

Allogene Stammzelltransplantation

Dr. S. Matthes-Martin

Autologe Stammzelltransplantation

Dr. Andreas Zoubek

Was ist eine allogene Stammzelltransplantation	4
Welche Erkrankungen können mit einer allogenen Stammzelltransplantation geheilt werden	5
Die verschiedenen Stammzellspender	5
Die Stammzellen und das Immunsystem	6
Die Aufgaben der Lymphozyten	6
Die Bedeutung der Lymphozyten bei einer allogenen Stammzelltransplantation	7
Abstoßung	7
Graft versus Host Erkrankung	7
Bekämpfung einer Leukämie	7
Virusinfektionen	8
Die Gewinnung von Stammzellen	9
Knochenmark (Knochenmarkpunktionen)	9
Peripheres Stammzellkonzentrat (Stammzellapherese)	10
Nabelschnurblut	10
Stammzelltransplantation	11
Vorbereitung einer Stammzelltransplantation	11
Der Verlauf einer Stammzelltransplantation	12
Dekontamination	12
Konditionierung	12
Die Nebenwirkungen der Konditionierung	12
Transplantation	13
Die Zeit bis zum Anwachsen der Stammzellen	13
Das Anwachsen der Stammzellen (Engraftment)	14
Die Graft versus Host Erkrankung (Gvhd)	14
Die Entlassung von der Transplantationsstation	15
Die Zeit danach	15
Die Risiken einer Stammzelltransplantation	17
Die Risiken der Konditionierung	17
Das Risiko der Abstoßung	17
Das Risiko der Infektionen	17
Das Risiko der Graft versus Host Erkrankung	17
Die Spätfolgen nach einer Stammzelltransplantation	18
Wachstum und Hormone	18
Chronische Graft versus Host Erkrankung (C-Gvhd)	18
Osteoporose	19
Katarakt (Grauer Star)	19
Bösartige Erkrankungen (Sekundär malignome)	19
Die Entscheidung zu einer Stammzelltransplantation	20
Autologe Stammzellreinfusion	21

Was ist eine allogene Stammzelltransplantation

Eine allogene Transplantation (= Verpflanzung von einem Menschen in einen anderen) ist bei einer Reihe von lebenswichtigen Organen (Herz, Leber, Lunge, Niere) möglich. Seit 1970 können auch die Körperzellen, die für die Blutbildung und das Immunsystem (Abwehrsystem) zuständig sind, transplantiert werden. Diese Zellen nennt man **Stammzellen**. Die Stammzellen befinden sich millionenfach im Knochenmark und vermehren sich ständig.

Inzwischen werden weltweit jährlich etwa 10.000 Menschen einer allogenen Stammzelltransplantation unterzogen und in vielen Fällen von lebensbedrohlichen Erkrankungen geheilt.

Bis vor einigen Jahren konnte man die Stammzellen nur durch viele Knochenmarkspunktionen des Spenders gewinnen, deshalb wurde die **Stammzelltransplantation** auch **Knochenmarktransplantation** genannt. Heute ist es möglich, die Stammzellen auch aus dem Blut durch eine „Blutwäsche“ zu gewinnen. Auch Nabelschnur-Restblut kann zu einer Stammzelltransplantation herangezogen werden.

Bei einer Stammzelltransplantation ist für den Empfänger keine Operation notwendig, da die Zellen über die Vene verabreicht werden können und von dort an ihren Platz im Knochenmark wandern.

Damit das Kind die neuen Stammzellen nicht abstößt, muss es jedoch zuvor „konditioniert“ werden, d.h. sein eigenes Immunsystem muß vor der Transplantation mit Strahlen- oder Chemotherapie unterdrückt werden, damit die fremden Zellen nicht abgestoßen werden. Da das Kind während einer Stammzelltransplantation besonders infektionsgefährdet ist, muss es für einige Wochen in einem keimfreien Einzelzimmer (Sterileinheit) gepflegt werden.

Welche Erkrankungen können mit einer allogenen Stammzelltransplantation geheilt werden

- Bösartige Erkrankungen des blutbildenden Systems, d.h. akute und chronische Leukämien
- Angeborene oder erworbene Störungen des blutbildenden Systems, z.B. Fanconi-Anämie, schwere aplastische Anämie
- Angeborene Störungen des Immunsystems
- Einige Stoffwechselstörungen

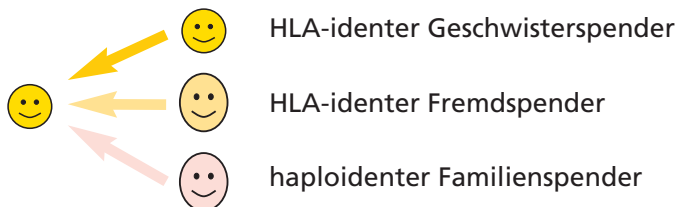
Ob und zu welchem Zeitpunkt bei den oben genannten Erkrankungen eine Stammzelltransplantation sinnvoll ist, entscheiden die behandelnden Ärzte gemeinsam mit dem Transplantations-Team.

