blutgruppe Null besitzen weder Antigen A noch B auf ihrer Oberfläche. Dadurch kann es auch zu keiner Antigen-Antikörper-Reaktion kommen). „Universalempfänger“ für Erythrozytenkonzentrate sind Menschen mit Blutgruppe AB, da ihr Blutplasma keine Antikörper gegen Erythrozyten anderer Blutgruppen enthält

8.3.2. Blutgruppenwechsel

Im Rahmen einer allogenen *Stammzelltransplantation* (SZT) ist es für viele Betroffenen überraschend, dass zwar die Gewebemerkmale von Spender und Empfänger übereinstimmen müssen, nicht aber deren Blutgruppenmerkmale (Blutgruppenantigene). Das heißt, dass Patient und Spender völlig unterschiedliche *Blutgruppen* haben können.

Erhält der Patient Blutstammzellen von einem Spender mit anderer Blutgruppe, so kommt es im Verlauf der Transplantation zu einem langsamen Wechsel der Blutgruppenmerkmale. Etwa sechs Monate nach der Stammzelltransplantation weist der Patient schließlich die Blutgruppe des Stammzellspenders auf. Wenn während der Übergangszeit eine Bluttransfusion notwendig ist, muss Blut der Blutgruppe Null übertragen werden, damit keine Unverträglichkeitsreaktionen auftreten können.

Achten Sie gemeinsam mit dem Transplantationsteam darauf, dass Ihr Kind bei Bedarf und zum gegebenen Zeitpunkt einen neuen Blutgruppenausweis erhält.

8.4. Blutplättchen (Thrombozyten)

Die Blutplättchen, auch *Thrombozyten* genannt, machen gemeinsam mit den weißen Blutkörperchen (Leukozyten) lediglich 1 % aller Blutzellen aus. Sie sind hauptsächlich für die *Blutgerinnung* und somit für die Blutstillung verantwortlich. Die Thrombozyten sorgen dafür, dass bei einer Verletzung die Wände der Blutgefäße innerhalb kürzester Zeit abgedichtet werden und somit die Blutung zum Stillstand kommt. Sie erfüllen diese Aufgabe im Zusammenwirken mit bestimmten Gerinnungsfaktoren, die im *Blutplasma* enthalten sind.

Wenn die Zahl der Thrombozyten im Blut stark abfällt, bedeutet dies, dass die Gefahr für Blutungen erhöht ist. Hinweise auf eine erhöhte Blutungsgefährdung durch Blutplättchenmangel, beispielsweise im Rahmen einer *Chemotherapie*, sind kleine punktförmige Haut- oder Schleimhautblutungen. Durch die Übertragung (Transfusion) von Blutplättchen (Thrombozytenkonzentrat, abgekürzt: "TK-s") kann in den meisten Fällen eine ausreichende Thrombozytenzahl aufrecht erhalten werden.

Bei Patienten, die schon viele *Transfusionen* erhalten haben, kann es gelegentlich zu einer so genannten „Sensibilisierung“ gegen die Oberflächenmerkmale fremder Thrombozyten kommen sind. Sensibilisierung bedeutet in diesem Zusammenhang, dass der Körper des Patienten

Antikörper gegen diese Art von Thrombozyten gebildet hat. Dies hat wiederum zur Folge, dass die übertragenen Thrombozytenkonzentrate nach der Transfusion schnell wieder abgebaut werden und daher nur in geringem Maße ihre Aufgabe erfüllen können. In solchen Fällen werden Thrombozyten von ausgewählten Spendern transfundiert, deren Gewebemuster eng mit dem des Patienten übereinstimmt.

Wenn die Thrombozytenzahl nach einer Transfusion nur geringfügig ansteigt, muss dies jedoch nicht in jedem Fall auf eine Sensibilisierung hindeuten. In vielen Situationen, die im Rahmen einer *Stammzelltransplantation* auftreten können, beispielsweise bei *Infektionen* oder Schleimhautschäden, werden Thrombozyten einfach schneller verbraucht, so dass entsprechend häufiger Thrombozytenkonzentrat transfundiert werden muss.

8.5. Weiße Blutkörperchen (Leukozyten)

Die weißen Blutkörperchen oder *Leukozyten* machen gemeinsam mit den Blutplättchen lediglich 1 % aller Blutzellen aus. Sie werden – abhängig von ihren Aufgaben – in weitere Untergruppen aufgeteilt: Mit einem Anteil von 60 bis 70 % am stärksten vertreten sind die so genannten *Granulozyten*; 20 bis 30 % sind *Lymphozyten* und 2 bis 6 % *Monozyten* („Fresszellen“). Diese Unterteilung und auch die Auszählung erfolgt im Blutaussstrich durch mikroskopische Betrachtung der Blutzellen nach einer speziellen Anfärbung (*Differentialblutbild*).

8.5.1. Granulozyten

Die *Granulozyten* sind wesentlich für die Abwehr von *Infektionen*, insbesondere von *Bakterien* und Pilzen. Je nach ihrem Färbeverhalten unterscheidet man basophile, eosinophile und neutrophile Granulozyten.

Die Zahl der Granulozyten im peripheren Blut spielt allgemein bei der Krebsbehandlung eine wesentliche Rolle. Nach allgemeiner Erfahrung kann man davon ausgehen, dass der Patient bei einer Granulozytenzahl von unter 500 bis 1000 pro Mikroliter deutlich gefährdet ist, auch durch Krankheitserreger, die für einen gesunden Menschen harmlos sind.

Gut zu wissen: Im Rahmen einer *Stammzelltransplantation* nennt man die Zeit, in der die Granulozytenzahlen des Patienten entsprechend erniedrigt sind, *Aplasi*phase. Während dieser Phase ist es wichtig, dass der Patient vor *Infektionen* geschützt wird. Diese Vorbeugung wird durch Isolationsmaßnahmen und durch Behandlung mit *Antibiotika* erzielt, bis die Granulozytenzahlen wieder ansteigen.

8.5.2. Monozyten

Monozyten sind Blutzellen, die in die Gewebe wandern und dort als „große Fresszellen“ (*Makrophagen*) Krankheitserreger, Fremdkörper und abgestorbene Zellen aufnehmen

und beseitigen. Außerdem präsentieren sie Teile der aufgefressenen und verdauten Organismen auf ihrer Oberfläche und regen auf diese Weise die *Lymphozyten* zur *Immunabwehr* an.

8.5.3. Lymphozyten

Die dritte Untergruppe der weißen Blutkörperchen sind die *Lymphozyten*. Diese Blutzellen lassen sich nicht nach ihrem Aussehen, jedoch nach ihren Aufgaben weiter unterteilen. Mit Hilfe bestimmter (immunologischer) Labormethoden werden *T-Lymphozyten*, *B-Lymphozyten* sowie einigen weitere, seltenere Untergruppen unterschieden.

Bei einer Stammzelltransplantation spielen insbesondere die T-Lymphozyten eine bedeutende Rolle: Ihre Hauptaufgabe ist zum einen die Bekämpfung von *Virusinfektionen*, zum anderen die Unterscheidung zwischen fremden und eigenen Körperzellen. Somit sind die T-Lymphozyten die Zellen, die wesentlich sowohl für eine Abstoßung des Transplantats als auch für eine Reaktion der Spenderzellen gegen den Organismus des Empfängers (*Transplantat-gegen-Wirt-Krankheit*, GvHD) verantwortlich sind.

