

Knochenmark- und Blutstammzelltransplantat

Autoren: Gerhardt Ehninger, Ernst Holler

1. Definitionen und Basisinformation

Die Transplantation hämatopoetischer Stammzellen (HSC) hat einen wichtigen Stellenwert in der Behandlung schwerer hämatologischer und onkologischer Erkrankungen und wird als differenzierte hämatopoetische Zelltherapie weiter an Bedeutung gewinnen. Wegen des hohen logistischen Aufwands, vor allem aber auch der notwendigen großen Erfahrung speziell im Bereich der allogenen Transplantation bleibt dieses Therapieverfahren speziellen Zentren vorbehalten. Im folgenden werden den Allgemeinärzten und Internisten außerhalb der Transplantationszentren Informationen zur potentiellen Indikationsstellung, Beratung, Vorbereitung und Nachsorge gegeben, während die speziellen Indikationen in den jeweiligen Einzelkapiteln abgehandelt werden.

HSC wurden zunächst aus dem Knochenmark, heute in überwiegend nach einer Mobilisierungstherapie aus dem peripheren Blut mittels Leukapherese gewonnen. Zur Mobilisierung werden Zytokine, vorzugsweise G-CSF eingesetzt (siehe Beitrag „Behandlung mit hämopoetischen Wachstumsfaktoren“). Im Falle patienteneigener HSC erfolgt die Mobilisierung und Gewinnung in der Regel im Anschluss an eine spezielle Zytostatikabehandlung, bei gesunden Spendern ausschließlich nach 4- bis 6-tägiger Gabe von G-CSF. Die Risiken der Stammzellgewinnung sind bei gesunden Spendern für die Knochenmarkentnahme (ca. 2-stündige Entnahme in Allgemeinnarkose) als auch für die Blutstammzellgewinnung (Zytokinnebenwirkungen und Akutnebenwirkungen bei der Apherese) gering. Die Spendefähigkeit wird in einer ausführlichen Voruntersuchung, die normale allgemeine Organfunktionen und unauffällige hämatologische und infektiöse Parameter verlangt, festgestellt. Insgesamt erscheint unter diesen Bedingungen die Spenderbelastung bei der Blutstammzellgewinnung geringer (Empfehlungsgrad A; 9), während sich für den Empfänger differenzierte Vor- und Nachteile für die jeweilige Stammzellquelle abzeichnen (Empfehlungsgrad C; 3). Als alternative Stammzellquelle zeichnen sich zumindest für kindliche Patienten ohne Familienspender, aber auch für Erwachsene bei geeigneter Zellzahl HSC aus plazentarem Restblut („Nabelschnurblut“) ab (Empfehlungsgrad C; 4,8). Das Risiko der Gewinnung patienteneigener Stammzellen kann durch die Grunderkrankung und internistische Begleiterkrankungen erhöht sein.

Die Transplantation von HSC wird nach dem Grad der genetischen Unterschiede zwischen Spender und Empfänger eingeteilt: Immunologisch sind die Transplantation patienteneigener = **autologer** HSC und die Transplantation von eineiigen Zwillingsspendern (**syngene** HSC) inert.

Zu schwerwiegenden Alloreaktionen des Immunsystems wie Abstoßung und Spender-gegen-Wirt-Erkrankung (Graft-versus-Host Disease, GvHD), aber auch einer zur Heilung beitragenden Immunreaktion des Spender-Immunsystems (Graft-versus-Leukämie-Reaktion) kommt es bei der **allogenen** Transplantation. Diese Alloreaktionen bedingen eine komplexere Pathophysiologie der Komplikationen sowie eine langfristig verzögerte Immunrekonstitution im Vergleich zur autologen Transplantation. Das GvHD-Risiko ist am geringsten bei der Transplantation von HLA-identischen Geschwistern, es nimmt bei Einsatz nur teilweise HLA-identischer

Verwandter oder phänotypisch in den Haupt-HLA-Merkmalen identischer, nicht verwandter Spender („Fremdspender“) zu, kann aber durch risikoadaptierte Strategien der immer erforderlichen prophylaktischen Immunsuppression teilweise kompensiert werden. Dies gilt besonders auch für die bei Fehlen HLA-identer Spender vorwiegend bei Kindern eingesetzte haploidente Transplantation mit HSC eines Elternteils. Inwieweit die haploidente Transplantation unter Ausnutzung der spezifischen Alloreaktivität und Leukämieaktivität der NK-Zellen des Spenders bei bestimmten Leukämien auch im Erwachsenenalter von Vorteil ist, ist Gegenstand aktueller Untersuchungen (Empfehlungsgrad C; 10).