Die verschiedenen Stammzell-Spender

Ein Stammzell-Spender sollte idealerweise in den meisten Verträglichkeitsmerkmalen (HLA-Merkmalen) der Blutzellen mit dem Empfänger übereinstimmen.

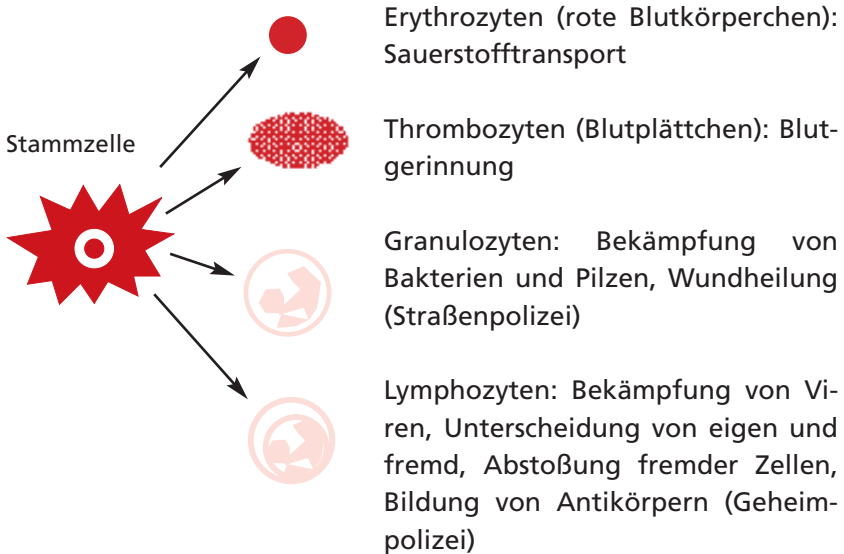
Die Wahrscheinlichkeit, dass Geschwister als Stammzell-Spender geeignet sind, liegt bei etwa 30%: HLA-identer Geschwisterspender. Für weitere 30% der Kinder, die eine Stammzelltransplantation benötigen, wird über ein internationales Register ein gut passender, freiwilliger Stammzell-Spender gefunden: HLA-identer Fremdspender.

Ist kein HLA-identer Geschwisterspender vorhanden und findet sich kein HLA-identer Fremdspender, kann in einigen Fällen ein Eltern- oder Geschwisterstammzell-Spender (die in mehreren HLA-Merkmalen nicht übereinstimmen) spenden: haploidenter Familienspender.



Die Stammzellen und das Immunsystem

Der Arbeitsplatz der Stammzellen ist das Knochenmark. Das Knochenmark kann man sich als einen blutdurchströmten Schwamm vorstellen, in dessen Poren die Stammzellen liegen. Die Stammzellen teilen und vermehren sich ständig und haben die Aufgabe, alle Blutzellen und Zellen des Immunsystems zu bilden.



Die Aufgaben der Lymphozyten

Die Lymphozyten sind ein sehr wichtiger Bestandteil unseres Immunsystems:

- Sie unterscheiden zwischen „eigen“ und „fremd“ und bekämpfen „fremdes“ Gewebe oder „fremde“ Zellen, d.h. sie stoßen das, was sie als „fremd“ erkennen, ab.
- Sie sind in der Lage, Viren nicht nur zu bekämpfen, sondern sich die Viren, mit denen sie Kontakt hatten, zu merken und den

Menschen so dauerhaft vor dem Virus zu schützen. Das heißt, dass dieser Teil des Immunsystems von Geburt an immer dazu „lernt“.

- Ohne eine ausreichende Anzahl von Lymphozyten sind wir vielen Krankheitserregern hilflos ausgeliefert und Viren, die üblicherweise nur einen harmlosen Schnupfen verursachen, können zu lebensbedrohlichen Erkrankungen führen.
- Sie können mit anderen Zellen des Immunsystems in Kontakt treten, Informationen weitergeben und Abwehrreaktionen aktivieren.

Die Bedeutung der Lymphozyten bei einer allogenen Stammzelltransplantation

Bei einer Stammzelltransplantation (d.h. der Transplantation eines Immunsystems) sind die Lymphozyten also in vielerlei Hinsicht von Bedeutung.

