

Ursprünglich wurde die Bezeichnung *Knochenmarktransplantation* für die Entnahme und Übertragung hämatopoetischer Stammzellen verwendet. Da peripheres und Nabelschnurblut als Stammzellenquelle zunehmend an Bedeutung gewonnen hat, wird inzwischen der Begriff *hämatopoetische Stammzelltransplantation* bevorzugt. Mit der Stammzelltransplantation werden zwei Ziele verfolgt: (1) der Ersatz des in seiner Funktion möglicherweise gestörten, jedoch nicht maligne entarteten lymphohämatopoetischen Systems des Empfängers durch das eines gesunden Spenders, (2) die Behandlung einer malignen Erkrankung durch eine hoch dosierte myelosuppressive Therapie, deren Einsatz ohne die nachfolgende Übertragung hämatopoetischer Stammzellen nicht möglich wäre. Aufgrund der nachgewiesenen Effektivität bei zahlreichen Erkrankungen und der zunehmenden Verfügbarkeit von geeigneten Spendern hat der Einsatz der hämatopoetischen Stammzelltransplantation in den letzten Jahren stetig zugenommen. Nach Angaben des internationalen Knochenmarkstransplantationsregisters (Center for International Bone Marrow Transplant Research, www.cibmtr.org) werden jährlich etwa 65.000 Transplantationen durchgeführt. In Deutschland werden pro Jahr etwa 4500 Transplantationen registriert (ZKRD Zentrales Knochenmarkspenderregister für die Bundesrepublik, www.drst.de).

DIE HÄMATOPOETISCHE STAMMZELLE

Hämatopoetische Stammzellen sind für die klinische Transplantation besonders geeignet, da sie über enorme regenerative Fähigkeiten verfügen, sich nach intravenöser Applikation ohne Weiteres im Knochenmark ansiedeln und sich problemlos kryokonserviert lagern lassen (Kap. 89e). Mit einer einzelnen Stammzelle kann das komplette lymphohämatopoetische System einer adulten Maus ersetzt werden und beim Menschen sind wenige Prozent der Knochenmarkszellen ausreichend, um das lymphohämatopoetische System eines anderen Menschen vollständig zu ersetzen. Ersetzt werden alle Zellen der roten Reihe, Granulozyten, Thrombozyten, B- und T-Lymphozyten sowie Zellen des Makrophagensystems wie die Kupffer-Zellen der Leber, die pulmonalen Alveolarmakrophagen, Osteoklasten, Langerhans-Zellen der Haut und die Mikrogliazellen des Gehirns. Die Fähigkeit hämatopoetischer Stammzellen, nach intravenöser Injektion ihren Weg ins Knochenmark zu finden, beruht zum Teil auf der Interaktion zwischen Stromal Cell-derived Factor 1 (CXCL12) aus den Stromazellen des Knochenmarks und dem chemokinen Rezeptor CXCR4 auf den Stammzellen. Außerdem erfolgt das Homing abhängig von der Interaktion von Oberflächenmolekülen, den E- und I-Selektinen, auf den endothelialen Knochenmarkszellen mit den als Integrine (wie VLA-4) bezeichneten Liganden auf frühen hämatopoetischen Vorläuferzellen. Da hämatopoetische Stammzellen durch Einfrier- und AuftauprozEDUREN nicht wesentlich in ihrer Funktion beeinträchtigt werden, können die entnommenen Zellen bis zur späteren Infusion nach vorausgegangener Hochdosistherapie problemlos konserviert werden.

FORMEN DER HÄMATOPOETISCHEN STAMMZELLTRANSPLANTATION

Die Terminologie, die zur Beschreibung einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation verwendet wird, nimmt sowohl auf das Verhältnis zwischen Patient und Spender als auch auf die anatomische Herkunft der eingesetzten Stammzellen Bezug. Am besten geeignet sind Transplantate eines eineiigen Zwillings, da es, anders als bei allogenen Transplantaten, zu keiner Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD) kommen kann und im Gegensatz zur autologen Transplantation kein Risiko einer Tumorzellkontamination besteht. Ein solcher syngener Spender ist jedoch in weniger als 1 % der Fälle vorhanden.

Bei der *allogenen Transplantation* sind Spender und Empfänger genetisch nicht identisch, sodass im Transplantat enthaltene oder sich aus ihm entwickelnde immunkompetente Zellen sich gegen den Patienten richten und eine GvH-Erkrankung hervorrufen können. Umgekehrt können bei unzureichender immunsuppressiver Vorbehandlung immunkompetente Zellen des Patienten das Transplantat absto-

ßen. GvHD- und Abstoßungsrisiko sind vom Grad der Übereinstimmung in den HLA-Molekülen abhängig.

Die Moleküle des Human Leucocyte Antigens (HLA) werden durch Gene im Bereich des Major Histocompatibility Complex codiert und sind für die Präsentation von Proteinen gegenüber T-Zellen verantwortlich. Die von ihnen gebundenen Antigene können (z. B. bei einer Infektion) aus exogenen Quellen stammen oder von der Zelle selbst produziert werden. Ein HLA-Mismatch führt zu einer starken Reaktion der allogenen T-Zellen gegen die als Major-Antigene bezeichneten HLA-Moleküle. Auch bei HLA-Übereinstimmung können T-Zellen des Spenders gegen differierende endogene Antigene reagieren, die vom HLA-System des Rezipienten präsentiert werden. Die Reaktion gegen diese als Minor-Antigene bezeichneten Strukturen ist in der Regel jedoch deutlich schwächer ausgeprägt. Die für die Transplantation wichtigsten Gene sind HLA-A, -B, -C und -DR. Sie sind genetisch eng benachbart und werden deshalb üblicherweise als Haplotypen vererbt. Da ein Crossover nur sehr selten auftritt, beträgt die Wahrscheinlichkeit, dass ein Geschwister den gleichen HLA-Typ wie der Patient besitzt, 1 : 4. Die Chance, unter mehreren Geschwistern einen HLA-identen Spender zu finden, beträgt dementsprechend $1 - (0,75)^n$, wobei n die Anzahl der Geschwister bezeichnet.

Heutzutage beträgt das Risiko für eine Transplantatabstoßung nach einer HLA-identischen Geschwister-Transplantation etwa 1–3 % und das Risiko für eine schwere und lebensbedrohliche akute GvHD etwa 15 %. Die Inzidenz von Abstoßungs- und schweren GvH-Reaktionen ist bei Familienspendern abhängig von der Zahl der nicht übereinstimmenden HLA-Antigene. Während sich die Überlebensrate nach Ein-Antigen-Mismatch-Transplantationen kaum von der HLA-identischen Transplantationen unterscheidet, werden bei Mismatch von zwei oder drei HLA-Antigenen deutlich geringere Überlebensraten beobachtet. Durch die Suche in nationalen und internationalen Spenderregistern kann für die meisten Patienten ein nicht verwandter HLA-identischer Spender gefunden werden. Aufgrund des enormen Genpolymorphismus im HLA-System ist die Wahrscheinlichkeit einer zufälligen Übereinstimmung zweier Individuen extrem gering (etwa 1 : 10.000). Nach Typisierung von mehr als 20 Mio. freiwilligen Spendern weltweit sind inzwischen dennoch mehr als 70 % der Suchen nach einem HLA-identischen Fremdspender erfolgreich. Insbesondere bei ethnischen Minderheiten und Menschen mit gemischter ethnischer Abstammung ist die Erfolgsrate jedoch deutlich geringer. In Deutschland koordiniert das Zentrale Knochenmarkspender-Register (ZKRD), das auf Gewebetypisierungsdaten von mehr als 4 Mio. Freiwilligen zurückgreifen kann, die Suche nach Fremdspendern. Suche und Planung erfordern bei einer Fremdspendertransplantation in der Regel 1–2 Monate Zeit. Durch die Verbesserung der HLA-Typisierung und des Supportive Care ist das Überleben nach einer nicht verwandten, vollständig gematchten Spende genauso gut wie bei HLA-identischen Geschwistern.