Fremdspender werden heute in den nationalen und internationalen Dateien für 70 - 85% aller Patienten innerhalb einer von der Grunderkrankung vertretbaren Zeit (4 bis 8 Wochen) gefunden, wobei die Wahrscheinlichkeit stark vom HLA-Typ des Patienten abhängt. Die Fremdspendersuche sollte nur in Kooperation mit Transplantationszentren und speziellen Suchzentren erfolgen. Gutgemeinte Spendenaktionen für Einzelpatienten sind auf Grund einer mittleren Wahrscheinlichkeit von 1:100 000, einen identischen Spender zu finden, wenig erfolgreich, wenngleich solche Aktionen die grundsätzliche Möglichkeit zur Erweiterung der Spenderdateien bieten.

Die Wichtung der bei der SZT zum Einsatz kommenden Therapieprinzipien ist bei **autologer** und **allogener** SZT unterschiedlich. Bei autologer SZT steht bei soliden Tumoren die Ermöglichung einer abschließenden Hochdosischemotherapie im Stadium der durch die Vortherapie zurückgedrängten Grunderkrankung mit anschließendem Stammzellsupport im Vordergrund, bei hämatologischen Neoplasien ist zusätzlich die Gewinnung weitgehend leukämie- oder lymphomfreier HSC von Bedeutung. Bei der allogenen SZT kommt der Konditionierungsbehandlung die Aufgabe der Immunsuppression und des Erreichens einer minimalen Resterkrankung zu, zum kurativen Ansatz trägt hier erheblich die Transplantation sicher tumorfreier HSC sowie die Induktion eines langfristig wirksamen Graft-versus-Leukämie oder Graft-versus-Tumor-Effekts bei. Gerade die heute vorwiegend bei älteren Patienten bzw. bei Patienten mit Komorbidität eingesetzte allogene Transplantation nach dossireduzierter Konditionierung setzt überwiegend auf die Induktion eines Graft-versus-Leukämie-Effekts.

2. Indikationen

Die Indikation wird von den spezialisierten Zentren in Zusammenarbeit mit dem zuweisenden Fachärzten gestellt. Zudem haben im Bereich der Therapie hämatologischer Systemerkrankungen heute fast alle Studiengruppen risikoadaptierte Indikationen für die autologe und allogene SZT integriert. Die Indikationen müssen regelmäßig überprüft und an die Fortschritte im Bereich der Transplantationsverfahren, aber auch der konventionellen Therapie adaptiert werden. So ist z.B. die frühe Indikation zur allogenen SZT bei der CML durch die Einführung des Tyrosinkinase-Inhibitors Imatinib durch eine risiko-adaptierte Indikation bei Versagen der Imatinibtherapie abgelöst worden (siehe Beitrag „Chronische myeloproliferative Erkrankungen“).

Aufgabe der Ärzte, die primär die Diagnosen stellen und die Erstbehandlung einleiten, ist die Kenntnis einer potentiellen Indikation, die den frühzeitigen Kontakt mit einem Zentrum und die Beachtung besonderer Konzepte der supportiven Therapie erfordert.

Bei folgenden hämatologischen Erkrankungen ist heute an eine Transplantation im Rahmen der Primärbehandlung zu denken, ggfs. als Bestandteil aktueller Studien:

- schwere aplastische Anämie, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie
- akute Leukämien und Myelodysplasien
- chronische myeloische Leukämie
- Philadelphia-Chromosom negative myeloproliferative Syndrome bei jungem Erkrankungsalter (Polycythemia vera, idiopathische Myelofibrose)
- multiples Myelom
- „niedrig maligne“ Lymphome incl. CLL
- aggressive Non-Hodgkin-Lymphome mit hohem Risikoindex

Weitere eindeutige Indikationen sind Rezidive nach erfolgreicher konventioneller Primärbehandlung bei diesen Erkrankungen sowie bei M.Hodgkin.