■ Abstoßung

Die Lymphozyten des Kindes können die transplantierten Stammzellen als „fremd“ erkennen und abstoßen. Um eine Abstoßung zu verhindern, müssen die Lymphozyten des Kindes vor der Transplantation beseitigt oder geschwächt werden. Das wird durch die sogenannte Konditionierung erreicht.

■ Graft versus Host Erkrankung

Sind die transplantierten Stammzellen des Spenders angewachsen und beginnen neue Zellen zu produzieren, können die Lymphozyten des Spenders das Kind als „fremd“ erkennen und bekämpfen. Das nennt man eine Graft versus Host (Gast gegen Wirt) Erkrankung. Mit bestimmten Medikamenten kann man in einem solchen Fall die Lymphozyten des Spenders schwächen, bis sie sich an das Kind gewöhnt haben.

■ Bekämpfung einer Leukämie

Die Lymphozyten des Spenders können bösartige Zellen als „böse“ erkennen und bekämpfen. Das ist wahrscheinlich der Grund, warum Leukämien, die mit Chemotherapie alleine nicht heilbar sind, mit einer Stammzell-Transplantation von einem gesunden Spender dauerhaft geheilt werden können. Bei manchen Leukämie-Arten ist es möglich, einen Rückfall nach einer Stammzelltransplantation mit der Gabe von Spender-Lymphozyten zu verhindern oder zu behandeln.

■ Virusinfektionen

Im Rahmen einer Transplantation muss das Kind für lange Zeit ohne funktionierende Lymphozyten leben:

- seine eigenen Lymphozyten werden beseitigt, um eine Abstoßung zu verhindern
- wenn mit den Stammzellen des Spenders nur wenige Lymphozyten transplantiert werden (bei nicht übereinstimmenden HLA-Merkmalen), kann es bis zu 150 Tage dauern, bis die ersten Spender-Lymphozyten gebildet werden
- beim Auftreten einer Graft versus Host Erkrankung müssen die neugebildeten Lymphozyten geschwächt werden
- bis die neugebildeten Lymphozyten ausreichend „gelernt“ haben, kann es bis zu einem Jahr dauern.

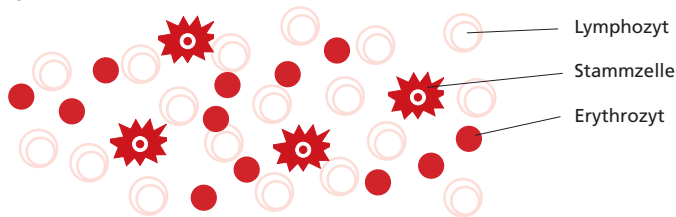
Das heißt, dass jedes Kind während und nach einer allogenen Stammzelltransplantation gefährdet ist, an sonst harmlosen Viren schwer zu erkranken. Wie schwer diese Abwehrschwäche ist und wie lange sie dauert, hängt von der Anzahl der Spender-Lymphozyten ab, die mit den Stammzellen transplantiert würden und davon, ob es zu einer Graft versus Host Erkrankung kommt.

Die Gewinnung von Stammzellen

■ Knochenmark (Knochenmarkspunktionen)

Mit vielen Knochenmarkspunktionen, die in einer Vollnarkose durchgeführt werden, kann man 200 - 1000 ml Knochenmarksblut entnehmen. Der Spender kann das entnommene Knochenmarksblut innerhalb weniger Wochen wieder nachbilden. So gewinnt man etwa 1 - 3 Millionen/kg Körpergewicht des Patienten Stammzellen und 10 Millionen/kg Körpergewicht Lymphozyten. Wenn die Blutgruppen von Spender und Kind nicht übereinstimmen, müssen vor der Transplantation noch die Erythrozyten aus dem Knochenmarksblut entfernt werden.

Knochenmark:



■ Peripheres Stammzellkonzentrat (Stammzellapherese)

Wenn der Spender für einige Tage mit einem Medikament (G-CSF) behandelt wird, wandert ein Teil seiner Stammzellen aus dem Knochenmark in die Blutbahn. Durch eine Blutwäsche (ähnlich wie bei der Gewinnung von Thrombozytenkonzentraten) können dann die Stammzellen aus dem Blut gewaschen werden. So gewinnt man 5 - 10 Millionen/kg Körpergewicht Stammzellen und 100 - 500 Millionen/kg Körpergewicht des Patienten Lymphozyten.

In manchen Fällen, z.B. bei nicht übereinstimmenden HLA-Merkmalen, muss aus diesem peripheren Stammzellkonzentrat vor Transplantation noch ein Teil der Lymphozyten herausgewaschen werden (Selektion), weil es sonst zu einer lebensgefährlichen Graft versus Host Erkrankung kommen könnte.

