

Bezpieczeństwo dawców krwiotwórczych komórek macierzystych

Safety of hematopoietic stem cell donors

Jan Styczyński

Oddział Transplantacji Szpiku Kostnego, Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii,
Collegium Medicum im. L. Rydygiera, Szpital Uniwersytecki nr 1, Bydgoszcz

Streszczenie

Jednym z elementów postępu w transplantacjach szpiku jest stale zwiększająca się liczba zarejestrowanych potencjalnych dawców szpiku kostnego. Na początku 2012 roku na świecie było zarejestrowanych ponad 18,6 mln osób, w tym 244 tysięcy polskich dawców. W 2010 roku materiał od niespokrewnionych dawców krajowych wykorzystano w 25% wszystkich przeszczepień wykonanych w Polsce. Zanim dojdzie do pobrania komórek krwiotwórczych, dawca musi być poddany badaniom oceniającym ryzyko transmisji chorób od dawcy do biorcy, bezpieczeństwo oddania komórek przez dawcę oraz pełne zrozumienie istoty bycia dawcą komórek krwiotwórczych. Istnieją dwie metody pobierania komórek krwiotwórczych — ze szpiku kostnego lub z krwi obwodowej. Donacja komórek krwiotwórczych jest zabiegiem bezpiecznym. Objawy niepożądane są łagodne, chociaż stosunkowo częste. Zdecydowana większość dolegliwości ustępuje w ciągu 2 dni. Wraz ze wzrostem liczby przeszczepień allogenicznych wzrasta liczba prób o kolejne donacje komórek krwiotwórczych. W efekcie zwiększa się doświadczenie medyczne i tym samym — bezpieczeństwo dawców. Postęp w medycynie i standardach opieki nad każdym pacjentem sprzyja systematycznemu obniżaniu ryzyka wystąpienia niepożądanych zdarzeń dla dawców, chociaż ryzyko to wciąż istnieje. Nie powinno to być jednak dla nikogo powodem do rezygnacji z zamiaru oddania komórek krwiotwórczych i pomocy choremu.

Słowa kluczowe: przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych, przeszczepienie szpiku kostnego, dawcy krwiotwórczych komórek macierzystych, pobranie szpiku, afereza, objawy niepożądane

Hematologia 2012; 3, 1: 58–65

Abstract

An increasing number of stem cell donors remains a key element required for the progress in stem cell transplantation. In the beginning of 2012, a total number of 18.6 million donors have been registered worldwide, including 244 thousands of Polish citizens. In 2010, the ratio of transplants from Polish donors reached 25% of all unrelated transplants performed in our country. Before the stem cell collection, the donor has to be assessed for the risk of disease transmission to recipient, safety of stem cell collection for donor and full understanding of stem cell donation. There are 2 methods of stem cell collection: bone marrow harvest and peripheral

Adres do korespondencji: Jan Styczyński, Oddział Transplantacji Szpiku Kostnego, Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii, Collegium Medicum im. L. Rydygiera, Szpital Uniwersytecki nr 1, ul. Curie-Skłodowskiej 9, 85–094 Bydgoszcz, tel.: 52 585 48 60, faks: 52 585 48 67, e-mail: jstyczynski@cm.umk.pl

blood stem cell apheresis. Donation of stem cells is a safe procedure for donor. Nevertheless, mild adverse events are relatively frequent, however disappearing in most cases within 2 days after the collection. The number of requests for stem cell donation is increasing, in parallel with number of transplants. It results in growing medical experience and donors safety. Although medical progress and standards of patients care contribute to systematic decrease of adverse events for donors, the risk still exists. This should not be the reason for anyone to withdraw an agreement for stem cell donation for the sick patient awaiting for stem cell transplantation.

Key words: hematopoietic stem cell transplantation, bone marrow transplantation, stem cell donors, bone marrow harvest, apheresis, adverse events

Hematologia 2012; 3, 1: 58–65

Allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych

Obecnie w ośrodkach transplantacyjnych zarejestrowanych w Europejskiej Grupie Przeszczepiania Krwi i Szpiku (EBMT, *European Group for Blood and Marrow Transplantation*) zabiegom przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych jest poddawanych ponad 31 tysięcy chorych rocznie [1]. W ośrodkach europejskich wykonuje się około 48% wszystkich transplantacji przeprowadzanych na świecie [2]. W 2006 roku na świecie wykonano 21 516 przeszczepień allogenicznych, w tym 9588 (44%) od dawców niespokrewnionych [2]. W Europie odsetek przeszczepień od dawców niespokrewnionych jest zbliżony i wynosi około 45% [1]. Jednocześnie liczba allogenicznych przeszczepień krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) zwiększa się o 5–10% rocznie [3]. Tym samym liczba rodzinnych i niespokrewnionych pobrań od zdrowych dawców komórek krwiotwórczych na całym świecie znacznie przekracza 20 tysięcy rocznie i systematycznie się zwiększa.