Bei den ersten 4 Erkrankungen kommt primär die allogene SZT in Frage, die bei Verfügbarkeit eines HLA-identischen Geschwisterspenders oder eines optimal passenden Fremdspenders weiter gestellt wird als bei der Notwendigkeit, immunologisch ungünstigere, nur partiell kompatible Spender heranzuziehen. Patienten mit Lymphomen und Myelom werden primär autolog transplantiert, beim multiplen Myelom ist die Hochdosistherapie mit nachfolgender Transplantation autologer HSC heute fest in die Primärtherapiekonzepte integriert (Empfehlungsgrad A; 1,7). Bei zunehmend besser definierten Hochrisiko-Konstellationen wird auch die allogene SZT mit dem Ziel der Nutzung des Effekts einer Graft-versus-Myeloma oder Graft-versus-Lymphoma Reaktion durch die Spenderlymphozyten untersucht (Empfehlungsgrad C;5).

Durch neue Varianten einer Dosis-reduzierten bis hin zu nicht-myeloablativen Konditionierungsbehandlung bei gleichzeitiger intensivierter Immunsuppression werden allogene Transplantationen heute auch bei älteren Patienten mit vertretbarer Akutmortalität durchgeführt (Empfehlungsgrad C-D; 6, 11). Zur Senkung der Morbidität und Letalität des Therapieverfahrens werden auch bei autologen Transplantationsverfahren bei älteren Patienten dosisreduzierte Konditionierungsprotokolle eingesetzt. Die altersabhängige Indikation wird deshalb zunehmend von einer altersunabhängigen Indikation bei Fehlen von Komorbidität abgelöst. Viele Fragen, z.B. nach der Inzidenz und Morbidität durch chronische GvHD und der Äquivalenz der Anti-Tumorwirkung dieser neuen allogenen Transplantationsverfahren sind allerdings noch krankheitsspezifisch zu klären. Potentielle Patienten sollten deshalb in Therapieoptimierungsstudien eingebracht werden.

Bei soliden Tumoren wird fast ausschließlich die autologe SZT nach Hochdosis-Chemotherapie eingesetzt; die SZT dient hier überwiegend dem Stammzellsupport. Die angestrebten Ziele sind in der adjuvanten Situation eine Verminderung der Rezidivrate, im metastasierten Stadium die Heilung oder die Verlängerung des therapiefreien Intervalls bei guter Lebensqualität.

Eingesetzt wird die Hochdosischemotherapie mit autologer SZT bei der Behandlung metastasierter Keimzelltumoren des Mannes sowie bei bestimmten kindlichen Tumoren wie Neuro- oder Medulloblastom. Kritisch wird heute die Indikation für dieses Therapieverfahren bei jüngeren Patienten mit Mamma-, Ovarial- und kleinzelligem Bronchialcarcinom gesehen, beim Magenkarzinom sowie bei Knochen-

und Weichteilsarkomen sind Hochdosisverfahren in aktuelle Studienkonzepte integriert. Unklar ist trotz der ersten positiven Berichte beim Nierenzellkarzinom, ob durch modifizierte allogene Transplantationsverfahren auch ein signifikanter Graft-versus-Tumor Effekt bei soliden Tumoren erreicht werden kann.