Peripheres Stammzellkonzentrat:

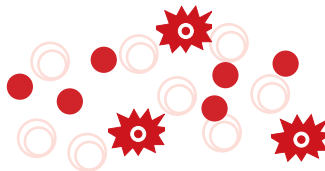


■ Nabelschnurblut

Das Nabelschnurblut enthält ebenfalls Stammzellen und kann direkt nach der Geburt gesammelt und eingefroren werden. Es gibt – so wie für freiwillige Fremdsponder – „Nabelschnurbanken“ in denen Nabelschnurblute gesammelt und mit ihren HLA-Merkmalen registriert werden.

Bekommt ein Kind, das eine Stammzelltransplantation benötigt, ein Geschwister, kann es in einigen Fällen sinnvoll sein, das Nabelschnurblut des Neugeborenen einzufrieren, in der Hoffnung, dass beide in ihren HLA-Merkmalen übereinstimmen. Allerdings reicht die Anzahl der Zellen in den meisten Fällen nur aus, um ein sehr kleines Kind zu transplantieren.

Nabelschnurblut:



Stammzelltransplantation

Vorbereitung einer Stammzelltransplantation

Da die Stammzelltransplantation eine aufwendige und langwierige Behandlungsmethode ist, muss sie gut vorbereitet und geplant werden:

- Die behandelnden Ärzte und das Transplantationsteam entscheiden gemeinsam darüber, ob und zu welchem Zeitpunkt eine Transplantation ratsam ist.
- Der geeignetste Spender muss gesucht werden. Dazu wird dem Kind und seiner Familie Blut abgenommen, um die HLA-Merkmale zu untersuchen. Ist kein HLA-identer Geschwister-Spender vorhanden, wird über ein internationales Register, in dem über 4 Millionen freiwillige Spender mit ihren HLA-Merkmalen gespeichert sind, nach einem passenden Fremdspender gesucht. Eine solche „Fremdspender-Suche“ kann viele Monate dauern, da die HLA-Merkmale der in Frage kommenden Fremdspender nochmals genau untersucht werden müssen. Ist ein geeigneter Stammzellspender gefunden, müssen weitere Blutuntersuchungen beim Spender durchgeführt werden, um sicher zu sein, daßs der Spender völlig gesund ist.
- Bei dem Kind müssen eine Reihe von Voruntersuchungen (z.B. Knochenmarkspunktion, Computertomographie, Lungen-Herz-, und Nieren-Funktionsuntersuchungen, etc.) durchgeführt werden.
- Da im Rahmen einer Transplantation nicht nur die Gabe von vielen Medikamenten und Konzentraten, sondern auch sehr viele Blutuntersuchungen notwendig sind, muss das Kind einige Wochen vor Transplantation einen zentralen Venenzugang (z.B. einen Hickman-Katheter) erhalten.
- Die einzelnen Schritte der Transplantation – vom Vorbereiten des Empfängers bis zur Entnahme der Stammzellen - müssen geplant werden.

Der Verlauf einer Stammzelltransplantation

■ Dekontamination

Da das Immunsystem des Kindes bis zum Anwachsen der Stammzellen - d.h. des neuen Immunsystems - unterdrückt werden muss, ist es für einige Wochen besonders gefährdet, an schweren Infektionen zu erkranken. Um das Infektionsrisiko so niedrig wie möglich zu halten, wird es in den meisten Fällen schon zwei Wochen vor der Transplantation auf der Transplantationsstation aufgenommen und „dekontaminiert“ (d.h. von Keimen befreit). Um die Darmkeime zu zerstören, bekommt es Antibiotika und keimarme Kost. Um die Hautkeime zu beseitigen, wird es mit sterilisierender Seife gewaschen. Um neue Infektionen zu verhindern, wird es in einem keimarmen Einzelzimmer gepflegt.

■ Konditionierung

Damit das Kind die neuen Stammzellen nicht abstößt, muss es zuvor in den meisten Fällen „konditioniert“ werden, d.h. sein eigenes Immunsystem muss mit Strahlen- oder Chemotherapie unterdrückt werden. Bei einigen - sehr seltenen - angeborenen Störungen des Immunsystems kann auf eine Konditionierung verzichtet werden. Es gibt verschiedene Formen der Konditionierung:

- eine starke Chemotherapie, die das Immunsystem des Kindes völlig auslöscht
- eine Ganzkörper-Strahlentherapie (TBI) über mehrere Tage und eine Chemotherapie
- eine milde Chemotherapie und/oder eine eintägige Bestrahlung, die die Lymphozyten des Kindes schwächen.
- In manchen Fällen wird das Kind außerdem mit einem Antikörper gegen seine Immunzellen (Anti-Thymozyten-Globulin-ATG) behandelt.