Dzięki zabiegom transplantacji wyleczonych zostaje około 60% spośród wszystkich leczonych tą metodą pacjentów. To dużo, biorąc pod uwagę, że zabieg przeszczepienia komórek krwiotwórczych wykonuje się u pacjentów, u których zawiodła inna, konwencjonalna terapia. Większość z tych chorych wraca do normalnej aktywności zawodowej i społecznej.

Dawcy krwiotwórczych komórek macierzystych

Kluczowym elementem w procesie allo-HSCT jest dawca. Najlepszym dawcą komórek krwiotwórczych jest rodzeństwo, ale szanse na pełną zgodność

w zakresie ludzkich antygenów leukocytarnych (HLA, *human leukocyte antigens*) wynoszą około 25%. Dla pozostałych chorych szansą są honorowi, niespokrewnieni dawcy znajdujący się w rejestrach ogólnosiwiatowych.

Dawcą krwiotwórczych komórek macierzystych może być osoba pełnoletnia, zdrowa, w wieku do około 55 lat (górne kryterium wieku jest różnie określone w poszczególnych rejestrach). W przypadku rodzeństwa nie obowiązuje kryterium pełnoletności, ale zgodę na pobranie komórek krwiotwórczych od dziecka w Polsce musi wyrazić sąd rodzinny.

Światowy rejestr dawców krwiotwórczych komórek macierzystych (BMDW, *Bone Marrow Donor Worldwide*) powstał w 1988 roku. Na dzień 1 stycznia 2012 roku na funkcjonowanie tego rejestru składa się 65 rejestrów krajowych z 47 państw. Obecnie zarejestrowanych jest 18,6 mln dobrowolnych dawców, w tym ponad 244 tysiące z Polski. W 2010 roku materiał od niespokrewnionych dawców krajowych wykorzystano w 25% wszystkich przeszczepień wykonanych w Polsce [4].

Deklaracja chęci bycia dawcą szpiku kostnego oznacza oświadczenie o dobrym stanie zdrowia, zgodę na oddanie 5 ml krwi na badanie antygenów zgodności tkankowej HLA, wpisanie na światową listę będącą rejestrem niespokrewnionych dawców szpiku oraz gotowość do oddania krwiotwórczych komórek macierzystych (szpiku kostnego lub krwi obwodowej) w przypadku, gdy osoba chora, posiadająca identyczne antygeny HLA, będzie potrzebowała przeszczepienia szpiku.

Pobranie komórek krwiotwórczych poprzedza spotkanie informacyjne z lekarzem pobierającym szpik. Podczas spotkania potencjalny dawca jest poddawany badaniom potwierdzającym jego kwalifikację do pobrania komórek. Dawca jest również informowany o technice pobierania komórek,

ewentualnych skutkach ubocznych takiego pobrania i korzyściach dla biorcy. Wycofanie w tym okresie zgody na oddanie szpiku może oznaczać dla chorego zagrożenie życia.

Każde działanie w medycynie niesie ze sobą ryzyko powikłań. Nawet pobranie krwi poprzez nakłucie opuszki palca może spowodować omdlenie, krwiak podskórny lub ból. Pobranie i przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych odbywa się jedynie w upoważnionych ośrodkach przeszczepiania krwiotwórczych komórek macierzystych według dokładnie określonych medycznych kryteriów. Zabieg pobrania krwiotwórczych komórek macierzystych do przeszczepu jest bezpieczny i stanowi minimalne zagrożenie dla zdrowia i życia dawcy. Komórki krwiotwórcze ulegają stałej regeneracji, dzięki czemu ich ubytek zostaje bardzo szybko wyrównany. Czas odnowy szpiku kostnego u biorcy przeszczepu wynosi 2–3 tygodni. Analogicznie pełna regeneracja szpiku kostnego u dawcy odbywa się w porównywalnym czasie. Oddanie krwiotwórczych komórek macierzystych jest nieodpłatne, a w przypadku niespokrewnionego dawcy — anonimowe.

Istnieją dwie metody pobierania krwiotwórczych komórek macierzystych, tj. ze szpiku kostnego lub z krwi obwodowej.

Pobieranie szpiku kostnego

Szpik kostny jest zazwyczaj pobierany z tylnych okolic talerza kości biodrowej w warunkach znieczulenia ogólnego lub miejscowego, przeprowadzanego na sali operacyjnej. Szpik jest pobierany igłami kolekcyjnymi do szklanych butelek lub plastikowych worków i mieszany z płynem zawierającym heparynę [5]. W praktyce, po przebicciu igłą skóry i warstwy kości zbitiej, a następnie po dotarciu do kości gąbczastej, szpik kostny jest pobierany w mechanizmie ssącym wytwarzanym przez tłok strzykawki z pojedynczego miejsca w ilości 5–10 ml i dodawany do płynu z antykoagulantem. Po każdorazowym pobraniu porcji szpiku kostnego zmieniane jest miejsce wkłucia igły, z reguły o kilka milimetrów w dowolnym kierunku, i proces jest powtarzany. Z jednego miejsca wkłucia można dokonać kilku pobrań, o ile jest zmieniana głębokość wkłucia igły. Typowa zbiórka szpiku kostnego wymaga 200–300 aspiracji, z kilku miejsc wkłucia przezskórnego. Teoretycznie można też pobierać szpik kostny z przedniej części talerza biodrowego lub z mostka. Te miejsca mogą zostać wykorzystane w przypadku trudności w uzyskaniu wystarczającej liczby komórek z tylnego talerza kości biodrowej, na przy-

kład w przypadku uszkodzenia talerza biodrowego na skutek urazu mechanicznego [6].