Bei der *autologen Transplantation* werden patienteneigene Stammzellen entnommen, kryokonserviert und nach myeloablativer Hochdosistherapie reinfundiert. Im Gegensatz zur allogenen Transplantation kommt es nach autologer Transplantation nicht zum Auftreten von GvH- oder Abstoßungsreaktionen. Durch das Fehlen eines Graft-versus-Tumor(GvT)-Effekts und aufgrund einer möglichen Kontamination mit Tumorzellen ist das Rezidivrisiko im Vergleich zur allogenen Transplantation in der Regel jedoch erhöht. Zur Entfernung von Tumorzellen aus autologen Stammzelltransplantaten wurden zahlreiche „Purging“-Techniken entwickelt. Meist werden dabei gegen tumorzell-assoziierte Oberflächenstrukturen gerichtete Antikörper verwendet, die mit einem Toxin oder mit Magnetpartikeln (Beads) konjugiert oder mit Komplement aktiviert werden. Eine weitere Technik basiert auf der Positivselektion von Stammzellen mithilfe von CD34-spezifischen Antikörpern, die eine Trennung von kontaminierenden Tumorzellen über Säulenadhärenz- oder durchflusszytometrische Verfahren erlaubt. Die klinisch einsetzbaren Verfahren können die Zahl kontaminierender Tumorzellen 1000- bis 10.000-fach verringern. Ein

eindeutiger Vorteil in Hinblick auf Rezidivrate, krankheitsfreies oder Gesamtüberleben konnte in prospektiven randomisierten Studien bislang nicht eindeutig belegt werden. Heute spielen diese Verfahren in Deutschland deshalb kaum noch eine Rolle.

Früher erfolgte die Entnahme der hämatopoetischen Stammzellen vor allem durch Aspiration des Knochenmarks aus dem Bereich der Spinae iliacae posterior und anterior. Üblicherweise können durch dieses Vorgehen etwa $1,5\text{--}5 \times 10^8$ kernhaltige Knochenmarkzellen pro Kilogramm Körpergewicht des Empfängers für eine allogene Transplantation gewonnen werden. Wie neuere Studien zeigen, kann die Überlebensrate sowohl nach Geschwister- als auch nach Fremdspondertransplantation durch die Übertragung einer hohen Stammzellzahl verbessert werden.

Hämatopoetische Stammzellen zirkulieren in sehr geringer Konzentration auch im peripheren Blut. Nach Gabe hämatopoetischer Wachstumsfaktoren, wie dem Granulocyte Colony-stimulating Factor (G-CSF) oder dem Granulocyte-Macrophage Colony-stimulating Factor (GM-CSF), kommt es ebenso wie in der Regenerationsphase nach intensiver Chemotherapie zu einem deutlichen Anstieg hämatopoetischer Vorläuferzellen, dessen Ausmaß durch CD34-Markierung oder durch Bestimmung der Colony-forming Units (CFUs) erfasst werden kann. Durch den Einsatz hämatopoetischer Wachstumsfaktoren ist es gelungen, die für eine Transplantation erforderliche Stammzellmenge aus dem peripheren Blut zu gewinnen. Zur Stammzellmobilisation wird als Wachstumsfaktor in Deutschland nur noch G-CSF eingesetzt, das dem Spender üblicherweise über 4–5 Tage subkutan injiziert wird. Anschließend erfolgt die Absammlung der Stammzellen in einer oder zwei etwa vierstündigen Apheresesitzungen. Bei autologer Transplantation führt bereits eine Zahl von etwa $2,5 \times 10^6$ CD34⁺-Zellen pro Kilogramm so gut wie immer zum schnellen und dauerhaften Anwachsen des Transplantats. Bei den 10–20 % der Patienten, bei denen durch die alleinige Applikation von G-CSF nicht genügend CD34⁺-Zellen mobilisieren können, kann durch die Zugabe eines CXCR4-Antagonisten oftmals dennoch eine ausreichende Stammzellzahl erzielt werden. Verglichen mit Knochenmark führt die Verwendung von peripheren Blutstammzellen zu einer schnelleren hämatopoetischen Rekonstitution. Die Regeneration der Granulozyten auf mehr als 500/µl erfolgt im Median am Tag 12, die der Thrombozyten auf mehr als 20.000/µl am Tag 14. Die raschere Rekonstitution führt zu einer Reduktion der transplantationsassoziierten Morbidität. Ein Vorteil in Bezug auf das Überleben konnte bislang jedoch nicht demonstriert werden.

Aufgrund ihres gegenüber Knochenmarkstransplantaten etwa zehnmal höheren Gehalts an T-Zellen bestanden Vorbehalte gegenüber der Verwendung von peripheren Blutstammzelltransplantaten, da in Tiermodellen ein eindeutiger Zusammenhang zwischen der Zahl der übertragenen T-Zellen und der Inzidenz der GvHD gezeigt werden konnte. In Phase-II- und randomisierten Phase-III-Studien wurde nach HLA-identischer Familienspender-Transplantation ein schnelleres Einwachsen der wachstumsfaktormobilisierten peripheren Blutstammzellen beobachtet, jedoch kein Anstieg der akuten GvHD. Die Inzidenz der chronischen GvHD ist nach Transplantation peripherer Blutstammzellen möglicherweise erhöht, doch in den bislang durchgeführten Studien wurde dieser Nachteil durch eine Reduktion der Rezidivrate ausgeglichen, sodass es insgesamt eher zu einer Verbesserung des Gesamtüberlebens kommt. Bei Transplantation von Stammzellen eines unverwandten Spenders führt die Verwendung von aus peripherem Blut mobilisierten Zellen möglicherweise zu einer erhöhten chronischen GvHD ohne kompensatorischen Überlebensvorteil, sodass in dieser Situation Knochenmark eventuell einen Vorteil bieten könnte.

Durch seinen hohen Gehalt an hämatopoetischen Vorläuferzellen ist Nabelschnurblut ebenfalls als Stammzellenquelle für die Transplantation geeignet. Die ersten Nabelschnurbluttransplantationen von Familienspendern wurden in klinischen Situationen durchgeführt, die eine unverzügliche Transplantation erforderten und es nicht erlaubten, mindestens 9 Monate zu warten, bis die Knochenmarkentnahme beim Säugling möglich wurde. Im Vergleich zum Knochenmark wurde ein etwas langsames Einwachsen des Nabelschnurbluttransplantats, aber auch eine niedrigere GvHD-Rate beobachtet, was möglicherweise auf die geringere Zahl an T-Zellen im Nabelschnurblut zurückzuführen ist. Inzwischen existieren weltweit zahlreiche Institutionen, die die Entnahme, Lagerung und Registrierung der ansonsten verworfenen Nabelschnurblutzellen organisieren und die Transplanta-

tion bei unverwandten Empfängern ermöglichen. Derzeit stehen mehr als 500.000 kryokonserviert gelagerte Präparate zum Einsatz bereit. Die Vorteile von unverwandtem Nabelschnurblut sind die rasche Verfügbarkeit und die verminderte immunologische Reaktivität gegenüber allogenen Zellen. Hierdurch ist es möglich, auch nicht vollständig HLA-kompatible Transplantate zu übertragen, wovon vor allem Patienten ohne einen passenden unverwandten Spender profitieren. Das Abstoßungsrisiko und die transplantatassoziierte Mortalität sind von der auf das Empfängergewicht bezogenen Zahl der übertragenen Nabelschnurblutzellen abhängig, sodass der Einsatz von Einzeltransplantaten auf Kinder und Erwachsene mit sehr geringem Gewicht einschränkt ist. Neuere Studien zeigen, dass das Risiko der Abstoßung und die Frühmortalität durch das Poolen von Nabelschnurbluttransplantation mehrerer Spender gesenkt werden kann, obwohl letzten Endes nur eines der Transplantate anwächst. Die Überlebensraten nach der Transplantation von einem unverwandten Spender und von Nabelschnurblut können in einer solchen Situation vergleichbar sein.