8.5.4. T-Helferzellen, T-Killerzellen und T-Suppressorzellen

Eine Abwehrreaktion des Körpers (Immunantwort) läuft in mehreren Schritten und unter Beteiligung verschiedener Arten von *T-Lymphozyten* (T-Zellen) ab:

- a. Zunächst erkennen so genannte "T-Helferzellen" die eingedrungenen fremden Zellen, also beispielsweise Krankheitserreger oder fremde menschliche Körperzellen. Sie regen daraufhin die Bildung von "T-Killerzellen" an.
- b. Die T-Killerzellen spüren den Eindringling auf und zerstören ihn.
- c. Sobald die Killerzellen erfolgreich waren, sorgen so genannte "T-Suppressorzellen" dafür, dass die Immunantwort unterdrückt und beendet wird.
- d. Die T-Helferzellen haben noch eine weitere Fähigkeit: Sie können die Tätigkeit von *B-Lymphozyten* anregen, indem sie diesen die Eigenschaften der fremden Zellen (Antigene) präsentieren.
- e. Die B-Lymphozyten können daraufhin gezielt *Antikörper* produzieren.
- f. Die Antikörper wiederum binden an die körperfremden Strukturen (Antigene) und aktivieren eine Gruppe bestimmter Eiweiße im Blut (das so genannte Komplementsystem) dazu, die fremde Zelle zu attackieren und aufzulösen.
- g. Sobald diese Auflösung (Lyse) beendet ist, nähern sich andere weiße Blutkörperchen (*Makrophagen*, *Monozyten*), die die Abfallprodukte der Lyse beseitigen.
- h. Gleichzeitig beenden die T-Suppressorzellen die Antikörperproduktion.

Der Mensch produziert im Laufe seines Lebens Millionen von Antikörper durch die Tätigkeit der B-Lymphozyten. Sobald einmal ein bestimmter Antikörper als Reaktion auf eine bestimmte

Fremdzelle produziert wurde, kann er sich über mehrere Jahre im Blutkreislauf aufhalten und dadurch vor einer erneuten "Attacke" durch diese bestimmte Zellart schützen.

Während die *Transfusion* von *Erythrozyten* und *Thrombozyten* heute technisch kein Problem mehr darstellt, stehen für den Ersatz von Leukozyten im Falle einer Mangelsituation noch keine vergleichbaren Verfahren zur Verfügung.

Die Gabe von künstlich hergestellten Wachstumsfaktoren (Zytokinen) kann in bestimmten Situationen helfen, die *Stammzell-Differenzierung* im Knochenmark zu beschleunigen. Die *Aplasiaphase* (nach einer Stammzelltransplantation) kann aber mit den derzeit verfügbaren Techniken nicht verhindert werden. Möglicherweise können in Zukunft Verfahren zur Vermehrung von Stammzellen und Vorläuferzellen außerhalb des Körpers (so genannte "Ex-vivo-Expansionen") dazu beitragen, diese Aplasiaphase weiter zu verkürzen.

8.6. HLA-Merkmale

Jedes Lebewesen erbt bestimmte körperliche Eigenschaften von seinen Vorfahren. Manche dieser erblichen Eigenschaften, beispielsweise die Haut- oder Augenfarbe, sind für jedermann mit dem bloßen Auge erkennbar. Andere vererbte Merkmale wiederum, wie die *Blutgruppe* und die *HLA*-Merkmale, müssen mit Hilfe bestimmter labortechnischer Methoden nachgewiesen werden.

Der Begriff "*HLA-System*" steht für "human leukocyte-antigen system" – das ist die englische Bezeichnung für das Zusammenwirken verschiedener erblicher Merkmale auf den *Leukozyten* des Menschen. Diese Merkmale bestehen aus vielen verschiedenen Kombinationen von Paaren zahlreicher Eiweiße (HLA-Antigene), die sich an unterschiedlichen Orten (genannt A, B, C, E, DP, DQ, DR) auf der Oberfläche der weißen Blutkörperchen befinden.

Von den Orten HLA-A, HLA-B und HLA-DR weiß man, dass sie eine wichtige Rolle bei der Abwehr von Infektionserregern und körperfremden Stoffen spielen (Letzteres zeigt sich zum Beispiel auch als Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion bei der allogenen *Stammzelltransplantation*). Ein Partner eines solchen Eiweißpaares wird jeweils von der Mutter, der andere vom Vater vererbt.

Zum heutigen Zeitpunkt sind ungefähr 20 verschiedene HLA-A, 50 verschiedene HLA-B- und 20 verschiedene HLA-DR-Antigene bekannt. Da jeder Mensch über zwei dieser Antigene an jedem HLA-Ort verfügt, kann man sich kaum vorstellen, wie viele Kombinationen (mehr als 600 Millionen) von HLA-Antigenen in der Gesamtbevölkerung theoretisch möglich sind.

Um bei einer allogenen Stammzelltransplantation Abstoßungsreaktionen vorzubeugen, wird der richtige, also "passende" Spender durch eine so genannte Gewebe-Typisierung (*HLA-Typisierung*) ermittelt.

8.7. CD34-Antigen und Stammzellzählung

Im *Knochenmark* kann noch eine weitaus größere Zahl von Blutzellen unterschieden werden. Es handelt sich hierbei um unreife Vorläuferzellen aller zuvor beschriebenen Zellen des peripheren Blutes.



Die unreifsten Zellen des Knochenmarks sind die mehrfach erwähnten *Blutstammzellen*, aus denen sich alle Zellen des peripheren Blutes entwickeln. Gerade wegen ihrer Unreife können diese Zellen allerdings nicht aufgrund ihres Aussehens allein bestimmt werden. Mit einer *immunologischen* Methode, nämlich dem Nachweis eines bestimmten Eiweißes auf den Stammzellen – dem so genannten CD34-Antigen – ist es jedoch möglich, deren Anzahl ungefähr abzuschätzen.

Dies ist besonders bei der Transplantation von Stammzellen aus dem peripheren Blut von Bedeutung, da durch die Bestimmung der CD34-positiven Zellen sicher-gestellt werden kann, dass das Transplantat eine ausreichende Menge an Stammzellen enthält. Vor der Transplantation von Stammzellen aus dem Knochenmark ist dieser Nachweis nicht zwingend. Hier reicht es in der Regel, die Gesamtzahl aller kernhaltigen Zellen zu bestimmen.

Literaturverzeichnis

- [1] Müller CR, Mytilineos J, Ottinger H, Arnold R, Bader P et al. „ Deutscher Konsensus 2013 zur immungenetischen Spenderauswahl für die allogene Stammzelltransplantation“ *Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Immungenetik DGI* 2013, <https://www.immungenetik.de/index.php/vorstand/docman2/oeffentlich/dgi-empfehlungen/615-dritter-deutscher-konsensus-zur-immungenetischen-spenderauswahl-fuer-die-allogene-stammzelltransplantation/file> [uri]
- [2] Ebell W „, Hämatopoetische Stammzelltransplantation. in: Gadner H, Gaedicke G, Niemeyer CH, Ritter J:“ *Pädiatrische Hämatologie und Onkologie Springer-Verlag*, 2006, 66-85, 3540037020 [isbn]
- [3] Bader P, Bornhäuser M, Grigoleit G-U, Kröger N „, Monitoring, Chimärismusanalysen und Bestimmung der minimalen Resterkrankung (MRD) - Allogene Stammzelltransplantation“ *Onkopedia Leitlinie - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen* 2016, <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/monitoring-chimaerismusanalysen-und-bestimmung-der-minimalen-resterkrankung-mrd/@@view/html/index.html> [uri]
- [4] Borgmann A, Zinn C, Hartmann R, Herold R, Kaatsch P, Escherich G, Möricke A, Henze G, von Stackelberg A, ALL-REZ BFM Study Group „, Secondary malignant neoplasms after intensive treatment of relapsed acute lymphoblastic leukaemia in childhood.“ *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 2008 ;44(2):257-68, 17981026 [pubmed]
- [5] Baker KS, DeFor TE, Burns LJ, Ramsay NK, Neglia JP, Robison LL „, New malignancies after blood or marrow stem-cell transplantation in children and adults: incidence and risk factors.“ *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2003 Apr 1;21(7):1352-8, 12663726 [pubmed]