■ Die Nebenwirkungen der Konditionierung

Während der Strahlen- oder Chemotherapie kann es zu Übelkeit und Erbrechen kommen, die Mundschleimhaut und die Schleimhaut des Magen-Darm-Traktes kann in Folge vorübergehend geschädigt werden, die Haare werden vorübergehend ausfallen, in seltenen Fällen werden auch andere Organe (Leber, Nieren, Herz) in Mitleidenschaft gezogen. Manche Kinder reagieren mit Fieber und Hautausschlag auf das Anti-Thymozyten-Globulin. Welche Art der Konditionierung die günstigste für das Kind ist, hängt von der Grunderkrankung, dem Erkrankungsstadium und dem Zustand des Kindes ab.

■ Transplantation

Die Stammzellen des Spenders werden am Tag der Transplantation entweder durch Knochenmarkspunktionen oder durch eine „Blutwäsche“ (periphere Stammzellapherese) gewonnen und dann dem Kind wie ein Erythrozyten-Konzentrat oder Thrombozyten-Konzentrat über den zentralen Venenkatheter infundiert. Stimmt der Spender mit seinen HLA-Merkmalen nicht mit denen des Kindes überein, müssen die Stammzellen vor der Infusion noch von Lymphozyten gereinigt werden (Selektion). Die Transplantation selbst ist weder schmerzhaft noch gefährlich.

Da ab diesem Zeitpunkt das Leben mit einem neuen, gesunden Immunsystem beginnt, wird der Tag der Transplantation mit Tag 0 bezeichnet und alle folgenden Tage mit Tag +1, +2, +3, etc.

■ Die Zeit bis zum Anwachsen der Stammzellen

Die in die Blutbahn infundierten Stammzellen müssen sich jetzt ihren Weg in das Knochenmark des Kindes suchen, dort anwachsen und beginnen, neue, gesunde Blutzellen zu bilden. Dieser Vorgang dauert zwei bis drei Wochen. Gelegentlich wird das Anwachsen mit einem hämatopoietischen (die Blutbildung fördernden) Wachstumsfaktor (G-CSF) unterstützt werden.

Das Kind ist in dieser Zeit durch zwei Dinge beeinträchtigt:

- die Folgen der Strahlen- oder Chemo-Therapie:
Dem Kind ist übel, es hat Mund- und Bauchschmerzen und mag nicht essen, weshalb es über eine Magensonde oder den zentralen Venenzugang ernährt werden muss. Die verabreichten Schmerzmittel machen das Kind müde. Manche Kinder brauchen außerdem Medikamente, um die Funktion von Niere und Herz zu unterstützen.
- das Fehlen eines funktionierenden Immunsystems:
Da das alte Immunsystem des Kindes nicht mehr und das neue noch nicht funktioniert, muss das Kind alleine in einem keimfreien Raum gepflegt werden und erhält eine ganze Reihe von Medikamenten zur Vorbeugung gegen Infektionen. Trotz aller vorbeugenden Maßnahmen bekommen viele Kinder in dieser Zeit Fieber und müssen mit Medikamenten gegen Bakterien, Viren und Pilze behandelt werden.

■ **Das Anwachsen der Stammzellen (Engraftment)**

Zehn bis zwanzig Tage nach der Stammzelltransplantation sind die transplantierten Stammzellen im Knochenmark des Kindes angewachsen und beginnen neue Blutzellen zu bilden (Engraftment). Es kommt zu einem Anstieg der Leukozyten und üblicherweise erholt sich das Kind rasch von den Nebenwirkungen der Strahlen- oder Chemotherapie und der Infektion. Dass die Transplantation tatsächlich funktioniert hat und die Blutzellen von den übertragenen Stammzellen kommen, kann man mit besonderen Untersuchungen an den Leukozyten feststellen. Außerdem wird am Tag +28 eine Knochenmarkspunktion durchgeführt.

In ganz seltenen Fällen kommt es zu keinem Engraftment, d.h. die transplantierten Stammzellen wurden abgestoßen. Dann kann in einem zweiten Anlauf eine neuerliche Transplantation versucht werden.