3. Transplantationsvorbereitung

Bei der Primärbehandlung potentieller Transplantationskandidaten und in der ambulanten Vorbereitungsphase sind folgende Gesichtspunkte zu beachten:

- frühe Vorstellung in einem Transplantations-Zentrum zur Klärung der Therapieoptionen
- Aufklärung und Information möglicher Geschwister im Falle einer Indikation zur allogenen Transplantation, Hilfe bei der Familientypisierung durch heimatnahe Blutabnahmen
- Vermeidung der Sensibilisierung durch Blutprodukte (leukozytendepletierte Transfusionen, kritische Indikationsstellung für die Transfusion)
- CMV-Testung und Vermeidung der CMV-Exposition bei CMV negativen Patienten
- vorbeugende Sanierung von potentiellen Infektions- und Komplikationsherden (z.B. konservative Sanierung von Gebiss, Resektion bei Granulomen, Sanierung von chronischen Nebenhöhlenentzündungen, Sanierung von Analveränderungen, ggfs. auch Sanierung bei rezidivierender Cholecystitis durch Gallenblasensteine)
- Erhaltung eines guten Trainingszustands und Körpergewichts; wenn möglich, Alkohol-, Drogen- und Tabakrauchkarenz
- psychologische und psychosoziale Vorbereitung unter Einbeziehung der Angehörigen
- bei Männern im Alter von 15- 40 Jahren Sperma-Konservierung, falls vom Patienten gewünscht

4. Nachsorge

Die Nachsorge erfordert die enge Kooperation des Hämatologen mit dem Transplantationszentrum, besonders nach allogener Transplantation. Die modifizierten Transplantationsverfahren haben zu einer Senkung der Akutkomplikationen geführt; die akute GvHD tritt häufig erst Monate nach der Entlassung auf. Ebenso ist bei verbessertem Überleben in der Frühphase mit einer Zunahme der chronischen Morbidität durch chronische GvHD und Infekte zu rechnen. Alle Transplantationszentren haben telefonische Bereitschaftsdienste, die bei Komplikationen kontaktiert werden sollen.

Für den betreuenden Allgemeinarzt und Internisten sind folgende Aspekte wichtig (Empfehlungsgrad C-D; 2,12). Mithilfe und Sicherung der Compliance in der medikamentösen Nachbehandlung (Immunsuppression zur GvHD-Prophylaxe und Therapie, Infektionsprophylaxe, präemptive Therapie von Pilz- und Virusinfektionen, Vakzinierung)

- Beteiligung an der Kontrolle des Therapieerfolgs (Blutbildüberwachungen, Staging-Untersuchungen) in Abstimmung mit den Empfehlungen des Transplantationszentrums
- Bei Infektionszeichen sofortige klinische und mikrobiologische Untersuchung, umgehende Einleitung einer antibiotischen Therapie mit breiter Wirksamkeit im gram-negativen und gram-positiven Bereich (z.B. Breitspektrum-Penicilline) bei langen Transportzeiten zum Transplantationszentrum (Cave: Auf Grund des kombinierten B- und T-Zell-Defekts sind fulminante Verläufe durch Pneumokokken und andere Erreger innerhalb weniger Stunden möglich). Sofortige Rücksprache mit dem Transplantationszentrum, da unter Immunsuppression zusätzlich und in Abhängigkeit vom individuellen Risikoprofil des Patienten (durchgemachte Infektionen, Durchseuchung, Spenderimmunität) potentielle Virus- und Pilzinfektionen berücksichtigt werden müssen.
- Vorstellung im Transplantationszentrum bei Symptomen, die auf eine GvHD hinweisen könnten: Bei akuter GvHD stehen Hautexantheme, Diarrhoe, unklare Erhöhung von Bilirubin und Transaminasen im Vordergrund, auf chronische GvHD weisen Sicca-Symptomatik, sklerodermiforme und lichenoide Haut- und Schleimhautveränderungen oder aber auch obstruktive Ventilationsstörungen hin.
- Vorstellung im Transplantationszentrum bei respiratorischer Beeinträchtigung im Sinne von Dyspnoe, neu auftretenden bronchitischen Symptomen und Hustenreiz, da GvHD und Infektionen mit atypischen Erregern in gleicher Weise beteiligt sein können
 - Blutbildkontrollen, Toxizitätskontrollen (Nierenfunktion unter Ciclosporin, FK506, Blutzuckerkontrolle bei Steroidtherapie), Dokumentation von Blutbild und Laborwerten, im Patientenpass
 - Beachtung somatischer Folgerscheinungen, Mitbehandlung im Rahmen prophylaktischer Konzepte (Re-Immunsisierung – Empfehlungsgrad D; 1, Osteoporose-Prophylaxe und -therapie, supportive Haut- und Schleimhauttherapie wie Prophylaxe gegenüber Sonnenexposition, Therapie bei Sicca-Symptomatik mit künstlichen Tränen, Hautpflege bei sklerodermiformen Hautveränderungen), Überwachung bezüglich des Auftretens von Sekundärtumoren (Haut, Urogenitaltrakt u.a.)
 - Beachtung und Mitbetreuung psychosozialer Folgeerscheinungen (Probleme in Partnerschaft und Sexualität, berufliche Reintegration, Angstzustände, Schlaf- und Konzentrationsstörungen)