DAS KONDITIONIERUNGSREGIME

Das die Transplantation vorbereitende Behandlungsregime wird als Konditionierung bezeichnet. Es hat die Eradikation der zugrunde liegenden Erkrankung zum Ziel und soll bei allogenen Transplantationen zudem eine ausreichende Immunsuppression sicherstellen, um Transplantatabstoßungen zu verhindern. Die Wahl der Konditionierung wird dementsprechend von der Grunderkrankung und der zur Verfügung stehenden Stammzellenquelle beeinflusst. So ist die Konditionierung eines Patienten mit einem schweren Immundefizienzsyndrom und einem HLA-identischen Familienspender ohne intensive Konditionierung möglich, da keine malignen Zellen beseitigt werden müssen und der Patient bereits durch seine immunkompromittierende Grunderkrankung nicht in der Lage ist, das Transplantat abzustoßen. Bei der aplastischen Anämie ist ebenfalls keine große Zellpopulation zu beseitigen und eine Vorbehandlung mit Hochdosis-Cyclophosphamid und Antithymozytenglobulin (ATG) ist in der Regel hinreichend immunsuppressiv, um ein Anwachsen des Transplantats zu gewährleisten. Im Rahmen der Behandlung einer Thalassämie oder Sichelzellanämie wird häufig Busulfan in der Konditionierung eingesetzt, um die hyperplastische Hämatopoese zu eradizieren. Zur Behandlung maligner Erkrankungen ist eine Vielzahl weiterer Regime entwickelt worden. Die meisten beinhalten Substanzen, deren myelosuppressive Eigenschaft die dosislimitierende Toxizität darstellt und von denen bekannt ist, dass sie in konventioneller Dosierung eine hohe Aktivität gegen den zugrunde liegenden Tumor aufweisen. Daher beinhalten diese Regime in der Regel Busulfan, Cyclophosphamid, Melphalan, Thiothepa, Carmustin, Etoposid und Ganzkörperbestrahlung in verschiedenen Kombinationen.

Üblicherweise werden Hochdosisregime zur Vorbereitung der Transplantation eingesetzt. In letzter Zeit wurde versucht, durch die Ausnutzung der immunologisch vermittelten Graft-versus-Tumor (GvT)-Effekte weniger intensive und deshalb besser tolerierbare „nicht myeloablative“ Regime mit ausreichender Effektivität zu entwickeln. Die erniedrigten Rezidivraten bei Patienten mit akuter oder chronischer GvHD verdeutlichen ebenso wie die erhöhten Rezidivraten nach Übertragung T-Zell-depletierter oder syngener Transplantate die Relevanz des GvT-Effekts. Die Tatsache, dass durch einfache Infusion von Spenderlymphozyten bei vielen rezidierten Patienten eine erneute Remission erzielt werden kann, unterstreicht die Bedeutung der immunologisch vermittelten Antitumoraktivität. Das Spektrum der auf dieser Basis entwickelten dosisreduzierten, „nicht myeloablativen“ Regime reicht von Protokollen, deren Intensität gerade ausreichend ist, um ein Einwachsen des Transplantats zu gewährleisten (z. B. Fludarabin und 2 Gy Ganzkörperbestrahlung), bis zu Regimes mit mittlerer Intensität (z. B. Fludarabin plus Melphalan). In Studien zeigte sich, dass auch nach Toxizitätsreduktion ein erfolgreiches Einwachsen des Transplantats sichergestellt werden kann. Außerdem scheint die akute GvHD etwas abgeschwächer aufzutreten. Ein komplettes und dauerhaftes Ansprechen der malignen Grunderkrankung konnte in vielen Fällen, insbesondere jedoch bei eher indolenten hämatologischen Neoplasien, demonstriert werden. Rezidive treten nach dosisreduzierter Konditionierung häufiger auf als nach dosisintensiven Konditionierungsregimen. Da jedoch die transplantatassoziierte Mortalität insbesondere bei Patienten mit Begleiterkrankungen deutlich niedriger ist, wird diese Form der Vorbehandlung vor-

zugsweise bei älteren Patienten eingesetzt. Bei jüngeren Patienten mit gutem Allgemeinzustand und maligner Grunderkrankung wird in der Regel weiterhin eine hoch dosierte Konditionierung bevorzugt.

■ DIE TRANSPLANTATION

Das Knochenmark wird dem Spender unter Vollnarkose (in Ausnahmefällen Spinalanästhesie) aus der Spina iliaca posterior und, falls erforderlich, anterior entnommen. Dabei werden 10–15 ml/kg Knochenmark aspiriert, in heparinisiertes Medium überführt und anschließend mithilfe von 0,3–0,2 mm dicken Filtern von Fett und Knochensplittern gereinigt. Falls erforderlich, kann das Knochenmark nach der Sammlung weiterverarbeitet werden, um durch Entfernung der Erythrozyten eine Hämolyse bei ABO-inkompatibler Transplantation zu verhindern, eine GvH-Prophylaxe durch Depletion der T-Zellen durchzuführen oder es im Falle einer autologen Transplantation von kontaminierenden Tumorzellen zu reinigen. Insgesamt kann die Knochenmarkspende als sicheres Verfahren mit nur sehr selten auftretenden Komplikationen angesehen werden.

Zur Sammlung peripherer Blutstammzellen wird der Spender mit dem hämatopoetischen Wachstumsfaktor G-CSF behandelt und anschließend wird eine Leukapherese durchgeführt. Bei der autologen Transplantation geht der Abammlung in der Regel eine Chemotherapie voraus. Die üblicherweise durch Infusion über einen großlumigen zentralen Venenkatheter durchgeführte Transplantation der Zellen verläuft in der Regel problemlos, nur selten treten Fieber, Husten oder Dyspnoe auf. Durch Verlangsamung der Infusionsgeschwindigkeit können diese Symptome meist vermieden werden. Nach Infusion von mit Dimethylsulfoxid (DMSO) kryokonservierten Zellen treten aufgrund des unangenehmen Geruchs und Geschmacks des Konservierungsmittels häufiger Übelkeit und Erbrechen auf.