W wyniku aspiracji szpiku kostnego otrzymuje się mieszaninę szpiku kostnego z domieszką krwi obwodowej. Zastosowana technika pobierania szpiku wpływa na ilość domieszki krwi. W przypadku pobierania małych objętości w krótkim czasie domieszka krwi jest niewielka. Ponieważ domieszka krwi jest nieunikniona, o jakości pobranego szpiku nie decyduje jego objętość, lecz liczba pobranych komórek jądrzastych. Podaje się różne kryteria dotyczące wymaganej liczby komórek. Obecnie przyjmuje się, że materiał szpiku do przeszczepienia powinien zawierać $2-5 \times 10^8$ komórek jądrzastych/kg mc. biorcy.

Oddanie szpiku kostnego sprzyja wystąpieniu niedokrwistości u dawcy, bezpośrednio po zabiegu pobrania. W wielu przypadkach należy w związku z tym przetoczyć koncentrat krwinek czerwonych (kkc). Decyzja dotycząca przetaczania krwi jest zróżnicowana w różnych ośrodkach. Najlepszą opcją jest krew autologiczna. W niektórych ośrodkach podaje się krew ze wskazań medycznych, w innych podaje się ją profilaktycznie w trakcie pobierania szpiku, a w jeszcze innych nie podaje się nawet krwi autologicznej, o ile nie wystąpią kliniczne wskazania do przetoczenia kkc.

Po oddaniu szpiku w warunkach znieczulenia ogólnego dawca z reguły pozostaje w szpitalu do następnego dnia, chociaż obecnie w coraz większej liczbie ośrodków czas ten jest skracany. Dawca jest informowany o konieczności zapobiegania infekcjom i dolegliwościom bólowym. W niektórych ośrodkach dawcom rutynowo podaje się leki przeciwbólowe. W niektórych ośrodkach podaje się też rutynowo preparaty żelaza, częściej kobietom niż mężczyznom [6].

Pobieranie krwiotwórczych komórek macierzystych krwi obwodowej

Pobranie krwiotwórczych komórek macierzystych krwi obwodowej (PBSC, *peripheral blood stem cells*) odbywa się w trakcie aferezy komórkowej i musi być poprzedzone etapem tak zwanej mobilizacji, czyli przemieszczenia krwiotwórczych komórek macierzystych ze szpiku do krwi obwodowej. Odbywa się to w wyniku stosowania leków mobilizujących, najczęściej czynnika wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF, *granulocyte colony stimulating factor*) podawanego przez 4 dni podskórnie. Dawcy nie muszą być hospitalizowani ani w czasie mobilizacji, ani w czasie aferezy. W celu mobilizacji stosuje się najczęściej filgrastym, w dawce dobowej

10–16 $\mu\text{g/kg}$ mc., podskórnie — zwykle jednorazowo, rzadziej w dwóch dawkach podzielonych. Stosowanie dobowej dawki mniejszej niż 10 $\mu\text{g/kg}$ mc. skutkuje gorszą efektywnością aferezy.

Pobieranie PBSC jest wykonywane w wyspecjalizowanych szpitalnych punktach aferez lub w centrach krwiodawstwa. Krwiotwórcze komórki macierzyste krwi obwodowej są pobierane w procesie aferezy z ciągłym przepływem. Kolekcja zaczyna się po 4. lub po 5. dobie stosowania G-CSF. W rzadkich przypadkach możliwa jest krótsza mobilizacja [6, 7], a o rozpoczęciu kolekcji decyduje liczba komórek CD34+ w krwi obwodowej, w liczbie co najmniej 20 komórek CD34+/ μl . Zazwyczaj zakłada się wenflony w okolice dołów łokciowych. Separator pobiera krew przez jeden wenflon z prędkością przepływu 30–70 ml/min. Ciągły przepływ krwi przez separator umożliwia wyseparowanie dużej liczby komórek jednojądrowych. W tej frakcji krwi znajduje się duża liczba krwiotwórczych komórek macierzystych. Pozostała część krwi jest zwracana do dawcy przez linię zwrotu i drugi dostęp żylny.

Zależnie od objętości opracowania krwi dawcy wyróżnia się leukaferzę standardową i wysokoobjętościową (LVL, *large volume leukapheresis*). Podczas standardowej aferezy trwającej około 3 godzin możliwe jest opracowanie 9–12 litrów krwi dawcy. Zbiórka komórek krwiotwórczych jest wtedy proporcjonalna do oznaczonej liczby komórek krwiotwórczych w krwi obwodowej przed rozpoczęciem aferezy. W celu zmniejszenia liczby procedur dla dawcy zazwyczaj wykonuje się leukaferzę wysokoobjętościową z opracowaniem 16–25 litrów. Po takiej leukaferze wielkość kolekcji komórek krwiotwórczych może nawet przewyższać spodziewaną wyliczoną liczbę komórek krwiotwórczych, opartą na oznaczeniu komórek CD34+ we krwi obwodowej przed leukaferzą, co jest spowodowane ciągłym uwalnianiem komórek krwiotwórczych ze szpiku kostnego do krwi obwodowej podczas leukaferzy [8].