Glossar

allogen	hier: Spende zwischen zwei Menschen; die griechische Silbe allos- bedeutet anders, verschieden; genetisch unterschiedliche Individuen der gleichen Art
allogene Stammzelltransplantation	Übertragung von Stammzellen von einem Spender auf einen Empfänger. Voraussetzung für eine allogene Transplantation ist, dass die Gewebemerkmale von Spender und Empfänger weitestgehend übereinstimmen. Die Stammzellen werden aus dem Blut oder Knochenmark gewonnen.
ambulant	nicht-stationäre medizinische Versorgung: Der Patient bleibt für Diagnose- und/oder Behandlungsmaßnahmen nicht über Nacht in der medizinischen Einrichtung, sondern kann am selben Tag wieder nach Hause gehen.
Anämie	Blutarmut; Verminderung des roten Blutfarbstoffs (Hämoglobin) und/oder des Anteils der roten Blutkörperchen (Hämatokrit) im Blut unter den für ein bestimmtes Alter typischen Normwert. Zeichen einer Anämie sind z.B. Blässe, Kopfschmerzen, Schwindel, Schlappeheitsgefühl.
Anästhesist	Facharzt, der u.a. für die Vorbereitung und Durchführung von Narkosemaßnahmen (Voll- und Teilnarkosen), für die Überwachung im Aufwachraum nach einer Operation, für die Schmerztherapie bei akuten und chronischen Schmerzen, für Intensivmedizin und Notfallmedizin zuständig ist.
Anti-Thymozyten-Globulin	Antikörper, der sich gegen T-Lymphozyten richtet und dadurch das Immunsystem unterdrückt. ATG kann im Rahmen einer allogenen (Stammzell-)Transplantation dem Patienten verabreicht werden, um eine Abstoßung des empfangenen Transplantats zu verhindern. Das in der Medizin eingesetzte Anti-Thymozyten-Globulin wird vom Pferd oder Kaninchen gewonnen.
Antibiotika	natürliche Stoffwechselprodukte von Bakterien, Pilzen, Algen, Flechten und höheren Pflanzen, die eine (z.T. spezifisch) wachstumshemmende oder zelltötende Wirkung gegen kleinste Krankheitserreger und andere Zellen haben und deshalb als Medikamente bei der Behandlung von Infektions- und/oder Krebserkrankungen eingesetzt werden;
Antibiotikum	Antibiotika sind natürliche Stoffwechselprodukte von Bakterien, Pilzen, Algen, Flechten und höheren Pflanzen, die eine (z.T. spezifisch) wachstumshemmende oder zelltötende Wirkung



	gegen kleinste Krankheitserreger und andere Zellen haben und deshalb als Medikamente bei der Behandlung von Infektions- und/oder Krebserkrankungen eingesetzt werden
Antigen	Substanz, die von außen kommt und dem Körper fremd erscheint; sie regt das Immunsystem zur Bildung von Antikörpern an und kann eine allergische Reaktion auslösen.
Antikörper	Eiweiße (Proteine) aus der Gruppe der Globuline, die das körpereigene Immunsystem als Abwehrreaktion auf eingedrungene Fremdstoffe bzw. fremdartige Strukturen (Antigene) bildet. Die Antikörper binden gezielt an diese Antigene und führen (auf verschiedene Weise) zur Beseitigung des Fremdkörpers. Antikörper werden von einer Gruppe der weißen Blutzellen, den B-Lymphozyten, produziert, die im Stadium der Antikörperproduktion als "Plasmazellen" bezeichnet werden.
Antimykotika	Arzneimittel zur Vorbeugung und Behandlung von Infektionen, die durch Pilze verursacht werden
Apherese	Verfahren, mit dem aus Blut oder Blutplasma ganz gezielt bestimmte Blutbestandteile oder krankheitsverursachende Substanzen entfernt werden. Dies geschieht außerhalb des Körpers (extrakorporal) mit Hilfe einer Apheresemaschine. Das gereinigte Blut bzw. Blutplasma wird anschließend wieder in den Körper zurückgeführt.
Aplasie	beschreibt den Umstand, dass zwar die Anlage eines Gewebes oder Organes vorhanden ist, jedoch keine Entwicklung desselben erfolgt;
aplastische Anämie	Versagen der Knochenmarksfunktion mit stark eingeschränkter Bildung bestimmter weißer Blutzellen (Granulozyten) sowie roter Blutzellen und Blutplättchen; Kennzeichen sind erhöhte Blutungs- und Infektneigung sowie Blutarmut (Anämie). Patienten mit aplastischer Anämie haben ein erhöhtes Risiko, an einer akuten myeloischen Leukämie zu erkranken. Die aplastische Anämie kann angeboren (z. B. Fanconi-Anämie) oder erworben sein.
Aszites	krankhafte Flüssigkeitsansammlung in der freien Bauchhöhle; größere Flüssigkeitsmengen machen sich durch eine schmerzlose Schwellung des Bauches bemerkbar. Hervorgerufen wird eine Aszites dadurch, dass Flüssigkeit aus den Blutgefäßen in die Bauchhöhle übertritt. Die Ursache dafür können verschiedene Krankheiten sein, zum Beispiel



	<p>Tumorerkrankungen mit Befall des Bauchraumes oder eine Bauchfellentzündung.</p>
Autoimmunkrankheit	<p>Krankheit, bei der sich das Immunsystem gegen körpereigenes Gewebe richtet; Der Begriff "Autoimmunkrankheit" umfasst eine große Anzahl von Erkrankungen, die alle durch eine ähnliche Entstehung gekennzeichnet sind. Das Abwehrsystem des Menschen (Immunsystem) spielt dabei eine zentrale Rolle. Es schützt den Organismus vor äußeren Einflüssen, wie Viren, Bakterien und anderen Fremdstoffen. Bei Autoimmunkrankheiten kommt es aus unterschiedlichen Gründen zu einer Ausrichtung des Abwehrsystems gegen körpereigenes Gewebe: Teile des eigenen Körpers werden als „fremd“ angesehen, bekämpft und beseitigt. Autoimmunkrankheiten können, je nach Zielvorgabe, jedes Organ des menschlichen Körpers betreffen. Ein solcher Fehlgriff des Abwehrsystems besteht ohne Behandlung in der Regel lebenslang und kann zur vollständigen Zerstörung des betroffenen Organs führen.</p>
autolog	<p>Die griechische Silbe „auto-„ bedeutet „selbst“; übereinstimmend, vom selben Individuum.</p>
autologe Stammzelltransplantation	<p>(Rück-)Übertragung von Blutstammzellen, z.B. nach einer Chemo- oder Strahlentherapie; der Patient erhält dabei eigene Zellen zurück, die ihm zuvor aus Knochenmark oder Blut entnommen wurden (Eigenspende).</p>
B-Lymphozyten	<p>Unterform der Lymphozyten; entwickeln sich im Knochenmark (englisch: bone marrow) und sind für die Erkennung von Krankheitserregern und die Bildung von Antikörpern verantwortlich.</p>
Bakterien	<p>kleinste Lebewesen, die aus einer einzigen Zelle ohne Zellkern bestehen und zahlreiche Krankheiten (bakterielle Infektionen) auslösen können; diese kann man allerdings größtenteils erfolgreich mit Antibiotika behandeln.</p>
Beta-Thalassämie	<p>angeborene, chronische Erkrankung, die durch eine Veränderung im roten Blutfarbstoff (Hämoglobin) bedingt ist; die β-Thalassämie zählt zu den Hämoglobinopathien und ist die häufigste Form der Thalassämie. Die Krankheit wird autosomal-rezessiv vererbt und durch eine Synthesestörung der β-Ketten des Proteinanteils im Hämoglobin verursacht. Sie tritt vor allem im Mittelmeerraum auf und ist nicht heilbar.</p>
Blutbild	<p>Blutanalyse zur Bestimmung der qualitativen und quantitativen Zusammensetzung des Blutes in einer Blutprobe: Untersucht</p>