■ ENGRAFTMENT

Infolge der Konditionierung erreichen die peripheren Leukozyten- und Thrombozytenzahlen in der Regel wenige Tage bis eine Woche nach Transplantation ihren Nadir. Danach erscheinen die von den transplantierten Stammzellen gebildeten Leukozyten im peripheren Blut. Die Geschwindigkeit der Regeneration ist von der Stammzellenquelle, der Verwendung von hämatopoetischen Wachstumsfaktoren und der Form der GvHD-Prophylaxe abhängig. Nach Transplantation von Knochenmark ist mit Granulozytenzahlen von mehr als 100/µl an Tag 16 und von mehr als 500/µl an Tag 22 zu rechnen. Bei peripheren Blutstammzelltransplantaten erfolgt die Regeneration im Vergleich zum Knochenmark etwa eine Woche schneller, bei Nabelschnurbluttransplantation meistens eine Woche langsamer als bei Knochenmarkstransplantation. Durch den Einsatz von G-CSF in der Phase nach Transplantation kann die Regeneration um weitere 3–5 Tage beschleunigt werden, ein Überlebensvorteil ergibt sich hierdurch jedoch nicht. Demgegenüber führt die Verwendung von Methotrexat zur GvHD-Prophylaxe zu einer Verzögerung um etwa den gleichen Zeitraum. Das Engraftment kann bei geschlechtsdifferenter Transplantation durch Nachweis der Y- bzw. X-Chromosomen mithilfe der Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung oder durch die Analyse der Anzahl der Tandem Repeats oder kurzer Tandem-Repeat-Polymorphismen nach DNS-Amplifizierung dokumentiert werden.

■ KOMPLIKATIONEN NACH HÄMATOPOETISCHER STAMMZELL-TRANSPLANTATION

Frühkomplikationen der Radiochemotherapie

Die Konditionierung führt in Abhängigkeit von der Intensität des eingesetzten Regimes und den verwendeten Substanzen oft zu zahlreichen Nebenwirkungen, vor allem Übelkeit, Erbrechen und einer leichten Erythrodermie (Abb. 139e-1). Da Regime mit hoch dosiertem Cyclophosphamid zu einer hämorrhagischen Zystitis führen können, sind eine ausreichende Bewässerung und die Gabe der Sulphydrilverbindung Mercaptoethansulfonat (MESNA) hier obligat. In seltenen Fällen kann auch eine akute hämorrhagische Karditis auftreten. Die meisten hoch dosierten Konditionierungsregime führen 5–7 Tage nach der Transplantation zu einer oralen Mukositis, die häufig eine Opiatanalgesie erforderlich macht. Durch vom Patienten gesteuerte Injektionspumpen kann die kumulative Analgetikadosis reduziert und die Patientenzufriedenheit verbessert werden. Es konnte zwar gezeigt werden, dass Keratinocyte Growth Factor (Palifermin) die Mukositis nach autologer Transplantation um mehrere Tage verkürzen kann, in der klinischen Praxis hat sich Palifermin in Deutschland je-

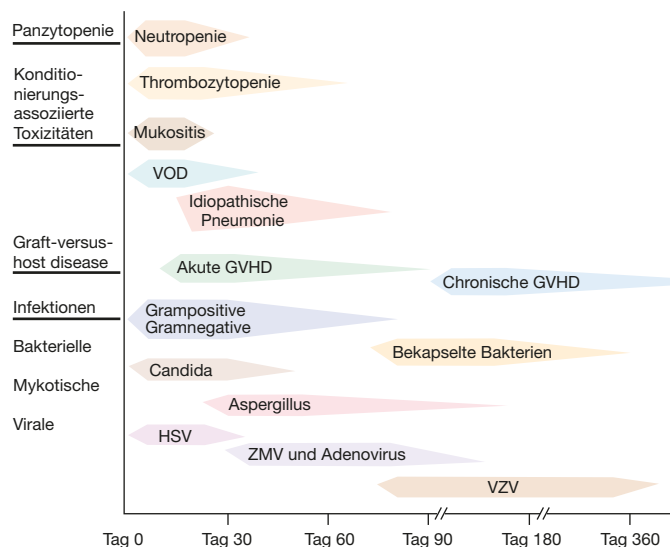


Abbildung 139e-1 Die wichtigsten Komplikationen nach Knochenmarkstransplantation. CMV = Zytomegalievirus; GVHD = Graft-versus-host disease; HSV = Herpes-simplex-Virus; VOD = venookklusive Erkrankung; VZV = Varicella-zoster-Virus. Das schattierte Areal gibt grob die zeitliche Verteilung des Risikos wider.

doch nicht durchsetzen können. Etwa 5–6 Tage nach Transplantation kommt es zum Haarausfall. Eine schwere Panzytopenie ist in der Regel nach einer Woche vorhanden.

Abhängig vom Regime entwickeln 3–10 % der Patienten durch die direkte zytotoxische Schädigung des venösen und sinusoidalen Epithels ein hepatisches sinusoidales Obstruktionssyndrom (SOS), das früher als „veno-occlusive disease“ (VOD) der Leber bezeichnet wurde. In der Folge kommt es zu einer Ablagerung von Fibrin und der Entwicklung eines lokalen Hyperkoagulationszustandes. Diese Ereigniskette führt schließlich zu den charakteristischen Symptomen Hepatomegalie, Aszites, Ikterus und Flüssigkeitsretention. Die Symptome können sich jederzeit während des ersten Monats nach Transplantation entwickeln, im Median treten sie nach 16 Tagen auf. Die Letalität des sinusoidalen Obstruktionssyndroms, die häufig über ein progressives Leberversagen in ein hepatorenales Syndrom mündet, beträgt etwa 30 %. Die bislang beschrittenen Wege, der Komplikation durch den Einsatz von thrombolytisch und antithrombotisch wirksamen Substanzen, wie Tissue Plasminogen Activator, Heparin und Prostaglandin E₂, zu begegnen, haben sich in kontrollierten Studien nicht als effektiv erwiesen und zeichnen sich durch eine nicht unerhebliche Toxizität aus. Erste erfolgversprechende Erfahrungen werden über den Einsatz von Defibrotid, einem Polydeoxyribonukleotid, berichtet.

Obwohl die meisten Pneumonien, die innerhalb der ersten Wochen nach der Transplantation auftreten, infektiösen Ursprungs sind, lässt sich bei etwa 5 % der Patienten eine diffuse interstitielle Pneumonie als direkte Folge der Toxizität der Konditionierung beobachten. In der bronchoalveolären Lavage zeigt sich typischerweise eine alveoläre Hämorrhagie. Biopsisch findet sich meist eine für die Komplikation charakteristische diffuse Schädigung der Alveolen, in einigen Fällen jedoch auch eine eher interstitielle Manifestation. Die Therapie mit hoch dosierten Glukokortikoiden oder Anti-Tumor-Nekrose-Faktor-Substanzen ist hinsichtlich ihrer Effektivität nicht durch Studien belegt.

Spätkomplikationen der Radiochemotherapie

Bei Kindern werden als Spätfolgen der Konditionierung Wachstumsstörungen und eine verzögerte Entwicklung sekundärer Geschlechtsmerkmale beobachtet. Durch eine adäquate Substitutionstherapie mit Wachstums- und Sexualhormonen können diese Komplikationen weitgehend vermieden werden. Bei der Mehrzahl der Männer hat die Transplantation eine sekundäre Azoospermie zur Folge und bei transplantierten Frauen kann es zu einer behandlungsbedürftigen Ovarialinsuffizienz kommen. Grundsätzlich ist aber nach einer Transplantation eine Schwangerschaft möglich, worüber die Patientinnen aufgeklärt werden sollten. Eine Schilddrüsendysfunktion kann ebenfalls auftreten, sie ist üblicherweise noch gut kompensiert. Bei 10–20 % der Patienten entwickelt sich, insbesondere nach Ganzkörperbestrahlung und Glukokortikoidtherapie, eine Katarakt. Zu einer aseptischen Femurkopfnekrose kommt es bei etwa 10 % der Patienten, vor allem

nach längerfristiger Behandlung mit Glukokortikoiden. Akut- und Spätkomplikationen der Chemoradiotherapie (außer denjenigen der Glukokortikoide und anderer zur Behandlung der GvHD eingesetzter Substanzen) sind bei dosisreduzierten Regimes deutlich seltener als bei hoch dosierten.