Liczba komórek krwiotwórczych we krwi obwodowej po stymulacji G-CSF u różnych dawców może być bardzo zróżnicowana. Obecnie przyjmuje się, że wymagana liczba krwiotwórczych komórek macierzystych do przeszczepienia powinna wynosić około $5 \times 10^6/\text{kg}$ mc. biorcy. Dla większości dawców oznacza to przeprowadzenie jednorazowej aferezy, a w rzadszych przypadkach kolejnych aferez w ciągu następnych dni. Obecnie istnieje kilka rodzajów separatorów używanych do aferezy komórkowej. Nie wykazano jednak istotnie większej skuteczności żadnego z tych aparatów.

Pobieranie szpiku po stymulacji czynnikami wzrostu

W rzadkich przypadkach szpik kostny pobiera się po uprzedniej stymulacji G-CSF, stosowanym w celu zwiększenia liczby krwiotwórczych komórek macierzystych w szpiku, co może się przyczynić do szybszej odnowy granulocytów i płytek krwi u biorcy. W badaniach randomizowanych, w których porównywano przeszczepienia z zastosowaniem mobilizowanego szpiku kostnego i PBSC u pacjentów dorosłych, nie stwierdzono różnic w tempie odnowy u biorców, jednak u pacjentów otrzymujących stymulowany szpik kostny mniejsze były częstość sterooidopornej ostrej postaci choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (GvHD, *graft versus host disease*) oraz częstość występowania przewlekłej GvHD, a ponadto krócej trwała terapia immunosupresyjna [9]. Podobnie zachęcające obserwacje stwierdzono w badaniach u dzieci [10]. Wydaje się jednak, że ta metoda pobierania komórek nie przyjęła się trwale w praktyce transplantacyjnej.

Szpik kostny czy krwiotwórcze komórki macierzyste krwi obwodowej?

Z jednej strony, w wyniku pobrania komórek krwiotwórczych z krwi obwodowej, z reguły otrzymuje się większą całkowitą ich liczbę niż w przypadku pobrania szpiku kostnego. W efekcie odnowa szpiku postępuje szybciej u biorcy PBSC. Z drugiej strony, w preparacie komórek krwiotwórczych krwi obwodowej znajduje się stosunkowo duża liczba limfocytów T, które zapoczątkowują reakcję przeszczep przeciw gospodarzowi (GvH, *graft versus host*). Reakcja GvH jest zwykle powiązana z reakcją przeszczep przeciw chorobie (GvD, *graft versus disease*), na przykład przeszczep przeciw białaczce (GvL, *graft versus leukemia*). W postaci zaawansowanej, jako pełnoobjawowa GvHD, jest ona jednak szkodliwa dla organizmu biorcy.

W porównaniu z pobraniem komórek krwiotwórczych szpiku kostnego, pobranie z krwi obwodowej odbywa się bez znieczulenia ogólnego. Dawca z reguły w ogóle nie wymaga pobytu w szpitalu ani pobierania krwi do autotransfuzji, gdyż jej utrata podczas zabiegu jest minimalna. Podczas tej procedury dawca musi jednak przyjmować przez 4 dni podskórne iniekcje G-CSF. Część dawców odczuwa w tym okresie bóle kostne i mięśniowe o niewielkim nasileniu; może też wystąpić stan podgorączkowy lub gorączka. Procedura odbywa się przy pełnej świadomości i udziale dawcy.

Od początku wykonywania zabiegów przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzy-

stych szpik kostny uważano za źródło komórek krwiotwórczych, jednak wraz z wprowadzeniem przeszczepień autologicznych coraz większą popularność zaczęły zyskiwać przeszczepienia komórek krwiotwórczych pobranych z krwi obwodowej. Obecnie podstawą większości transplantacji od dawców niespokrewnionych jest to źródło komórek.

W allo-HSCT dawca jest niezbędnym elementem procedury przeszczepowej. Jego decyzja dotycząca wyboru techniki pobierania, a tym samym — źródła krwiotwórczych komórek macierzystych jest najczęściej wiążąca i wpływa na dalsze postępowanie. Jednak dla chorego czekającego na przeszczepienie komórek krwiotwórczych, z medycznego punktu widzenia, różnice w wyborze źródła krwiotwórczych komórek macierzystych mają istotne znaczenie.