5. Literatur

- [1] Attal M, Harousseau JL, Facon T, Guilhot F, Doyen C, Fuzibet JG, Monconduit M, Hulin C, Caillot D, Bouabdallah R, Voillat L, Sotto JJ, Grosbois B, Bataille R. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2003;349:2495-2502
- [2] Avigan D, Pirofski LA, Lazarus HM. Vaccination against infectious disease following hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2001; 7:171-183

- [3] Champlin RE, Schmitz N, Horowitz MM et al. Blood stem cells compared with bone marrow as a source of hematopoietic stem cells for allogeneic transplantation. *Blood* 95,12 (2000) 3702-3709
- [4] Laughlin MJ, Eapen M, Rubinstein P et al. Outcomes after transplantation of cord blood or bone marrow from unrelated donors in adults with leukemia. *N Engl J Med.* 2004;351:2265-2275
- [5] Maloney DG, Molina AJ, Sahebi F, Stockerl-Goldstein KE, Sandmaier BM, Bensinger W, Storer B, Hegenbart U, Somlo G, Chauncey T, Bruno B, Appelbaum FR, Blume KG, Forman SJ, McSweeney P, Storb R. Allografting with nonmyeloablative conditioning following cytoreductive autografts for the treatment of patients with multiple myeloma. *Blood.* 2003;102:3447-3454.
- [6] Mielcarek M, Martin PJ, Leisenring W et al. Graft-versus-host disease after nonmyeloablative versus conventional hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2003;102(2):756-62.
- [7] Palumbo A, Bringhen S, Petrucci MT, Musto P, Rossini F, Nunzi M, Lauta VM, Bergonzi C, Barbui A, Caravita T, Capaldi A, Pregno P, Guglielmelli T, Grasso M, Callea V, Bertola A, Cavallo F, Falco P, Rus C, Massaia M, Mandelli F, Carella AM, Pogliani E, Liberati AM, Dammacco F, Ciccone G, Boccadoro M. Intermediate-dose melphalan improves survival of myeloma patients aged 50 to 70: results of a randomized controlled trial. *Blood.* 2004;104:3052-3057
- [8] Rocha V, Labopin M, Sanz G et al. Transplants of umbilical-cord blood or bone marrow from unrelated donors in adults with acute leukemia. *N Engl J Med.* 2004; 351:2276-2285
- [9] Rowley SD, Donaldson G, Lilleby K et al. Experiences of donors enrolled in a randomized study of allogeneic bone marrow or peripheral blood stem cell transplantation. *Blood* 97,9 (2001) 2541-2548
- [10] Ruggeri L, Capanni M, Urbani E et al. Effectiveness of donor natural killer cell allo-reactivity in mismatched hematopoietic transplants. *Science* 2002;295: 2097- 2100
- [11] Storb R. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation-yesterday, today, and tomorrow. *Exp.Hematol.* 2003;31(1):1-10.
- [12] Thomas ED, Blume KG, Forman SJ. Hematopoietic cell transplantation. Blackwell Science Inc., 3rd edition, 2003

6. Anschriften der Verfasser

Herr
Prof. Dr. med. Gerhardt Ehninger
Medizinische Universitätsklinik
Fetscher-Straße 74
01307 Dresden
ehninger@mk1.med.tu-dresden.de

Herr
PD Dr. med. Ernst Holler (Korr.)
Klinikum der Universität Regensburg
Franz-Josef Strauss-Allee 11
93042 Regensburg
ernst.holler@klinik.uni-regensburg.de