Transplantatversagen

Obwohl in der Regel ein vollständiges und dauerhaftes Einwachsen des Transplantats erzielt werden kann, bleibt die Knochenmarkregeneration in Einzelfällen aus oder es kommt nach einem temporären Einwachsen zu einem späteren Verlust der Transplantatfunktion. Ein Transplantatversagen nach autologer Transplantation kann nach der Übertragung unzureichender Stammzellzahlen, bei Schädigung der Zellen während der Ex-vivo-Behandlung oder Lagerung sowie bei Gabe myelotoxischer Substanzen nach der Transplantation auftreten. Virale Infektionen mit dem Zytomegalievirus (CMV) oder dem humanen Herpes-Virus Typ 6 (HHV6) können ebenfalls ein Transplantatversagen begünstigen. Nach allogener Transplantation stellt die immunologisch bedingte Abstoßung der allogenen Stammzellen eine weitere Ursache des Transplantatversagens dar, die vor allem nach nur schwach immunsuppressiver Konditionierung, nach T-Zell-Depletion des Transplantats und nach HLA-differenter Transplantation beobachtet wird.

Die Behandlung des Transplantatversagens beinhaltet das Absetzen aller potenziell myelotoxischen Medikamente und den Versuch einer kurzzeitigen Stimulation der Spenderhämatopoese durch myeloische Wachstumsfaktoren. Der Nachweis von persistierenden Lymphozyten des Empfängers weist auf eine immunologisch vermittelte Abstoßungsreaktion hin. In diesem Fall ist die erneute Gabe von Stammzellen des Spenders in der Regel nur in Verbindung mit einer erneuten hoch dosierten immunsuppressiven Vorbehandlung erfolgreich. Standardregime zur Konditionierung werden aufgrund der erheblichen kumulativen Toxizität jedoch innerhalb von 100 Tagen nach der ersten Transplantation nur sehr schlecht vertragen. Deshalb sollten in der Regel besser verträgliche immunsuppressive Protokolle wie Fludarabin plus niedrig dosierte Ganzkörperbestrahlung oder Cyclophosphamid plus Antithymozytenglobulin in dieser Situation eingesetzt werden.

Graft-versus-Host-Disease

Die GvHD ist das Resultat einer Immunreaktion der mit dem Transplantat übertragenen allogenen T-Zellen des Spenders gegen antigene Zielstrukturen auf den Zellen des Empfängers. Die *akute GvHD* entwickelt sich innerhalb der ersten 3 Monate nach Transplantation – mit der größten Auftretenswahrscheinlichkeit nach etwa 4 Wochen. Sie manifestiert sich durch ein makulopapulöses Erythem, fortbestehende Durchfälle und/oder Anorexie sowie eine Hepatopathie mit Erhöhung der Transaminasen, des Bilirubins und der alkalischen Phosphatase. Da die genannten Symptome auf zahlreiche Ursachen zurückführbar sein können, sollte eine biopsische Sicherung angestrebt werden, die im positiven Fall eine Endothelschädigung und lymphozytäre Infiltrate zeigt. An der Haut lässt sich eine Destruktion der Epidermis und der Haarfollikel nachweisen; in der Leber kommt es zu einer segmentalen Schädigung der Gallengänge; der Darm weist eine Kryptennekrose und Ulzera der Mukosa auf. Eine allgemein verwendete Stadieneinteilung der GvHD ist in **Tabelle 139e-1** dargestellt.

Die GvHD Grad I ist von geringer klinischer Relevanz und ohne Einfluss auf die Überlebensrate. Eine Behandlung ist nicht erforderlich. Demgegenüber ist das Auftreten einer GvHD Grad II bis IV mit klinisch relevanten Symptomen und einer deutlichen Einschränkung der Überlebenswahrscheinlichkeit verbunden, sodass eine aggressive Therapie erforderlich ist. Bei Empfängern von HLA-differenten oder unverwandten Stammzellen, bei älteren Patienten und bei Patienten, die keine voll dosierte GvHD-Prophylaxe erhalten können, ist die Inzidenz der GvHD erhöht.

Die GvHD kann durch Einsatz von Immunsuppressiva nach der Transplantation verhindert werden. Die Kombination von Methotrexat mit Ciclosporin oder mit Tacrolimus stellen die effektivsten und am weitesten verbreiteten Regime dar. Daneben werden Prednison, Anti-T-Zell-Antikörper, Mycophenolatmofetil, Sirolimus und andere Immunsuppressiva in unterschiedlichen Kombinationen eingesetzt oder in Studien getestet. Ein alternativer Ansatz zur Prophylaxe der GvHD besteht in der Entfernung von T-Zellen aus dem Transplantat. Mit diesem Vorgehen ist eine effektive GvHD-Prophylaxe möglich, es ist jedoch mit einer erhöhten Inzidenz von Transplantatabstoßungen, infektiösen Komplikationen und Rezidiven verbunden. Aus diesem Grund ist bislang unklar, ob mit der T-Zell-Depletion eine Verbesserung der Überlebensrate erzielt werden kann.

Trotz Prophylaxe beträgt die Inzidenz einer klinisch relevanten akuten GvHD etwa 30 % nach HLA-identischer Geschwistertransplantation und etwa 60 % nach Fremdspenderttransplantation. Die GvH-Erkrankung wird üblicherweise mit Glukokortikoiden, weiteren Immunsuppressiva, oder gegen T-Zellen oder T-Zell-Subpopulationen gerichteten monoklonalen Antikörpern behandelt.

Etwa 20–50 % der Empfänger eines allogenen Stammzelltransplantats entwickeln meist 3 Monate bis 2 Jahre später eine chronische GvHD, wobei insbesondere ältere Patienten, Empfänger eines HLA-differenten oder eines Fremdspenderttransplantats sowie Patienten mit vorausgegangener akuter GvHD ein erhöhtes Risiko aufweisen. Die chronische GvHD besitzt den Charakter einer Autoimmunerkrankung und ist durch Hautveränderungen, Siccasymptomatik, Arthritis, Bronchiolitis obliterans sowie eine Gallengangsdegeneration und Cholestase gekennzeichnet. Die bisherige Standardtherapie besteht in einer Monotherapie mit Prednison oder Ciclosporin. Die Effektivität alternativer Substanzen wie Thalidomid ist umstritten. Die Mortalität der chronischen GvHD liegt bei etwa 15 % und schwankt abhängig von der Schwere zwischen 5 % und 50 %. In den meisten Fällen kommt es zu einer Rückbildung der Symptome, häufig ist jedoch eine über 1–3 Jahre fortdauernde immunsuppressive Behandlung erforderlich. Da das Infektionsrisiko bei Patienten mit chronischer GvHD signifikant erhöht ist, sollte bei schweren Formen eine adäquate antiinfektiöse Prophylaxe erfolgen und bei Verdacht eine sofortige und umfassende Diagnostik und antiinfektiöse Therapie durchgeführt werden.

Klassischerweise wird der Zeitraum von 100 Tagen nach Transplantation gewählt, um zwischen einer akuten und einer chronischen GvHD zu unterscheiden. Unter bestimmten Bedingungen können die Symptome einer akuten GvHD auch erst später als 100 Tage nach Transplantation auftreten (akute Late-onset-GvHD) oder Symptome der akuten und der chronischen GvHD gemeinsam vorhanden sein (Overlap-Syndrom). Die Behandlung unterscheidet sich bislang nicht von der der klassischen akuten oder chronischen GvHD.