■ Die Graft versus Host Erkrankung (GvHD)

Das neue – vom Stammzell-Spender stammende – Immunsystem bzw. seine Lymphozyten können den Körper des Kindes als „fremd“ erkennen und „allergisch“ auf das Kind reagieren. Das nennt man eine Graft versus Host Erkrankung. In den meisten Fällen kommt es dabei zu einem juckenden Hautausschlag, manchmal kann es jedoch auch zu schmerzhaften Durchfällen oder einer Gelbsucht kommen. Um einer Graft versus Host Erkrankung vorzubeugen, erhält das Kind schon ab dem Tag 0 Medikamente, die diese Reaktion abschwächt, bis sich das neue Immunsystem an das Kind „gewöhnt“ hat. Tritt trotzdem eine Graft versus Host Erkrankung auf, kann sie zusätzlich mit Cortison behandelt werden. Eine leichte Graft versus Host Erkrankung ist bei Kindern, die wegen einer bösartigen Erkrankung (z.B. Leukämie) transplantiert wurden möglicherweise von Vorteil, da sie einen zusätzlichen Schutz gegen einen Rückfall bedeutet. In seltenen Fällen kann eine Graft versus Host Erkrankung jedoch sehr schwer verlaufen und wochen- bis monatelange stationäre Behandlung notwendig machen.

■ Die Entlassung von der Transplantationsstation

Wie rasch ein Kind von der Transplantationsstation entlassen werden kann, hängt hauptsächlich von dem Ausmaß und der Dauer der Graft versus Host Erkrankung ab.

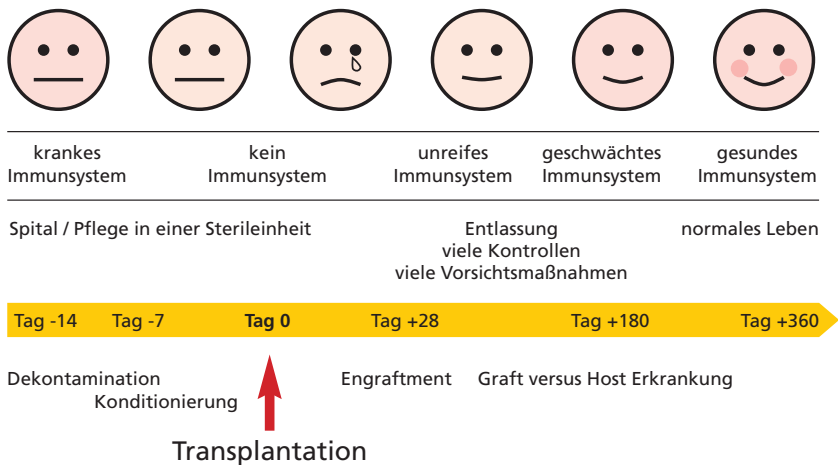
Eine Entlassung ist frühestens am Tag +28 möglich, bei einer schweren Graft versus Host Erkrankung kann es mehrere Monate dauern, bis das Kind ohne ständige Infusion von Medikamenten und Nährstoffen auskommt.

■ Die Zeit danach

In den ersten Wochen und Monaten nach Entlassung von der Transplantationsstation sind noch häufige ambulante Kontrollen notwendig. Die meisten Kinder müssen noch eine ganze Reihe von Medikamenten (zur Vorbeugung oder Behandlung der Graft versus Host Erkrankung, zur Unterstützung der Nierenfunktion, zur Vor-

beugung von Infektionen, etc.) einnehmen und benötigen viele Blutuntersuchungen. Bei manchen Kindern dauert es noch einige Wochen, bis die neuen Stammzellen auch ausreichend Thrombozyten und Erythrozyten bilden, d.h. sie müssen noch Konzentrate erhalten. Am Tag +100 wird eine weitere Knochenmarkpunktion durchgeführt. Das neue Immunsystem muss – ähnlich wie das eines Neugeborenen - erst lernen, sich gegen die verschiedenen Infektionen zu wehren, seine Reaktionen werden außerdem von den Medikamenten, die zur Vorbeugung und Behandlung der Graft versus Host Erkrankung notwendig sind, abgeschwächt. Das heißt, dass das Kind in den ersten Monaten nach der Transplantation noch sehr anfällig für Infektionen ist und jede Form von Menschenansammlungen (Kindergarten, Schule, öffentliche Verkehrsmittel, etc.) meiden muss. Nach und nach müssen dann alle Impfungen wiederholt werden.

Üblicherweise ist spätestens ein Jahr nach der Transplantation das neue Immunsystem wieder reif und stark genug, sodass das Kind wieder ein ganz normales Leben führen kann.



Die Risiken einer Stammzelltransplantation

Mit einer Stammzelltransplantation können verschiedene lebensbedrohliche oder tödliche Erkrankungen dauerhaft geheilt werden. Allerdings ist die Behandlungsmethode nicht ohne Risiken. Trotz rascher Fortschritte auf diesem Gebiet besteht ein Risiko (je nach Grunderkrankung, Therapie und Infektionen vor Transplantation, Spender-Verfügbarkeit und Konditionierung) bis zu 15%, an den Folgen einer Stammzelltransplantation zu versterben.