Porównania różnic między przeszczepianiem komórek krwiotwórczych szpiku kostnego (BMT, *bone marrow transplantation*) i krwi obwodowej (PBSCT, *PBSC transplantation*) dokonano w metaanalizie dziewięciu randomizowanych badań z lat 1998–2003, obejmujących 1111 dorosłych chorych poddanych allo-HSCT od dawcy rodzinnego. Z metaanalizy wynika, że PBSCT jest związane z obniżeniem ryzyka wznowy (21% v. 27%), w tym zarówno w postaciach zaawansowanych (33% v. 51%), jak i we wczesnych stadiach choroby (16% v. 20%) w porównaniu z BMT. Śmiertelność niezwiązana ze wznową była podobna w obu grupach. Po PBSCT stwierdzano lepsze wyniki przeżycia chorych, zarówno całkowitego przeżycia (46% v. 31%), jak i wolnego od wznowy (41% v. 27%), jednak wyłącznie u chorych w zaawansowanym stadium nowotworu [11]. W porównaniu z BMT, po PBSCT dochodzi do szybszej rekonstrukcji granulocytów i płytek krwi, co ukazuje większą kinetykę PBSC. Stwierdzono jednak, że po PBSCT ryzyko ostrej GvHD 3.–4. stopnia było o 39% wyższe, a ryzyko uogólnionej przewlekłej GvHD również było większe (47% v. 31% po 3 latach), podobnie jak ryzyko jakiegokolwiek postaci przewlekłej GvHD (68% v. 52%). Różnice nie dotyczyły jednak ostrej GvHD 2. stopnia [11].

Retrospektywne analizy dotyczące przeszczepień BMT w porównaniu z PBSCT od dawców niespokrewnionych nie wykazywały takich korzyści, jak w przypadku przeszczepień PBSC od dawców rodzinnych. Badania prospektywne z udziałem 551 dawców niespokrewnionych przeprowadzono dopiero w ostatnim okresie, a ich wstępne wyniki przedstawiono w grudniu 2011 roku [12]. W badaniach randomizowanych, dotyczących źródła komórek krwiotwórczych od dawców niespokrewnionych, u dorosłych pacjen-

tów z nowotworami hematologicznymi wykazano podwyższone ryzyko uogólnionej przewlekłej GvHD po PBSCT (46% v. 31%), ale bez wpływu na ostrą GvHD, odsetek wznów, śmiertelność niezależną od choroby i całkowite przeżycie [12].

Ocena dawców krwiotwórczych komórek macierzystych

Po wytypowaniu zgodności w układzie HLA u dawcy przeprowadza się wywiad lekarski, badanie przedmiotowe oraz określone badania laboratoryjne. Zanim dojdzie do pobrania krwiotwórczych komórek macierzystych, dawca musi być poddany badaniom oceniającym bezpieczeństwo jego komórek krwiotwórczych dla biorcy (ocena ryzyka transmisji chorób od dawcy do biorcy) oraz bezpieczeństwo oddania komórek przez dawcę, a także musi w pełni zrozumieć istotę bycia dawcą komórek krwiotwórczych.

Ocena ryzyka transmisji chorób od dawcy do biorcy

W pierwszej kolejności należy ocenić, czy wraz z komórkami krwiotwórczymi dawcy nie dojdzie do przeniesienia chorób wrodzonych lub nabytych, na przykład zakaźnych, o podłożu autoimmunologicznym lub uwarunkowanych genetycznie. Istnieje wiele chorób zakaźnych, których nosicielem może być dawca, a które mogą być przeniesione do organizmu biorcy [5]. Przeniesienie niektórych chorób zakaźnych z preparatem szpiku lub krwi obwodowej jest obarczone ryzykiem graniczącym z pewnością [6]. Do takich chorób zalicza się: wirusowe zapalenie wątroby typu B (HBV, *hepatitis B virus*), wirusowe zapalenie wątroby typu C (HCV, *hepatitis C virus*) i zespół nabytego niedoboru odporności (AIDS, *acquired immune deficiency syndrome*), powodowany przez ludzki wirus niedoboru odporności (HIV, *human immunodeficiency virus*).

Z dawcą przeprowadza się dokładny wywiad w kierunku obecności chorób, które mogą być przeniesione do biorcy. Dotyczy to również ryzyka chorób, które mogą być w okresie wylegania. Dlatego dawca jest pytany o zachowania, które mogą stwarzać ryzyko takiego zakażenia, na przykład w wyniku przyjmowania różnych substancji (narkotyki), zachowań seksualnych, naruszenia ciągłości skóry (tatuże lub inne nakłucia). Również przebywanie w rejonach endemicznych zachorowań, na przykład na malarię, jest czynnikiem ryzyka potencjalnego przeniesienia choroby na biorcę [6].

W badaniu przedmiotowym dawca jest oceniany pod kątem przerwania ciągłości tkanek skórnych w okresie ostatnich 6 miesięcy, czyli w okresie wylegania HBV.

U dawcy wykonuje się badania w kierunku obecności: HIV typu 1 i 2, HBV, HCV i *Treponema pallidum*. W niektórych krajach przeprowadzane jest również badanie w kierunku obecności wirusa białaczki T-limfocytarnej (HTLV, *human T-cell leukemia virus*) typu 1 i 2. Dodatnie wyniki HIV jednoznacznie dyskwalifikują dawcę, natomiast dodatnie wyniki pozostałych testów prawie zawsze dyskwalifikują dawcę, z wyjątkiem sytuacji, kiedy biorca również jest zakażony takim samym drobnoustrojem. Osoby wyleczone z zakażenia HBV lub HCV mogą być dawcami komórek krwiotwórczych.