werden u.a. die Zahl der roten und weißen Blutkörperchen sowie der Blutplättchen, der Hämoglobingehalt (Hb-Wert) des Blutes und der Volumenanteil der roten Blutkörperchen am Gesamtblut (Hämatokrit). Das "große Blutbild" beinhaltet zusätzlich ein so genanntes Differentialblutbild, bei dem speziell die weißen Blutzellen genauer auf ihre Zusammensetzung (prozentuale Anteile der verschiedenen Unterformen) und ihr Aussehen überprüft werden.

Blutgerinnung	phasenweises Erstarren des flüssigen Blutes; eine intakte Blutgerinnung ist z.B. wichtig bei der Blutstillung und Wundheilung während bzw. nach Operationen. Der Vorgang der Blutgerinnung ist vom Gleichgewicht vieler verschiedener Faktoren (Gerinnungsfaktoren, Thrombozytenfaktoren) abhängig. Eine herabgesetzte Blutgerinnung führt zu erhöhter Blutungsneigung und/oder verlängerter Blutungszeit (z.B. nach einer Verletzung). Eine erhöhte Blutgerinnung kann z.B. Thrombosen verursachen.
Blutgruppe	erbliche, meist stabile, auf den Zellwänden von Blut- und anderen Gewebezellen befindlichen Struktureigenschaften (Blutgruppenantigene) von Blutbestandteilen (z.B. ABNull-Blutgruppen);
Blutplasma	Bestandteil (etwa 60 %) des Blutes; gelblich-weiße Flüssigkeit, die sich v.a. aus Wasser (etwa 90 %), Eiweißen, Salzen, Spurenelementen und Vitaminen zusammensetzt
Blutstammzellen	Vorläuferzellen aller Blutzellen; aus ihnen entstehen die roten Blutkörperchen (Erythrozyten), die weißen Blutkörperchen (Leukozyten) sowie die Blutplättchen (Thrombozyten) und einige andere Zellen. Dieser Prozess wird als Blutbildung bezeichnet. Die verschiedenen Blutzellen werden im Knochenmark gebildet und von dort teilweise ins Blut ausgeschwemmt.
Bluttransfusion	Übertragung von Blut (Vollblut) oder Blutbestandteilen (z.B. Erythrozytenkonzentrat, Thrombozytenkonzentrat) von einem Spender auf einen Empfänger;
C-reaktives Protein	Eiweiß, das in der Leber hergestellt wird und eine wichtige Rolle bei (infektiösen und nicht-infektiösen) Entzündungen spielt. Erhöhte CRP-Werte lassen sich im Blut (Serum oder Blutplasma) nachweisen. CRP steigt bei akuten Entzündungen innerhalb von Stunden um das 10- bis 1000-fache an. Wenn die Entzündung vorbei ist, fällt es rasch wieder ab (so genanntes Akut-Phase-Protein). CRP wird auch bei den meisten (Bakterien-)Infektionen neu gebildet. Das Protein hilft, tote Zellen, Zelltrümmer und giftige



	<p>Substanzen aus geschädigtem Gewebe zu entfernen und bindet an körperfremde Strukturen, zum Beispiel von Bakterien und Pilzen.</p>
Chemotherapie	<p>hier: Einsatz von Medikamenten (Chemotherapeutika, Zytostatika) zur spezifischen Hemmung von Tumorzellen im Organismus;</p>
Chimärismus-Analyse	<p>Quantitative Messung der Spender- und Empfänger-Leukozyten im Blut oder im Knochenmark nach einer allogenen Stammzelltransplantation. Die Untersuchung ermöglicht durch die Überwachung der Blutzellbildung, das Anwachsen des Transplantats zu verfolgen. Stammen die gesamten blutbildenden Zellen vom Spender ab, spricht man von einem vollständigen oder kompletten Chimärismus. Chimärismus-Analysen werden vor allem in der Frühphase nach Stammzelltransplantation in regelmäßigen Abständen durchgeführt, zum Einsatz kommen vor allem molekularbiologische Methoden wie die Polymerase-Kettenreaktion (PCR). [Als Chimäre wird in Medizin und Biologie ein Organismus bezeichnet, der aus genetisch unterschiedlichen Zellen/Geweben aufgebaut ist, jedoch ein einheitliches Individuum darstellt.]</p>
chronisch	<p>langsam sich entwickelnd, schleichend, von langer Dauer</p>
Computertomographie	<p>bildgebendes, röntgendiagnostisches Verfahren; es erzeugt durch die computergesteuerte Auswertung einer Vielzahl von Röntgenaufnahmen aus verschiedenen Richtungen ein Bild. Dadurch können Schichtaufnahmen von Körperteilen (Tomogramme, Quer- oder Längsschnitte des menschlichen Körpers) hergestellt werden.</p>
Desinfektion	<p>Maßnahme, bei der die Zahl der Infektionserreger (auf Materialien, Gegenständen, Körperteilen) so weit reduziert wird, dass eine Übertragung bzw. Infektion ausgeschlossen werden kann. Eine vollständige Keimreduzierung findet nicht statt. Von 1 Million vermehrungsfähiger Keime überleben 10 (vgl. Sterilisation). Zur Desinfektion können chemische oder physikalische (Wärme, Bestrahlung) Verfahren eingesetzt werden.</p>
Differentialblutbild	<p>Methode zur Zählung und Unterscheidung der verschiedenen Formen weißer Blutkörperchen (Granulozyten, Lymphozyten, Monozyten) in einer Blutprobe, z. B. in einem speziell gefärbten Blutausschlag; ggf. kann auch die Beschaffenheit der roten Blutkörperchen (Erythrozyten) und der Blutplättchen</p>