■ Die Risiken der Konditionierung

Je nach Art und Stärke der Strahlen- oder Chemotherapie, die zur Konditionierung notwendig ist, kann es manchmal zu schweren Organfunktionsstörungen an Nieren, Leber, Lunge oder Herz kommen. Viele dieser Funktionsstörungen bilden sich mit der entsprechenden Behandlung wieder zurück, in seltenen Fällen können jedoch bleibende oder lebensbedrohliche Organschäden auftreten.

■ Das Risiko der Abstoßung

In bis zu 5% der Transplantationen kommt es trotz Konditionierung zu einer Abstoßung der transplantierten Stammzellen. In einem solchen Fall kann eine zweite Transplantation nach entsprechender Vorbehandlung versucht werden.

■ Das Risiko der Infektionen

Rund um die Stammzelltransplantation (von der Konditionierung bis zur Bildung eines reifen und starken Immunsystems) hat das Kind ein hohes Risiko, an verschiedenen Infektionen zu erkranken. Die meisten Infektionen lassen sich mit Antibiotika, Virus-Medikamenten und Pilz-Mitteln behandeln. In seltenen Fällen können solche Infektionen trotz Behandlung lebensbedrohlich verlaufen.

■ Das Risiko der Graft versus Host Erkrankung

Eine schwere Graft versus Host Erkrankung kann in seltenen Fällen trotz Behandlung zu schweren Blutungen aus dem Darm oder zu einer lebensbedrohlichen Leberfunktionsstörung führen.

Die Spätfolgen nach einer Stammzelltransplantation

Art und Ausmaß der Spätfolgen nach einer Stammzelltransplantation sind abhängig von der Art der Konditionierung und dem Ausmaß der Graft versus Host Erkrankung.

■ Wachstum und Hormone

Kinder, die zur Stammzelltransplantation eine hochdosierte Ganzkörperbestrahlung erhalten mussten, haben ein langsames Knochenwachstum als gesunde Kinder. Außerdem können sowohl die Strahlentherapie als auch die hochdosierte Chemotherapie zu einer Unterproduktion verschiedener Hormone (Wachstumshormon, Geschlechtshormon, Schilddrüsenhormon) führen. Ob eine Hormonunterproduktion vorliegt, kann durch Blutentnahmen und Hormon-Tests festgestellt werden. Die entsprechenden Hormone können dann in Form von Tabletten oder Sprays ersetzt werden, sodass es auch bei Kindern mit Hormonmangel zu einem verbesserten Wachstum oder zu einer normalen Geschlechtsentwicklung kommt. Allerdings sind Menschen, die als Kind für eine Stammzelltransplantation konditioniert wurden, im Durchschnitt 5 cm kleiner. In den meisten Fällen führt die hochdosierte Strahlen- oder Chemotherapie zu Unfruchtbarkeit.

■ Chronische Graft versus Host Erkrankung (c-GvHD)

Wenn es im Rahmen der Stammzelltransplantation zu einer schweren Graft versus Host Erkrankung kommt oder das Kind an bestimmten Virusinfektionen nach der Stammzelltransplantation erkrankt, kann es Monate nach der Transplantation zur Ausbildung einer sogenannten chronischen Graft versus Host Erkrankung kommen. Eine milde chronische Graft versus Host Erkrankung wird nur vom behandelnden Arzt bei gründlicher Untersuchung bemerkt

(z.B. Veränderungen der Mundschleimhaut oder einzelne verhärtete Hautstellen) und beeinträchtigt das Kind nicht. Eine schwere chronische Graft versus Host Erkrankung kann zu Gelenksversteifungen, ausgedehnten derb-narbigen Hautveränderungen, schütterem Haarwuchs, Gedeihstörungen, Mangel an Tränenflüssigkeit und Speichel sowie zu bleibenden Lungen- und Leberfunktionsstörungen führen. Dann ist meistens eine langdauernde Behandlung mit Cortison und anderen immunschwächenden Medikamenten notwendig.

■ **Osteoporose**

Medikamente, die zur Behandlung einer Graft versus Host Erkrankung notwendig sind (z.B. Cortison), können zu einem Kalk-Mangel der Knochen (Osteoporose) führen. In schweren Fällen kann eine Osteoporose Knochenschmerzen und erhöhte Knochenbrüchigkeit zur Folge haben.

■ **Katarakt (grauer Star)**

Eine hochdosierte Strahlentherapie kann in seltenen Fällen später zu dem Entstehen von Katarakt (grauer Star) führen. Allerdings wird diese Spätfolge seit der Einführung schonenderer Bestrahlungsverfahren kaum noch beobachtet.