TABELLE 139e-1 Klinische Einteilung und Schweregrad der akuten Graft-versus-Host Disease

Klinisches Stadium	Haut	Leber – Bilirubin, µmol/l (mg/dl)	Darm
1	Erythem < 25 % der Körperoberfläche	34–51 (2–3)	Diarrhö 500–1000 ml/d
2	Erythem auf 25–50 % der Körperoberfläche	51–103 (3–6)	Diarrhö 1000–1500 ml/d
3	Generalisierte Erythrodermie	103–257 (6–15)	Diarrhö > 1500 ml/d
4	Desquamation und Bullae	> 257 (> 15)	Ileus
Klinischer Schweregrad	Hautstadium	Leberstadium	Darmstadium
I	1–2	0	0
II	1–3	1	1
III	1–3	2–3	2–3
IV	2–4	2–4	2–4

Etwa 3–5 % der Patienten entwickeln nach allogener HCT eine Autoimmunerkrankung, meistens eine autoimmunhämolytische Anämie (AIHA) oder eine idiopathische thrombozytopenische Purpura (ITP). Risikofaktoren sind unverwandte Spender und eine chronische GvHD. Allerdings wurden auch bei Patienten ohne Zeichen einer GvHD Autoimmunerkrankungen beobachtet. Die Behandlung erfolgt mit Prednison, Ciclosporin oder Rituximab.

Infektion

Infektiöse Komplikationen erfordern insbesondere nach allogener Transplantation besondere Maßnahmen. Aufgrund der in der frühen Phase nach Transplantation vorhandenen schweren Neutropenie und des damit verbundenen hohen Risikos für bakterielle Infektionen wird von den meisten Zentren bei Granulozytenzahlen unter 500/µl mit einer Antibiotikaprophylaxe begonnen. Durch tägliche Gabe von Fluconazol in einer Dosierung von 400 mg kann das Risiko von Candidainfektionen gesenkt werden. Seropositive Patienten sollten zudem Aciclovir zur Prophylaxe von Herpes-simplex-Infektionen erhalten. Mögliche Maßnahmen zur Infektionsprophylaxe sind in **Tabelle 139e-2** dargestellt. Trotz antiinfektöser Prophylaxe entwickeln die meisten Patienten nach Transplantation Fieber und andere Infektzeichen. Die Behandlung von Patienten, die trotz antibakterieller und antimykotischer Prophylaxe Fieber entwickeln, ist schwierig und erfordert viel Erfahrung bei der Beurteilung der Situation und Wahl der individuell erforderlichen Maßnahmen.

Die allgemeine Problematik von Infektionen bei immunkompromittierten Patienten wird in Kapitel 169 besprochen.

Obwohl das Risiko von bakteriellen Infektionen nach Einwachsen des Transplantats sinkt, bleiben insbesondere Empfänger von allogenen Transplantaten noch über lange Zeit gefährdet. In der Zeit vom Engraftment bis zu 3 Monate nach Transplantation stellen grampositive Bakterien, Pilze (besonders Aspergillus) und Viren, wie das Zytomegalievirus (CMV), die häufigsten Erreger dar. Die in der Vergangenheit häufige und oftmals letal verlaufende CMV-Infektion kann bei seronegativen Patienten durch die heute übliche ausschließliche Gabe von leukozytendepletierten Blutprodukten vermieden werden. Die prophylaktische Gabe von Ganciclovir nach erfolgter Regeneration oder die präemptive Therapie bei CMV-Reaktivierung und Antigenämie kann das Risiko einer CMV-Erkrankung bei seropositiven Patienten oder einer Transplantation von einem seropositiven Spender signifikant vermindern. Bei Patienten, die trotz Ganciclovir eine CMV-Virämie oder CMV-Erkrankung entwickeln oder bei denen Ganciclovir nicht eingesetzt werden kann, ist häufig Foscarnet erfolgreich.

Die früher bei etwa 5–10 % der Patienten auftretende Pneumocystis-jiroveci-Pneumonie kann durch eine prophylaktische Behandlung mit Trimethoprim-Sulfamethoxazol für eine Woche vor der Transplantation und Fortführung der Gabe nach erfolgter hämatopoetischer Regeneration verhindert werden.

Sofern sich keine behandlungsbedürftige chronische GvHD entwickelt, reduziert sich das Infektionsrisiko nach 3 Monaten deutlich. Die meisten Transplantationszentren setzen die Trimethoprim-Sulfa-

methoxazol-Prophylaxe fort, solange die Patienten immunsuppressiv behandelt werden, und führen ein engmaschiges CMV-Monitoring zur Erkennung später Virusreaktivierungen durch. Einige Zentren empfehlen zudem eine einjährige Varicella-zoster-Prophylaxe mit Aciclovir. Die Patienten sollten etwa 12 Monate nach der Transplantation erneut gegen Tetanus, Diphtherie, Haemophilus influenzae, Polio und Pneumokokkenpneumonie geimpft werden sowie nach etwa 24 Monaten gegen Masern, Mumps und Röteln (MMR), Varicella-zoster-Virus sowie evtl. Pertussis.

THERAPIE SPEZIELLER ERKRANKUNGEN MIT HÄMATOPOETISCHER STAMMZELLTRANSPLANTATION

BEHANDLUNG: NICHT MALIGNER ERKRANKUNGEN

IMMUNDEFIZIENZSYNDROME Durch Ersatz funktionsgestörter Stammzellen durch die eines gesunden Spenders können Patienten mit zahlreichen Immundefizienzsyndromen, wie dem Wiskott-Aldrich-Syndrom und dem Chédiak-Higashi-Syndrom, durch die Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen geheilt werden. Die meisten Erfahrungen wurden in der Behandlung von kombinierten Immundefektsyndromen gesammelt, bei denen Erfolgsraten von 90 % nach Transplantation von HLA-identischen Spendern und von 50–70 % nach Transplantation von HLA-haploidenten Familienspendern erzielt werden konnten (**Tab. 139e-3**).

APLASTISCHE ANÄMIE Bis zu 90 % der unter 40-Jährigen mit schwerer aplastischer Anämie können durch die Transplantation von Stammzellen eines HLA-identischen Geschwisters nach Konditionierung mit Hochdosis-Cyclophosphamid und Antithymozytenglobulin geheilt werden. Da die Ergebnisse bei älteren Patienten oder Empfängern eines Fremdspender- oder HLA-differenten Transplantats ungünstiger sind, sollte in diesen Fällen eine immunsuppressive Behandlung erfolglos durchgeführt worden sein, bevor eine Transplantation in Erwägung gezogen wird. Die Transplantation kann bei allen Formen der aplastischen Anämie, also

TABELLE 139e-3 Geschätzte Fünf-Jahres-Überlebensraten nach Transplantation^a

Erkrankung	Allogen, %	Autolog, %
Schweres kombiniertes Immundefektsyndrom	90	n/a
Aplastische Anämie	90	n/a
Thalassämie	90	n/a
Akute myeloische Leukämie		
Erste Remission	55–60	50
Zweite Remission	40	30
Akute lymphatische Leukämie		
Erste Remission	50	40
Zweite Remission	40	30
Chronische myeloische Leukämie		
Chronische Phase	70	uD
Akzelerationsphase	40	uD
Blastenkrise	15	uD
Chronische lymphatische Leukämie	50	uD
Myelodysplasie	45	uD
Multipl. Myelom	30	35
Non-Hodgkin-Lymphom		
Erstes Rezidiv/zweite Remission	40	40
Hodgkin-Lymphom		
Erstes Rezidiv/zweite Remission	40	50

^a Die Schätzungen basieren auf Daten des IBMT (International Bone Marrow Transplant Registry). Die Analysen sind nicht durch ein Review-Board abgesichert worden.