	<p>(Thrombozyten) beurteilt werden. Da weiße Blutkörperchen (Leukozyten) ein wichtiger Teil des Immunsystems sind, ermöglichen die Bestimmung der prozentualen Anteile der einzelnen Unterarten und das Aussehen der Zellen Rückschlüsse auf Krankheiten.</p>
Differenzierung	<p>hier: Entwicklung von unreifen Zellen / unreifem Gewebe zu reifen Strukturen mit spezialisierten Aufgaben. Die Differenzierung erfolgt nach einem erblichen Bauplan.</p>
DNA	<p>englische Abkürzung für Desoxyribonukleinsäure (DNS); sie trägt die Erbinformation und kommt in allen Lebewesen vor. Die DNA enthält die Gene, die die Information für die Herstellung der Ribonukleinsäuren (RNA) bzw. Proteine enthalten. Es handelt sich um ein großes Molekül, bestehend aus zwei zu einem Doppelstrang (Doppelhelix) verdrillten Nukleinsäureketten. Die einzelnen Ketten bestehen aus einer Abfolge von vier verschiedenen Bausteinen (Basen), deren Reihenfolge (Sequenz) den genetischen Code bestimmt.</p>
Echokardiographie	<p>Ultraschalluntersuchung des Herzens zur Überprüfung seiner Leistungsfähigkeit (Herzfunktion); untersucht und beurteilt werden u.a. die Lage bzw. Struktur der Herzklappen und -wände, die Wanddicke des Herzmuskels, die Größe des Herzens und das ausgeworfene Blutvolumen (Pumpfunktion des Herzens).</p>
Elektrokardiographie	<p>Methode zur Registrierung der elektrischen Herzaktivität</p>
Enzym	<p>Stoffe, meist Proteine, die biochemische Reaktionen einleiten, beschleunigen und in eine gewünschte Richtung ablaufen lassen (katalysieren). Enzyme sind für den Stoffwechsel aller Organismen unentbehrlich. Fast alle biochemischen Vorgänge im Organismus werden von Enzymen gesteuert (z.B. Verdauung, Proteinbiosynthese, Zellteilung). Darüber hinaus spielen sie auch bei der Reizaufnahme und -weitergabe sowie der Signalweiterleitung innerhalb von Zellen eine wichtige Rolle.</p>
Epstein-Barr-Virus	<p>Erreger des Pfeifferschen-Drüsenfiebers</p>
Erythropoetin	<p>in der Niere gebildetes Hormon, das zusammen mit anderen Wachstumsfaktoren die Reifung der Blutzellen kontrolliert und die Bildung der roten Blutkörperchen (Erythrozyten) beschleunigt; Erythropoetin kann heute gentechnisch hergestellt und als Medikament eingesetzt werden, um die Bildung der Erythrozyten anzuregen.</p>



Erythrozyten	rote Blutkörperchen, die häufigsten Zellen im Blut, sie dienen vor allem dem Sauerstoff-Transport im Organismus; Erythrozyten werden im Knochenmark gebildet (Erythropoese). Für die Bindung und den Transport des in der Lunge aufgenommenen Sauerstoffs ist der rote Blutfarbstoff (Hämoglobin) im Inneren der Erythrozyten verantwortlich. Sind rote Blutkörperchen nicht in ausreichender Menge vorhanden oder, aus Mangel an Hämoglobin, nicht funktionstüchtig, spricht man von einer Anämie, einer Blutarmut.
Extrakorporale Photopherese	eine Form der Apherese, bei der das Blut bzw. bestimmte Blutzellen (zum Beispiel T-Lymphozyten) mit lichtaktivierbaren Medikamenten behandelt wird, welche anschließend mit UV-Licht aktiviert werden; anschließend werden die so behandelten Zellen dem Patienten wieder injiziert oder infundiert. Die Lichtaktivierung führt zur irreparablen Schädigung der behandelten Zellen.
Fanconi-Anämie	erbliche Blutbildungsstörung; sie ist u.a. gekennzeichnet durch eine fortschreitende Funktionsstörung des Knochenmarks, die zu einer verminderten Bildung von Blutzellen führt (Knochenmarkinsuffizienz), sowie durch chronische Anämie und ein hohes Krebsrisiko (v.a. für akute myeloische Leukämien). Zu den weiteren Begleiterscheinungen gehören Skelettfehlbildungen (z.B. Kleinwuchs, Fehlbildungen der Daumen und Arme). Die Fanconi-Anämie zählt zu den Krebsprädispositionssyndromen. Auf zellulärer Ebene zeigt sich eine erhöhte Chromosomenbrüchigkeit; diese führt zu Chromosomenveränderungen und, damit einhergehend, zu Störungen der Zellzykluskontrolle.
G-CSF	Abk. für Granulozyten-stimulierender Faktor: gentechnologisch herstellbarer Wachstumsfaktor, der die Bildung von Granulozyten im Knochenmark fördert und schließlich zu einer Ausschwemmung von Blutstammzellen aus dem Knochenmark in das Blut führt.
Gen	Einheit der Erbinformation im Erbgut der Lebewesen; ein Gen enthält die genetische Information – den Bauplan – für ein bestimmtes Genprodukt (Eiweiß oder RNA). In den meisten Organismen liegt die Gesamtheit aller Gene, das Genom, als Desoxyribonukleinsäurekette (DNS; engl: DNA) vor, die im Zellkern die Chromosomen bildet. Die Information eines Gens wird durch eine bestimmte Reihenfolge der Nukleinsäure-Bausteine Adenin, Guanin, Cytosin und Thymin vermittelt.



genetisch	die (Ebene der) Vererbung bzw. Gene betreffend; vererbt
Gentherapie	experimentelle Therapieform zur Ausschaltung von genbedingten Fehlfunktionen bzw. zur Wiederherstellung einer normalen Genfunktion bei Erkrankungen, die durch die Ausschaltung oder Bereitstellung eines bestimmten Proteins zu beeinflussen sind
Gonaden	s. Keimdrüsen
Granulozyten	Untergruppe der weißen Blutkörperchen (Leukozyten); sie sind vor allem für die Abwehr von Bakterien und anderen Krankheitserregern (wie Viren, Parasiten und Pilze) zuständig; Granulozyten sind auch an allergischen und entzündlichen Reaktionen sowie an der Eiterbildung beteiligt. Die Granulozyten machen ca. 60-70% der Leukozyten im Blut aus. Aufgrund ihrer unterschiedlich anfärbbaren Körnchen (Granula) und ihrer unterschiedlichen Aufgaben werden sie in drei Unterformen eingeteilt: neutrophile (90%), eosinophile (2-4%) und basophile Granulozyten (bis 1%). Die neutrophilen Granulozyten (kurz: Neutrophile) spielen die wichtigste Rolle bei der Infektabwehr.
Hämatokrit	Anteil aller zellulären Bestandteile am Volumen des Blutes; der Hämatokrit hängt vor allem von der Konzentration der roten Blutzellen (Erythrozyten) ab. Da diese etwa 99 % der Zellbestandteile des Blutes ausmachen, erlaubt die Bestimmung des Hämatokrit-Wertes vor allem Rückschlüsse auf den Anteil der Erythrozyten im Blut.
hämatopoetische Stammzelltransplantation	Übertragung blutbildender (hämatopoetischer) Stammzellen nach vorbereitender Chemotherapie, Bestrahlung oder Immunsuppression des Empfängers. Die Stammzellen können entweder aus dem Knochenmark oder aus der Blutbahn gewonnen werden. Im ersten Fall nennt man das Verfahren ihrer Übertragung Knochenmarktransplantation, im zweiten Fall periphere Stammzelltransplantation. Nach Art des Spenders unterscheidet man zwei Formen der SZT: die allogene SZT (Stammzellen von einem Fremdspender) und die autologe SZT (eigene Stammzellen).
Hämoglobin	roter Blutfarbstoff in den roten Blutkörperchen (Erythrozyten); er besteht aus einem eisenhaltigen Protein und ist für den Sauerstofftransport im Organismus verantwortlich.
haploident	Transplantation von einem Elternteil, bei dem genau 50% der HLA-Merkmale mit denen des Empfängers übereinstimmen