U dawcy wykonuje się również badania serologiczne w kierunku obecności wirusów: cytomegalii (CMV, *cytomegalovirus*), Epstein-Barr (EBV, *Epstein-Barr virus*), ospy wietrznej (VZV, *Varicella-zoster virus*) oraz w kierunku nosicielstwa toksoplazmozy. Nosicielstwo tych drobnoustrojów z reguły nie jest przeciwwskazaniem do bycia dawcą, natomiast dostarcza ośrodkowi transplantacyjnemu informacji o ryzyku reaktywacji wirusa w okresie poprzyszczepowym u biorcy. Uznano, że dla biorców CMV-seronegatywnych (CMV-IgG-ujemny) powinno się dobierać dawców CMV-seronegatywnych, chociaż nie udowodniono tej tezy [13]. Z kolei biorcy CMV-seropozytywni uzyskują gorsze wyniki leczenia [14]. Uważa się, że w ich przypadku dawcy również powinni być CMV-seropozytywni, chociaż słuszności tej tezy także nie potwierdzono [15].

Dla wielu chorób nie ma testów diagnostycznych, nie ma też możliwości potwierdzenia dobrego stanu zdrowia dawcy w badaniu przedmiotowym, dlatego bardzo ważne jest dobrowolne określenie przez dawcę rzeczywistej kondycji swojego organizmu.

Ocena ryzyka dla dawcy

Zabieg oddania krwiotwórczych komórek macierzystych szpiku lub krwi obwodowej przez dawcę, tak jak każdy zabieg w medycynie, nie jest pozbawiony ryzyka wystąpienia niepożądanych efektów. Większość możliwych działań niepożądanych ma charakter łagodny i krótkotrwały, jednak w rzadkich przypadkach mogą wystąpić poważne objawy, zagrażające życiu czy nawet prowadzące do zgonu dawcy. Dlatego ważne jest, aby przed ostatecznym zakwalifikowaniem dawcy do oddania krwiotwórczych komórek macierzystych szpiku lub krwi obwodowej ocenić dawcę w celu wykluczenia czynni-

ków, które mogłyby zwiększyć ryzyko dawcy związane z oddaniem komórek.

Należy ocenić stan zdrowia kandydata na dawcę, zwłaszcza w zakresie przyjmowanych leków oraz alergii, a także przeprowadzić wywiad chorobowy dawcy i jego rodziny. Dawcy szpiku kostnego muszą być zbadani pod kątem wcześniejszych zabiegów operacyjnych i przebytych znieczuleń. Konieczna jest dokładna ocena układów oddechowego, sercowo-naczyniowego, nerwowego i mięśniowo-kostnego. Ważna jest ocena pod kątem schorzeń autoimmunologicznych i chorób śledziony. Należy uzyskać informacje o wcześniejszych donacjach krwi lub przebytych aferezach. U dawców szpiku ważna jest ocena punktów pobierania szpiku na talerzu biodrowym, zwłaszcza u osób otyłych, natomiast u dawców PBSC ważny jest dobry dostęp do naczyń żylnych.

Badania laboratoryjne, które należy wykonać u wszystkich dawców, obejmują: morfologię krwi z rozmazem, jonogram oraz oznaczenie stężeń: aminotransferazy alaninowej (ALAT, *alanine aminotransferase*), bilirubiny, kreatyniny, białka całkowitego i albumin. U dawców PBSC należy również wykonać oznaczenia fosfatazy alkalicznej i dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*). Czasami bada się również stężenia immunoglobulin w celu wykluczenia obecności białka monoklonalnego. Dodatkowe analizy obejmują także badanie ogólne moczu, zdjęcie RTG klatki piersiowej i elektrokardiogram (EKG).

Konieczna jest też ocena uwarunkowań psychologicznych dawcy, a w szczególności motywacji do bycia dawcą i wykluczenie ewentualnych chęci zysku lub uzyskania wynagrodzenia.

Ciąża jest przeciwwskazaniem do bycia dawcą, chociaż opisano pobranie szpiku u kobiety w 26. tygodniu ciąży [6]. Kobietom w ciąży nie wolno również podawać czynników hematopoetycznych, chociaż opisano nieumyślne podanie G-CSF kobiecie w 2. tygodniu ciąży bez jakichkolwiek następstw dla przebiegu ciąży czy porodu [16].