Abkürzungen: n/a = nicht anwendbar; uD = unzureichende Daten.

TABELLE 139e-2 Infektionsprophylaxe bei allogenen transplantierten Patienten

Erreger	Prophylaxe
Bakterien	Levofloxacin 750 mg/d p.o. oder i.v.
Pilze	Fluconazol 400 mg/d p.o. bis Tag 75 nach Transplantation
Pneumocystis jiroveci	Trimethoprim-Sulfamethoxazol 2 × 1 Tablette (Forte) p.o. 2 ×/Woche bis Tag 180 oder bis zur Beendigung der Immunsuppression
Viren	
Herpes-simplex-Virus	Aciclovir 2 × 800 mg/d p.o. bis Tag 30
Varicella-zoster-Virus	Aciclovir 2 × 800 mg/d p.o. bis Tag 365
Zytomegalievirus	Ganciclovir 2 × 5 mg/kg/d i.v. für 7 Tage, danach 5 mg/kg/d an 5 Tagen/Woche bis Tag 100

auch bei paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) und Fanconi-Anämie, durchgeführt werden. Da Patienten mit Fanconi-Anämie gegenüber alkylierenden Substanzen besonders empfindlich sind, erfordert ihre Therapie den Einsatz weniger intensiver Konditionierungsregimes (**Kap. 130**).

HÄMOGLOBINOPATHIEN Die Transplantation HLA-identischer Stammzellen eines Geschwisterspenders nach Konditionierung mit Busulfan und Cyclophosphamid führt zu einer Heilungsrate von 80–90 % bei Patienten mit Thalassaemia major. Die besten Ergebnisse mit einem krankheitsfreien Fünf-Jahres-Überleben zwischen 90 und 95 % werden bei Patienten erzielt, die vor der Entwicklung einer Hepatomegalie oder portalen Fibrose und nach Behandlung mit einem Chelatbildner transplantiert werden. Obwohl die Therapie mit Chelatbildnern eine Überlebensverlängerung bewirken kann, stellt die Transplantation die einzige kurative Behandlungsform der Thalassämie dar. Die Stammzelltransplantation kann auch als effektive Behandlungsmöglichkeit der Sichelzellanämie eingesetzt werden. Die berichteten krankheitsfreien Zweijahres-Überlebensraten nach HLA-identischer Geschwistertransplantation und Transplantationen von Nabelschnurblut liegen zwischen 80 und 90 %, die individuelle Indikationsstellung ist jedoch schwierig. In Erwägung gezogen werden sollte die Transplantation bei jüngeren Patienten mit wiederholten hämolytischen Krisen oder anderen schwerwiegenden Komplikationen, die auf konventionelle Maßnahmen nicht angesprochen haben (**Kap. 127**).

ANDERE NICHT MALIGNER ERKRANKUNGEN Theoretisch ist die hämatopoetische Stammzelltransplantation geeignet, jede angeborene Erkrankung des lymphohämatopoetischen Systems zu heilen. Tatsächlich wurde die Stammzelltransplantation erfolgreich in der Behandlung genetisch bedingter Erkrankungen wie dem Kostmann-Syndrom, der chronisch granulomatösen Erkrankung und Defekten der Neutrophilenadhäsivität eingesetzt. Auch kongenitale Anämien wie die Blackfan-Diamond-Anämie sind durch die Transplantation heilbar geworden. Da die kindliche maligne Osteopetrose auf eine Unfähigkeit der aus dem Knochenmark stammenden Osteoklasten zur Knochenresorption zurückgeführt werden kann, ist eine Heilung dieser seltenen, genetisch bedingten Erkrankung durch eine Stammzelltransplantation ebenfalls möglich.

Daneben ist die hämatopoetische Stammzelltransplantation zur Behandlung zahlreicher enzymatischer Speicherkrankheiten, wie Gaucher-Krankheit, Hurler-Syndrom, Hunter-Syndrom und der kindlichen metachromatischen Leukodystrophie eingesetzt worden. Die Transplantationsergebnisse bei diesen Erkrankungen sind jedoch nicht immer zufriedenstellend; die besten Ergebnisse werden bei einer frühen Transplantation vor Eintritt irreparabler Schäden erzielt.

Aufgrund erfolversprechender Ergebnisse in tierexperimentellen Modellen wird der Stellenwert der Transplantation auch bei schweren erworbenen Autoimmunerkrankungen untersucht. Dieser Ansatz wird durch die Beobachtung gestützt, dass Patienten, die sowohl an einer hämatologischen als auch an einer Autoimmunerkrankung litten, durch die Transplantation von beiden Krankheiten geheilt werden können.

BEHANDLUNG: MALIGNER ERKRANKUNGEN

AKUTE LEUKÄMIE Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (AML), die nach der Induktionstherapie keine komplette Remission erreichen, können durch konventionelle Chemotherapie in der Regel nicht mehr kurativ behandelt werden. Demgegenüber ist die allogene Stammzelltransplantation in der Lage, 15–20 % dieser Patienten zu heilen. Heilungsraten von 30–35 % können bei Patienten erzielt werden, bei denen die Transplantation in zweiter kompletter Remission oder im ersten Rezidiv erfolgt. Mit einem Prozentsatz von 55–60 % krankheitsfrei überlebender Patienten sind die Heilungsaussichten bei einer Transplantation in erster kompletter Remission am größten. Metaanalysen zum Vergleich von HLA-identischer Transplantation und Chemotherapie bei adulten AML-Patienten unter 60 Jahren zeigten einen Überlebensvorteil durch die Transplantation. Dieser Vorteil ist bei AML mit ungünstiger Prognose am höchsten und bei prognostisch günstiger Erkrankung nicht mehr vorhanden. Der Nutzen der autologen

Transplantation ist bei AML weniger gut gesichert. Die Rezidivraten sind bei autologer höher als bei allogener Transplantation und die Heilungsrate allgemein niedriger.

Wie auch bei der AML können erwachsene Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie (ALL), die nach der Induktionstherapie keine komplette Remission erreichen, in 15–20 % der Fälle durch eine sofortige Transplantation geheilt werden. Die Heilungschancen verbessern sich bei Transplantation in zweiter Remission auf 30–50 %, sodass die allogene Transplantation nach einem Rezidiv oder bei Persistenz der Leukämie nach der Induktionstherapie angestrebt werden sollte. Die Transplantation in erster Remission führt zu Heilungsraten von etwa 55 %. Während die Transplantation bei Hochrisiko-Leukämien, wie der Philadelphia-Chromosom-positiven ALL der konventionellen Chemotherapie eindeutig überlegen ist, wird ihr Einsatz in erster Remission bei Erwachsenen mit Standardrisiko-Leukämie nicht generell empfohlen. Zwar ist die autologe Transplantation im Vergleich zur allogenen Transplantation mit einer geringeren transplantationsassoziierten Mortalität verbunden, sie wird aber aufgrund des sehr hohen Rezidivrisikos bei der ALL heute in Deutschland kaum noch eingesetzt.

CHRONISCHE LEUKÄMIE Die allogene Stammzelltransplantation ist die einzige Therapieform, von der sicher gesagt werden kann, dass sie in der Lage ist, einen Großteil der Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie (CML) zu heilen. Die Fünf-Jahres-Überlebensraten liegen bei Transplantation in einer Blastenkrise bei 15–20 %, bei Transplantation in akzelerierter Phase bei 25–50 % und bei Transplantation in chronischer Phase bei 60–70 %, einzelne Zentren berichten sogar von Heilungsraten bis zu 80 %. Seit der Einführung des oral applizierbaren und gut verträglichen Imatinibs und anderer hochaktiver Tyrosinkinaseinhibitoren wird in den in Deutschland gültigen Therapierichtlinien empfohlen, nur noch bei Patienten, die keine komplette zytogenetische Remission mit Imatinib oder anderen Tyrosinkinaseinhibitoren erzielen, diese Substanzen nicht tolerieren oder eine Blastenkrise erleiden, eine Transplantation in Erwägung zu ziehen (**Kap. 122**).