haploidentische Stammzelltransplantation	spezielle Form der allogenen Stammzelltransplantation, bei der die Hälfte der Zelloberflächenmerkmale (HLA-Merkmale) übereinstimmen; als haploidente Spender kommen in der Regel die Eltern des Patienten in Frage. Da sämtliche Erbmerkmale - also auch die HLA-Gewebsantigene - zu gleichen Teilen von Vater und Mutter stammen, kann der Patient (hier: das Kind oder der Jugendliche) jeweils nur in der Hälfte seiner Gene mit seinem Vater oder seiner Mutter übereinstimmen. Man spricht deswegen von haplo- (=halb) ident.
Herpes-simplex-Viren	verursachen Infektionen, die sich lokal (z.B. in Form von Lippenherpes) oder generalisiert (z.B. als Herpes-Enzephalitis = Hirnhautentzündung) äußern können. Zu den Herpes-simplex-Viren gehören zwei eng verwandte Virusspezies aus der Familie der Herpesviren: das Humane Herpesvirus 1 (HSV-1) und das Humane Herpesvirus 2 (HSV-2). Sie verursachen verschiedene Erkrankungen, die meist durch Tröpfcheninfektion übertragen werden.
Hickman-Katheter	zentraler Venenkatheter; Infusionsschlauch, dessen Ende in einem großen, herznahen Blutgefäß liegt. Das äußere Ende wird unterhalb des Schlüsselbeins durch die Haut heraus geleitet und kann, wenn eine Infusion erfolgen soll, mit dem Schlauchsystem des Infusionsbehälters verbunden werden. Bei Nichtgebrauch wird das nach außen ragende Katheterende verschlossen und steril verpackt.
HLA	HLA: Abkürzung für (englisch) human leukocyte antigen (menschliches Leukozytenantigen) HLA sind Eiweißstrukturen (Antigene) auf der Oberfläche der meisten Körperzellen, die von T-Lymphozyten, einer Unterart der weißen Blutzellen, erkannt werden. Sie dienen dem Immunsystem u.a. zur Unterscheidung zwischen „körpereigenen“ und „körperfremden“ Strukturen/Substanzen.
HLA-System	Abkürzung für (englisch) human leucocyte antigen system; ein für die Immunabwehr wichtiges Regulationssystem des Organismus; komplexes, erbliches System von Histokompatibilitäts-Antigenen (HLA-Moleküle) des Menschen, die auf der Oberfläche fast aller Zellen, u.a. auch der weißen Blutzellen (Leukozyten), vorkommen, von T-Lymphozyten erkannt werden und daher für die Gewebeverträglichkeit von Transplantaten von großer Bedeutung sind; die HLA-Moleküle können mit bestimmten labortechnischen Methoden nachgewiesen werden (HLA-Typisierung).



HLA-Typisierung	die vor einer Transplantation von Organen und Geweben erfolgende Bestimmung von Histokompatibilitäts-Antigenen zur Auswahl einer geeigneten Spender-Empfänger-Kombination; untersucht wird das Antigenmuster des HLA-Systems bei Spender und Empfänger, dessen weitgehende Übereinstimmung für die Gewebeverträglichkeit (Histokompatibilität) und damit das Anwachsen des Transplantats von großer Bedeutung ist.
Hochdosis-Chemotherapie	Einsatz einer besonders hohen Dosis zellwachstumshemmender Medikamente (Zytostatika); bei einer Krebserkrankung zielt sie darauf ab, sämtliche bösartigen Zellen zu vernichten. Da dabei auch das blutbildende System im Knochenmark zerstört wird, müssen im Anschluss eigene oder fremde Blutstammzellen übertragen werden (autologe bzw. allogene Stammzelltransplantation).
Hormon	Hormone sind chemische Signalstoffe (Eiweiße), die in unterschiedlichen Körperdrüsen produziert werden und verschiedene Aufgaben haben (zum Beispiel Schilddrüsenhormon, Wachstumshormon, Geschlechtshormone).
Immunabwehr	Fähigkeit des Körpers, Krankheitserreger und andere, dem eigenen Organismus fremde Substanzen (Antigene) durch das Immunsystem mit Hilfe spezifischer Antikörper bzw. bestimmter Abwehrzellen (z.B. zytotoxischer T-Lymphozyten) abzuwehren
Immundefekt	angeborene oder erworbene Störung des Immunsystems, die eine Schwächung der körpereigenen Immunantwort zur Folge hat; dies führt dazu, dass Krankheitserreger und folglich Infekte nicht ausreichend oder adäquat abgewehrt werden können.
immunologisch	Struktur und Funktion des körpereigenen Abwehrsystems (Immunsystem) betreffend; beinhaltet die Erkennungs- und Abwehrmechanismen eines Organismus für körperfremde und körpereigene Substanzen und Gewebe
Immunsuppression	Unterdrückung der körpereigenen Abwehr
Immunsystem	körpereigenes System zur Erhaltung des gesunden Organismus durch Abwehr körperfremder Substanzen und Vernichtung anomaler Körperzellen (z.B. Krebszellen); das Immunsystem hat die Fähigkeit, zwischen selbst und fremd bzw. gefährlich und harmlos zu unterscheiden; beteiligt sind hauptsächlich die Organe des lymphatischen Systems sowie im ganzen Körper verteilte Zellen (z.B. Leukozyten) und Moleküle (z.B. Immunglobuline).



Indikation	Grund für die Anwendung bestimmter Untersuchungs- und Behandlungsmethoden, die für den jeweiligen Krankheitsfall hinreichend gerechtfertigt sind und für die grundsätzlich Aufklärungspflicht besteht.
Infektion	Eindringen kleinster Organismen (z.B. Bakterien, Viren, Pilze) in den Körper und anschließende Vermehrung in diesem. Je nach Eigenschaften der Mikroorganismen und der Abwehrlage des Infizierten kann es nach Infektionen zu verschiedenen Infektionskrankheiten kommen.
Infusion	Einbringen von Flüssigkeiten in den Körper, meist über einen längeren Zeitraum und über einen zentralen Venenkatheter; eine Infusion erfolgt zum Beispiel zur Zufuhr von Wasser, Elektrolyten, Eiweißen und/oder Medikamenten im Rahmen einer intensiven Behandlung.
Keimdrüsen	Drüsen, die die männlichen und weiblichen Keimzellen hervorbringen (Eierstöcke bei der Frau, Hoden beim Mann)
klinisch	Meist wird das Wort klinisch als Kurzform für klinische Zeichen, klinischer Befund oder klinisches Bild, also für direkt erkennbare Symptome und Beschwerden des Patienten benutzt. Ein erhöhter Laborwert, der (noch) keine Beschwerden macht, wird als prä(vor)klinisch bezeichnet.
Knochenmark	Ort der Blutbildung. Schwammartiges, stark durchblutetes Gewebe, das die Hohlräume im Innern vieler Knochen (z.B. Wirbelkörper, Becken- und Oberschenkelknochen, Rippen, Brustbein, Schulterblatt und Schlüsselbein) ausfüllt. Im Knochenmark entwickeln sich aus Blutvorläuferzellen (Blutstammzellen) alle Formen von Blutzellen.
Knochenmarkaplasie	Zustand eines funktionsunfähigen Knochenmarks, das keine Blutzellen bilden kann. Die Zeit, in der die Bildung von Blutzellen brach liegt, wird als „Aplasie-Phase“ (Zelltief) bezeichnet. Der Mangel an roten Blutzellen und Blutplättchen kann durch Bluttransfusionen ausgeglichen werden; der Mangel an weißen Blutzellen, den Zellen des Immunsystems, lässt sich hingegen nicht so einfach beheben. Die Aplasie-Phase ist daher durch eine deutlich erhöhte Infektionsgefahr gekennzeichnet.
Knochenmarkpunktion	Entnahme von Knochenmarkgewebe zur Untersuchung der Zellen; bei der Punktion werden mit Hilfe einer dünnen Hohlneedle wenige Milliliter flüssiges Knochenmark aus Beckenknochen oder Brustbein in eine Spritze gezogen. Die Punktion erfolgt bei größeren Kindern unter örtlicher Betäubung; eventuell wird zusätz-



lich ein Beruhigungsmittel verabreicht (Sedierung). Bei kleineren Kindern kann unter Umständen eine kurze Narkose zweckmäßig sein.