Zrozumienie istoty bycia dawcą krwiotwórczych komórek macierzystych

Dawcy muszą być poddani precyzyjnej ocenie oraz powinni otrzymać dokładną informację przed oddaniem krwiotwórczych komórek macierzystych. Dawcy muszą też rozumieć, że nowe strategie transplantacyjne zwiększają prawdopodobieństwo, że mogą być oni poproszeni o powtórny donację lub nawet trzecią donację dla swoich biorców. Szczegółne uwarunkowania istnieją w przypadku dzieci [5]. Dawcy należy się szczegółowa informacja

dotycząca bezpieczeństwa oddania komórek oraz stworzenia szansy na wyleczenie dla biorcy, który stoi w obliczu choroby zagrażającej życiu. Oddanie krwiotwórczych komórek macierzystych jest czynem dobrowolnym i bezinteresownym. Dawca musi wyrazić na to świadomą zgodę.

Objawy niepożądane u dawców krwiotwórczych komórek macierzystych

U każdego dawcy mogą się pojawić łagodne objawy niepożądane, takie jak ból po pobraniu krwi, ból po iniekcji, mrowienia itp. Dolegliwości te są jednak krótkotrwałe i łatwe do opanowania. Istnieje jednak niewielkie ryzyko, sięgające 0,2–0,3%, wystąpienia nieprzewidywalnych ciężkich powikłań, podobnie jak w większości zabiegów medycznych [17].

W prospektywnych badaniach 2726 dawców szpiku kostnego i 6768 dawców PBSC z amerykańskiego rejestru NMDP (*National Marrow Donor Program*) z lat 2004–2009 wykazano, że po oddaniu PBSC u dawców stwierdza się najczęściej dolegliwości bólowe i objawy niepożądane występujące wcześniej po pobraniu, natomiast u dawców szpiku kostnego obserwuje się wolniejszą odnowę hematologiczną i dłużej utrzymujące się dolegliwości bólowe [18]. Dawcy najczęściej zgłaszali dolegliwości bólowe, z podobną częstością w przypadku obu procedur (80–90%), jednak w różnych okresach czasu. Inne dolegliwości, o charakterze zmęczenia, bezsenności, braku apetytu, nudności i reakcji miejscowych, były również porównywalnie częste w obu grupach (10–80%).

Stwierdzono natomiast istotne różnice w profilu objawów niepożądanych w zależności od sposobu pobierania komórek i okresu obserwacji. We wczesnym okresie (dni od –5. do +2.; gdzie dzień „0.” to dzień pierwszego pobrania komórek krwiotwórczych) u dawców PBSC, w trakcie całej kilkudniowej procedury, większe było ryzyko dolegliwości bólowych stopnia 2.–4. według CTC (*Common Toxicity Criteria*) (56% v. 30%) oraz stopnia 3.–4. według CTC (6,4% v. 1,6%). Powyższe dolegliwości wiązały się głównie z podawaniem G-CSF, a w niewielkiej części przypadków — z założonym wkłuciem dożylnym. Natomiast dawcy szpiku częściej doświadczali dolegliwości bólowych stopnia 2.–4. według CTC w okresie tygodnia po pobraniu komórek (6,6 v. 1,7%), ale bóle w stopniu 3.–4. według CTC obserwowano bardzo rzadko (0,3% v. 0,2%).

W analizie wielowariancyjnej wykazano, że czynnikami wpływającymi na występowanie dole-

gliwości bólowych były płeć żeńska, otyłość i starszy wiek dawcy. Na jakiegokolwiek dolegliwości po upływie miesiąca skarżyło się około 0,7% dawców PBSC i około 0,5% dawców szpiku [18].

U dawców szpiku wolniejsza była odnowa hematologiczna niż u dawców PBSC. Po 24 tygodniach od pobrania jeszcze u 3% dawców szpiku nie nastąpił powrót parametrów hematologicznych do stanu wyjściowego, natomiast normalizację tych parametrów obserwowano u wszystkich dawców PBSC.

Po pobraniu szpiku 37% dawców musiało na dobę pozostać w szpitalu (rutynowe postępowanie). W bardzo rzadkich przypadkach (< 1%) dawcom trzeba było przetoczyć kkc. Z kolei u 45% dawców PBSC obserwowano łagodne objawy hipokalcemii podczas aferezy, a u 11% konieczne było założenie dożylnego cewnika centralnego.

Nieznane są natomiast informacje o bezpieczeństwie odległym, w szczególności po stosowaniu G-CSF. Do tej pory nie wykazano jednak wzrostu ryzyka rozwoju choroby nowotworowej po stosowaniu G-CSF u dawcy [17].

Podsumowanie

Donacja komórek krwiotwórczych jest zabiegiem bezpiecznym. Objawy niepożądane są łagodne, chociaż stosunkowo częste. Zdecydowana większość dawców szpiku i PBSC doświadcza co najwyżej łagodnych lub umiarkowanych dolegliwości, które w większości przypadków ustępują w ciągu 2 dni. U dawców PBSC częściej mogą występować niewielkie dolegliwości bólowe i łagodne objawy hipokalcemii we wczesnym okresie po donacji (dni od –5. do +2.), zaś dawcy szpiku mogą odczuwać dyskomfort nawet przez kilka tygodni. Nieznane są natomiast informacje o bezpieczeństwie odległym dawców, a w szczególności w odniesieniu do stosowania G-CSF.