■ **Bösartige Erkrankungen (Sekundärmalignome)**

Jede Form der Strahlen- und Chemotherapie kann das Risiko einer bösartigen Erkrankung erhöhen. Menschen, die für eine Stammzelltransplantation mit Strahlen- oder Chemotherapie vorbereitet werden mussten, haben deshalb ein etwas höheres Risiko als andere Menschen, eine andere bösartige Erkrankung zu entwickeln.

Die Entscheidung zu einer Stammzelltransplantation

Da die Stammzelltransplantation trotz großer Fortschritte in den vergangenen Jahren noch immer mit einer Reihe von Risiken und Spätfolgen verbunden ist, wird die Entscheidung dazu von den behandelnden Ärzten und dem Transplantationsteam nur dann getroffen:

- wenn die Wahrscheinlichkeit, an der Erkrankung zu versterben, größer als das Risiko einer Transplantation ist (z.B. bei bestimmten Leukämien oder Leukämie-Rückfällen)
- wenn die Erkrankung zwar nicht unmittelbar tödlich ist, aber zu einem immer schwereren Leiden mit lebensbedrohlichen Folgen führt (z.B. einer schweren aplastischen Anämie, die nicht auf Immuntherapie anspricht).

Eine Stammzelltransplantation bedeutet für die Kinder und ihre Familien einen schweren Weg, doch das Ziel dieses Weges ist die Heilung von einer lebensbedrohlichen Erkrankung und der Beginn eines neuen Lebens ohne Krankheit.

Verständlicherweise werden vor, während und in den Monaten nach der Transplantation bei den Kindern und ihren Eltern immer wieder viele Sorgen und Fragen auftauchen, die sie jedoch jederzeit mit den Mitarbeitern des Transplantationsteams (Ärzten, Schwestern, Psychologen und Physiotherapeuten) besprechen können.

Autologe Stammzellreinfusion

Die autologe Stammzellreinfusion, auch als autologe Knochenmark- bzw. Stammzelltransplantation bezeichnet, stellt heute ein Behandlungsverfahren dar, das vorwiegend bei Patienten mit weit fortgeschrittenen oder rezidierten soliden Tumoren eingesetzt wird. Dabei werden Patienten unter der üblichen Chemotherapie (meistens nach 2 - 3 Behandlungskursen) - nach Behandlung mit G-CSF (Granulozyten-stimulierendem Faktor) - mittels Blutwäsche Stammzellen entzogen, die dann tiefgefroren aufbewahrt bleiben.

Ähnlich wie bei der allogenen Transplantation wird der Patient mit hochdosierter Chemotherapie behandelt, die bis etwa 20x intensiver als die übliche Chemotherapie ist. Durch diese Behandlung wird das Knochenmark des Patienten so stark geschwächt, dass es nur mit Hilfe der eigenen - zuvor gewonnenen - Stammzellen wieder in die Lage versetzt wird, seine ursprüngliche Funktion - nämlich die Produktion von Blutzellen - zu übernehmen. Die Stammzellen werden wie bei der allogenen Transplantation über eine Vene in den Körper infundiert.

Durch diese Therapieform werden auch auf konventionelle Chemotherapie bereits resistente Tumorzellen attackiert.

Die Phase der Knochenmarksaplasie ist bei der autologen Reinfusionstherapie etwas kürzer als bei der allogenen Stammzelltransplantation, es muß mit einer Aplasiedauer (Granulozyten $< 500/\text{mm}^3$) von ungefähr einer Woche gerechnet werden.

Bis auf die Graft versus Host Erkrankung, die bei der autologen (eigenen) Stammzellreinfusion nicht zu erwarten ist, können bei der autologen Reinfusionsbehandlung prinzipiell die gleichen Komplikationen wie bei der allogenen Stammzelltransplantation beobachtet werden, wenngleich diese doch seltener auftreten.

Die autologe Reinfusionstherapie kommt heute vorwiegend bei

primär weit fortgeschrittenen, therapieresistenten oder rückfälligen Neuroblastomen, Ewing-Tumoren, Weichteilsarkomen, Wilms-Tumoren, Lebertumoren und Hirntumoren einmal oder mehrmals am Ende der Behandlung zum Einsatz. Selten gibt es auch die Indikation, dass Patienten mit Lymphomen und akuten Leukämien in speziellen Situationen einer autologen Reinfusionstherapie zugeführt werden.

Österreichische Kinder-Krebs-Hilfe
Kinderspitalgasse 7
A-1090 Wien

Auflage 1/2000