Konditionierung

Vorbereitende Behandlung eines Patienten vor Erhalt einer Blutstammzelltransplantation; sie dient der Ausschaltung des eigenen Immunsystems durch die mehr oder weniger vollständige Zerstörung der Knochenmarkzellen und damit der eigenen Blutbildung. Gleichzeitig wird im Knochenmark Platz für die neuen Spendenblutstammzellen geschaffen. Die Wahl des Konditionierungs-Schemas richtet sich in der Regel nach Art und Stadium der Erkrankung sowie dem zur Verfügung stehenden Spendertyp. Im Anschluss an die Konditionierung erfolgt die eigentliche Transplantation.

Kortison

Hormon und Medikament; als Arzneimittel hat Kortison verschiedene Wirkungen: Es hemmt z.B. Entzündungen, unterdrückt allergische / immunologische Reaktionen und verlangsamt eine beschleunigte Zellteilung. Das körpereigene Hormon Kortison (es basiert auf Kortisol) wird in der Nebennierenrinde u.a. aus Cholesterin gebildet und gehört zu den Glukokortikoiden.

Kreuzprobe

Labortest, mit dem vor jeder Bluttransfusion geprüft wird, ob sich das Empfängerblut mit dem Spenderblut verträglichkeit; Unverträglichkeiten aufgrund unterschiedlicher Blutgruppen (v.a. ABO-Blutgruppen, Rhesus-Faktor) sollen ausgeschlossen werden. Bei der so genannten "großen Kreuzprobe" (Major-Probe) werden rote Blutkörperchen (Erythrozyten) des Spenders mit dem Blutserum des Empfängers vermischt. Bei Blutgruppenunverträglichkeiten (wenn das Serum des Empfängers Antikörper gegen die Erythrozyten-Antigene des Spenders enthält) kommt es zu einer meist schon mit bloßem Auge sichtbaren Verklumpung (Agglutination) der Erythrozyten. In diesem Fall darf eine Transfusion nicht erfolgen.

Kryokonservierung

Gefrierkonservierung von Zellen in flüssigem Stickstoff bei -196°C

Leberwerte

Laborwerte, die anhand einer Blutprobe bestimmt werden und eine Störung / Schädigung der Leber(funktion) anzeigen. Die Leberwerte berücksichtigen vor allem die Konzentration von vier Enzymen im Blut (Serum oder Plasma): die Transaminasen AST (GOT) und ALT (GPT); Gamma-GT; alkalische Phosphatase. Zu den Leberwerten zählen aber auch andere Eiweiße, die die Leber herstellt, z.B. Gerinnungsfaktoren, Albumin und das Enzym



	<p>Cholinesterase. Ein weiterer Leberwert ist der Gallenfarbstoff Bilirubin.</p>
Leukämie	<p>bösartige Erkrankung des blutbildenden Systems und häufigste Krebserkrankung bei Kindern und Jugendlichen (mit ca. 33%); je nach Herkunft der bösartigen Zellen unterscheidet man lymphoblastische und myeloische Leukämien. Abhängig vom Krankheitsverlauf (schnell oder langsam) werden akute und chronische Leukämien unterschieden.</p>
Leukapherese	<p>spezielles Verfahren zur Abtrennung von weißen Blutzellen (Leukozyten) aus dem Blutkreislauf. Im Prinzip handelt es sich dabei um eine Art Blutwäsche, bei der das Körperblut angezapft und durch ein Filtersystem geleitet wird.</p>
Leukozyten	<p>weiße Blutkörperchen; sie dienen, als Zellen des Immunsystems, der Abwehr von Krankheitserregern und der Bekämpfung von Infektionen. Außerdem beseitigen sie die durch den Zerfall von Körperzellen anfallenden Zelltrümmer. Zu den Leukozyten gehören die Granulozyten (mit 60-70%), die Lymphozyten (20-30%) und die Monozyten (2-6%). Leukozyten werden hauptsächlich im Knochenmark gebildet. Dieser Vorgang wird Leukopoese genannt.</p>
Lymphozyten	<p>Untergruppe der weißen Blutkörperchen, die für die körpereigene Abwehr, insbesondere die Abwehr von Viren, zuständig sind. Es gibt B- und T-Lymphozyten. Sie werden im Knochenmark gebildet, reifen aber z. T. erst im lymphatischen Gewebe (z. B. Lymphknoten, Milz, Thymusdrüse) zu voller Funktionsfähigkeit heran. Über die Lymphbahnen gelangen sie schließlich ins Blut, wo sie ihre jeweiligen Aufgaben übernehmen.</p>
Lymphozytose	<p>Befund bei der Blutbilduntersuchung, der durch eine erhöhte Lymphozytenzahl charakterisiert ist. Ursache einer Lymphozytose können u.a. sein: Virusinfektionen, Erkrankungen des Blut bildenden Systems (wie ALL), Entzündungen, chronische Infektionskrankheiten und chronische Allergien.</p>
Makrophagen	<p>Unterform der weißen Blutzellen (Leukozyten) und somit Zellen des Immunsystems; Makrophagen werden auch "große Fresszellen" genannt. Sie gehören zu jenen Immunzellen, die belebte oder unbelebte Teilchen (z.B. Mikroorganismen) aufnehmen und verdauen können (Phagozytose). Makrophagen halten sich in den Körpergeweben auf und bilden, gemeinsam mit den im Blut zirkulierenden Monozyten (aus denen sie hervorgehen), ein Abwehrsystem gegen körperfremde</p>



	<p>festen Teilchen (z.B. Bakterien, andere Krankheitserreger, Fremdkörper), aber auch gegen abgestorbene Zellen und Zelltrümmer. Darüber hinaus regen sie die Lymphozyten zur Immunabwehr an, indem sie Teile der aufgefressenen und verdauten Organismen auf ihrer Oberfläche präsentieren.</p>
maligne	bösartig; charakterisiert ein abnormes Zellwachstum
Molekül	chemische Verbindung aus zwei oder mehr miteinander verbundenen Atomen
Monozyten	Unterform der weißen Blutzellen (Leukozyten); nach ihrer Ausreifung im Knochenmark zirkulieren sie zunächst ein bis zwei Tage im Blut und dienen dort der Immunabwehr. Anschließend wandern sie in verschiedene Gewebe ein und entwickeln sich dort zu ortsständigen, gewebetypischen Makrophagen („große Fresszellen“) weiter.
Mukositis	Entzündung der Schleimhaut (Mukosa). Schleimhäute sind Gewebe, welche die inneren Organe auskleiden und beispielsweise in Nase, Mund, Magen und Darm zu finden sind.
Narkose	Narkoseart, bei der der Patient schläft und die Reflexaktivität vermindert ist (= Voll- oder Allgemeinnarkose); führt zu einer völligen Unempfindlichkeit gegenüber Schmerz-, Temperatur- und Berührungseizen (Betäubung). Aufgrund der verminderten Reflexaktivität wird der Patient während einer Operation i.d.R. über ein Beatmungsrohr (Tubus) beatmet (sog. Intubation).
Nervensystem	Gesamtheit des Nervengewebes. Die wichtigsten Funktionen des Nervensystems stehen im Dienste der Wahrnehmung, der Integration des Wahrgenommenen, des Denkens und Fühlens sowie der Auslösung angemessener Verhaltensweisen. Man kann das Nervensystem auf verschiedene Weise unterteilen: 1) in ein „zentrales Nervensystem (= Zentralnervensystem)“ und ein „peripheres Nervensystem“; 2) Eine weitere Unterteilung sowohl im zentralen als auch im peripheren Nervensystem ist diejenige in „somatisches Nervensystem“ und „vegetatives Nervensystem“.
peripher	außen, am Rande, fern vom Zentrum
Pubertät	Geschlechtsreife
Punktion	Entnahme von Flüssigkeiten und Gewebstückchen aus dem Körper mit Spezialinstrumenten (z.B. Hohlnadeln) für diagnostische oder therapeutische Zwecke