Wraz ze wzrostem liczby allo-HSCT zwiększa się liczba próśb o donację komórek krwiotwórczych. W efekcie zwiększa się doświadczenie medyczne i tym samym wzrasta też bezpieczeństwo dawców. Postęp w medycynie i standardach opieki nad każdym pacjentem sprzyja systematycznemu obniżaniu ryzyka wystąpienia niepożądanych zdarzeń dla dawców, chociaż ryzyko to wciąż istnieje. Dawcy są o tym zawsze informowani przez lekarzy. Nie powinno to być jednak dla nikogo powodem do rezygnacji z zamiaru oddania komórek krwiotwórczych i pomocy choremu.

Piśmiennictwo

1. Baldomero H., Gratwohl M., Gratwohl A. i wsp. The EBMT activity survey 2009: trends over the past 5 years. *Bone Marrow Transplant.* 2011; 46: 485–501.
2. Gratwohl A., Baldomero H., Aljurf M. i wsp. Hematopoietic stem cell transplantation: a global perspective. *JAMA* 2010; 303: 1617–1624.
3. Gratwohl A., Baldomero H., Schwendener A. i wsp. The EBMT activity survey 2008: impact of team size, team density and new trends. *Bone Marrow Transplant.* 2011; 46: 174–191.
4. Poltransplant. Biuletyn informacyjny 2011: 19.
5. Styczyński J., Balduzzi A., Gil L. i wsp. Risk of complications during hematopoietic stem cell collection in pediatric sibling donors: a prospective EBMT-PDWP study. *Blood* 2011; Dec 12 [w druku].
6. Confer D.L. Hematopoietic cell donors. W: Blume K.G., Forman S.J., Appelbaum F.R. (red.). *Thomas' hematopoietic cell transplantation*. Third edition. Blackwell Publishing, Malden 2004: 538–549.
7. De Fabritiis P., Iori A.P., Mengarelli A. i wsp. CD34+ cell mobilization for allogeneic progenitor cell transplantation: efficacy of a short course of G-CSF. *Transfusion* 2001; 41: 190–195.
8. Kobbe G., Soehngen D., Heyll A. i wsp. Large volume leukapheresis maximizes the progenitor cell yield for allogeneic peripheral blood progenitor donation. *J. Hematother.* 1997; 6: 125–131.
9. Morton J., Hutchins C., Durrant S. Granulocyte-colony-stimulating factor (G-CSF)-primed allogeneic bone marrow: significantly less graft-versus-host disease and comparable engraftment to G-CSF-mobilized peripheral blood stem cells. *Blood* 2001; 98: 3186–3191.
10. Frangoul H., Nemecek E.R., Billheimer D. i wsp. A prospective study of G-CSF primed bone marrow as a stem-cell source for allogeneic bone marrow transplantation in children: a Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium (PBMTTC) study. *Blood* 2007; 110: 4584–4587.
11. Stem Cell Trialists' Collaborative Group. Allogeneic peripheral blood stem-cell compared with bone marrow transplantation in the management of hematologic malignancies: an individual patient data meta-analysis of nine randomized trials. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 5074–5087.
12. Anasetti C., Logan B.R., Lee S.J. i wsp. Increased incidence of chronic graft-versus-host disease (GVHD) and no survival advantage with filgrastim-mobilized peripheral blood stem cells (PBSC) compared to bone marrow (BM) transplants from unrelated donors: Results of blood and marrow transplant clinical trials network (BMT CTN) protocol 0201, a phase III, prospective, randomized trial. *Blood* 2011; 118: abstrakt 1.
13. Ljungman P., de la Camara R., Cordonnier C. i wsp. Management of CMV, HHV-6, HHV-7 and Kaposi-Sarcoma Herpesvirus (HHV-8) infections in patients with hematological malignancies and after SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2008; 42: 227–240.
14. Ljungman P., Brand R., Einsele H., Frasson F., Niederwieser D., Cordonnier C. Donor CMV serologic status and outcome of CMV-seropositive recipients after unrelated donor stem cell transplantation: an EBMT megafile analysis. *Blood* 2003; 102: 4255–4260.
15. Lutz E., Ward K.N., Szydło R., Goldman J.M. Cytomegalovirus antibody avidity in allogeneic bone marrow recipients: evidence for primary or secondary humoral responses depending on donor immune status. *J. Med. Virol.* 1996; 49: 61–65.
16. Cavallaro A.M., Lilleby K., Majolino I. i wsp. Three to six year follow-up of normal donors who received recombinant human granulocyte colony-stimulating factor. *Bone Marrow Transplant.* 2000; 25: 85–89.
17. Halter J., Kadera Y., Ispizua A.U. i wsp. Severe events in donors after allogeneic hematopoietic stem cell donation. *Haematologica* 2009; 94: 94–101.
18. Pulsipher M.A., Chitphakdithai P., Logan B.R. i wsp. Peripheral blood stem cell (PBSC) donors experience higher levels of pain and toxicities early on, while bone marrow (BM) donors experience slower recovery and more late pain: a prospective study of the National Marrow Donor Program (NMDP). *Blood* 2010; 116: abstrakt 1107.