Aufgrund der Altersverteilung und des oftmals über Jahre indolenten Charakters der Erkrankung wurde eine allogene Transplantation mit hoch dosierter Vorbehandlung bislang nur selten bei Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) durchgeführt. Bei der Mehrzahl der allogenen Transplantierten kann eine komplette Remission erzielt werden. Die Rate der krankheitsfrei überlebenden Patienten beträgt trotz des fortgeschrittenen Stadiums zum Zeitpunkt der Transplantation nach 3 Jahren etwa 50 %. Aufgrund der ausgeprägten Antitumorwirkung wird die allogene Transplantation mit einem niedrig dosierten Konditionierungsregime vermehrt zur Behandlung der CLL eingesetzt und untersucht.

MYELODYSPLASIE Zwischen 20 % und 65 % der Patienten mit einem myelodysplastischen Syndrom können durch die allogene Stammzelltransplantation geheilt werden. Besonders gute Ergebnisse werden bei jüngeren Patienten und Patienten mit wenig fortgeschrittener Erkrankung erzielt. Da Patienten mit myelodysplastischem Syndrom im Frühstadium lange Zeit auch ohne weitere Therapie überleben können, sollte die Transplantation in der Regel Fällen vorbehalten bleiben, die entsprechend dem IPSS (International Prognostic Scoring System, **Kap. 130**) das Intermediärrisiko II aufweisen, sowie für ausgewählte Patienten mit einem Intermediärrisiko I und anderen ungünstigen prognostischen Faktoren.

LYMPHOM Die Ergebnisse bei Patienten mit disseminiertem intermediärem oder hochmalignem Non-Hodgkin-Lymphom, die nach der Erstlinien-Chemotherapie rezidivieren und in erster oder zweiter Remission transplantiert werden, sind mit einer Heilungsrate von 40–50 % deutlich besser als bei alleiniger Salvage-Chemotherapie. Unklar ist jedoch, inwieweit bei Vorliegen von Hochrisikofaktoren eine frühzeitige Transplantation in erster Remission einen Vorteil darstellt. In der Regel wird bei Patienten mit intermediärem oder hochmalignem Non-Hodgkin-Lymphom die autologe der allogenen Transplantation vorgezogen, da bei geringerer Komplikationsrate vergleichbare Überlebensraten erzielt werden können. Die Bedeutung der autologen Transplantation für Patienten mit indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen wird kontrovers diskutiert. Sie ist vermutlich bei dem kleinen Teil der Patienten

mit prognostischen Hochrisikofaktoren indiziert, aber bei Patienten mit niedrigerem Risiko nicht deutlich effektiver als konventionelle Therapieformen. Der Einsatz dosisreduzierter Konditionierungsregime mit anschließender Transplantation allogener Stammzellen führt bei indolenten Lymphomen zu sehr guten Ansprechraten und lang anhaltenden Remissionen, der endgültige Stellenwert dieses Vorgehens muss jedoch noch in Studien bestimmt werden.

In der Therapie des Hodgkin-Lymphoms spielt die Transplantation eine ähnliche Rolle wie bei den Non-Hodgkin-Lymphomen. Durch ihren Einsatz können auch noch bei Patienten, die unter konventioneller chemotherapeutischer Therapie niemals eine Remission erreicht haben, krankheitsfreie Fünf-Jahres-Überlebensraten von 20–30 % erzielt werden, bei Transplantation in zweiter Remission sogar von bis zu 70 %. Die Transplantation nach erster kompletter Remission eines Hodgkin-Lymphoms besitzt keinen definierten Stellenwert.

MULTIPLES MYELOM Patienten mit Plasmozytom, die einen Progress ihrer Erkrankung unter der Erstlinientherapie erleiden, können unter Umständen von einer autologen oder allogenen Stammzelltransplantation profitieren. Die Effektivität der autologen Transplantation in der Initialtherapie ist demgegenüber durch prospektive randomisierte Studien belegt, die einen Vorteil sowohl in Hinblick auf das krankheitsfreie als auch auf das Gesamtüberleben nachweisen konnten. Ein zusätzlicher Nutzen kann durch eine Erhaltungstherapie mit Lenalidomid nach der Transplantation erzielt werden. Studien zum kombinierten Einsatz einer autologen und anschließenden nicht myeloablativen allogenen Transplantation haben zu gemischten Ergebnissen geführt.

SOLIDE TUMOREN Randomisierte Studien zur Behandlung des primären oder metastasierten Mammakarzinoms mit autologer Transplantation konnten keinen Überlebensvorteil demonstrieren, sodass die autologe Transplantation bei dieser Krankheit heute keine Rolle mehr spielt.

Patienten mit Rezidiv eines Hodenkarzinoms nach platinhaltiger Erstlinien-Chemotherapie können in etwa 50 % der Fälle durch ei-

ne hoch dosierte Chemotherapie und anschließende autologe Stammzelltransplantation geheilt werden. Das Ergebnis ist damit besser als nach niedrig dosierter Salvage-Chemotherapie.

Inzwischen wird der Einsatz der autologen Transplantation nach hoch dosierter Chemotherapie bei einer Vielzahl solider Tumoren untersucht, wie dem Neuroblastom und Weichteiltumoren bei pädiatrischen Patienten. Wie zu erwarten, können die besten Ergebnisse bei Patienten erzielt werden, die nur noch eine geringe Tumormasse aufweisen und bei denen sich der Tumor als weiterhin Chemotherapie-sensibel erwiesen hat. Bislang sind jedoch nur wenige randomisierte Studien zu diesem Thema abgeschlossen worden.

Nach nicht myeloablativer allogener Transplantation wurde über partielle und komplette Remissionen bei verschiedenen soliden Tumoren, insbesondere Nierenzellkarzinomen berichtet, was darauf hinweist, dass sich der bei hämatologischen Erkrankungen gut dokumentierte GvT-Effekt unter bestimmten Umständen auch gegen solide Tumoren richten kann.

REZIDIVE NACH TRANSPLANTATION Vor allem Spätrezidive nach autologer Transplantation sprechen oft gut auf eine erneute Chemotherapie an. Bei der allogenen Transplantation besteht zusätzlich die Möglichkeit der Infusion von nicht bestrahlten Lymphozyten des Spenders. Eine erneute komplette Remission kann auf diese Weise bei 75 % der Patienten mit CML, 40 % der Patienten mit Myelodysplasie, 25 % der Patienten mit AML und 15 % der Patienten mit multiplem Myelom erreicht werden. Das Hauptproblem der Spenderlymphozytengabe stellt neben einer transienten Myelosuppression vor allem die Entwicklung einer GvHD dar, deren Auftretenswahrscheinlichkeit von der Zahl der übertragenen Spenderlymphozyten und dem Applikationsschema abhängig zu sein scheint. Bei niedrigeren Dosen und fraktionierter Gabe sinkt das Risiko einer GvHD-Erkrankung.

WEITERFÜHRENDE LITERATUR

APPELBAUM FR, FORMAN SJ, NEGRIN RS, BLUME KG (Editors): Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation, 4th Edition. Wiley-Blackwell, 2011