Röntgenuntersuchung	bildgebendes Verfahren, das durch Anwendung von Röntgenstrahlen Organe bzw. Organteile sichtbar macht.
Schwerer kombinierter Immundefekt	Sammelbegriff für angeborene Immundefekte, die durch fehlende oder nicht funktionsfähige T-Lymphozyten verursacht werden. Folge ist eine ungenügend ausgebildete Immunabwehr, die sich bei betroffenen Kindern schon im Säuglings- oder Kleinkindalter durch wiederholte und z.T. schwere Infektionen äußert (durch Viren, Pilze u.a. Mikroorganismen). Patienten mit SCID (für engl. severe combined immunodeficiency Syndrome) erkranken z.B. an Mittelohrentzündung, Bronchitis, Lungenentzündung, Durchfall, Verdauungsstörungen. Es kann zu Blutvergiftungen sowie zu Wachstums- und Entwicklungsstörungen kommen. Es gibt verschiedene Formen von SCID; sie werden durch genetische Defekte ausgelöst, die autosomal-rezessiv oder über x-chromosomal vererbt werden.
Sichelzellkrankheit	erbliche Erkrankung der roten Blutkörperchen, die durch eine Veränderung des roten Blutfarbstoffs Hämoglobin gekennzeichnet ist. Das abnorme Hämoglobin (Sichelzell-Hämoglobin, HbS) führt bei Sauerstoffmangel zu einer sichelförmigen Verformung der roten Blutzellen (Erythrozyten). Diese verstopfen die kleinen Blutgefäße. Die Betroffenen leiden an Blutarmut (Anämie) und z.T. lebensgefährlichen Durchblutungsstörungen, die mit starken Schmerzen und Organschäden einhergehen können. Es gibt verschiedene Formen und Schweregrade der Sichelzellkrankheit. Die Krankheit erfordert eine lebenslange Behandlung.
solider Tumor	feste (solide), örtlich umschriebene Zunahme von körpereigenem Gewebe; solide Tumoren können von verschiedenen inneren Organen ausgehen und gut- oder bösartig sein, wobei nur die bösartigen zu den Krebserkrankungen gehören.
Sonographie	bildgebendes Verfahren, bei dem zur Untersuchung von Organen Ultraschallwellen durch die Haut in den Körper eingestrahlt werden. An Gewebs- und Organgrenzen werden die Schallwellen zurückgeworfen (reflektiert), von einem Empfänger aufgenommen und mit Hilfe eines Computers in entsprechende Bilder umgewandelt.
Spender-gegen-Empfänger-Reaktion	Immunologische Reaktion, die nach einer allogenen Stammzelltransplantation auftreten kann. Dabei reagieren die im Transplantat enthaltenen Immunzellen (T-Lymphozyten) des Spenders gegen Organe und Gewebe des Empfängers. Zielorgane sind vor allem Haut (sonnenbrandähnliche



	<p>Symptome) und Schleimhäute, Leber (Einschränkung der Leberfunktion) und Darm (wässrige Durchfälle). Je nach Ausprägung und Anzahl der betroffenen Organe werden vier Schweregrade der Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion bzw. -Krankheit (GvHD) unterschieden. Tritt die Reaktion innerhalb der ersten 100 Tage nach der Transplantation auf, spricht man von einer akuten GvHD; bei späteren Symptomen von einer chronischen GvHD. Eine GvHD kann unter Umständen ein lebensbedrohliches Ausmaß annehmen. Durch bestimmte Maßnahmen und die Gabe von Medikamenten wird versucht, der GvHD so gut wie möglich vorzubeugen bzw. ihren Schweregrad zu vermindern.</p>
Spender-gegen-Leukämie-Reaktion	<p>Reaktion im Rahmen einer allogenen Stammzelltransplantation, bei der sich die Spenderlymphozyten gegen Leukämiezellen im Körper des Empfängers richten und diese dadurch vernichten. Diese Reaktion trägt dazu bei, dass sich die Gefahr eines Krankheitsrückfalls beim transplantierten Patienten verringert.</p>
Stammzelltransplantation	<p>Übertragung blutbildender (hämatopoetischer) Stammzellen nach vorbereitender Chemotherapie, Bestrahlung oder Immunsuppression des Empfängers. Die Stammzellen können entweder aus dem Knochenmark oder aus der Blutbahn gewonnen werden. Im ersten Fall nennt man das Verfahren ihrer Übertragung Knochenmarktransplantation, im zweiten Fall periphere Stammzelltransplantation. Nach Art des Spenders unterscheidet man zwei Formen der SZT: die allogene SZT (Stammzellen von einem Fremdspender) und die autologe SZT (eigene Stammzellen).</p>
stationär	<p>hier: medizinische Behandlung mit Unterbringung in einem Krankenhaus</p>
Supportivtherapie	<p>unterstützende Behandlungsmaßnahmen zur Vorbeugung, Linderung oder Behandlung krankheits- und/oder behandlungsbedingter Nebenwirkungen oder Komplikationen; die Supportivtherapie dient der Verbesserung der Lebensqualität des Patienten.</p>
Symptom	<p>Krankheitszeichen</p>
systemisch	<p>den gesamten Körper erfassend</p>
T-Lymphozyten	<p>Unterform der Lymphozyten (eine Form der weißen Blutzellen); sie entwickeln sich in der Thymusdrüse und sind für die so genannte zelluläre Immunantwort verantwortlich; T-Lymphozyten spielen eine wichtige Rolle bei der direkten Abwehr von Virus- und</p>



	<p>Pilzinfektionen und steuern die Aktivitäten anderer Abwehrzellen (z.B. der Granulozyten).</p>
Thrombopoetin	<p>Hormon, das u.a. die Bildung und Differenzierung der Blutplättchen-bildenden Zellen (Megakaryozyten) stimuliert und somit (im Rahmen der Thrombopoese) für die Produktion von Blutplättchen (Thrombozyten) verantwortlich ist. Thrombopoetin wird in der Leber, der Niere und im Knochenmark gebildet. Es kann (z.B. bei einem Blutplättchen-Mangel) als Medikament eingesetzt werden, um die Bildung von Thrombozyten anzuregen.</p>
Thrombozyten	<p>Blutzellen, die für die Blutstillung verantwortlich sind; sie sorgen dafür, dass bei einer Verletzung die Wände der Blutgefäße innerhalb kürzester Zeit abgedichtet werden und somit die Blutung zum Stillstand kommt.</p>
Thrombozytopenie	<p>Verminderung der Blutplättchen (Thrombozyten) im Blut auf Werte unterhalb der altersentsprechenden Norm (unter 150.000 Thrombozyten pro Mikroliter Blut). Eine Thrombozytopenie ist mit einer beeinträchtigten Blutstillung verbunden, die wiederum zu erhöhter Blutungsneigung (z. B. Nasen oder Zahnfleischbluten, Hautblutungen (Petechien), Blutergüssen) und/oder verlängerter Blutungszeit (z.B. nach einer Verletzung) führen kann. U.U. ist eine Transfusion von Blutplättchen (Thrombozytenkonzentrat) erforderlich.</p>