

**DLH-Geschäftsstelle:**Thomas-Mann-Str. 40
53111 Bonn
Tel.: 0228-33 88 9 200
Fax: 0228-33 88 9 222
E-Mail: info@leukaemie-hilfe.de
Internet: www.leukaemie-hilfe.de

Stammzelltransplantation mit reduzierter Konditionierung (sog. "Minitransplantation")

Autor: PD Dr. Rainer Schwerdtfeger, Leiter des Zentrums für Blutstammzell- und Knochenmarktransplantation der Deutschen Klinik für Diagnostik GmbH (DKD), Aukammallee 33, 65191 Wiesbaden, Tel.: 0611-577 607 (-207, -306), Fax 0611-577 313, E-Mail schwerdtfeger.kmt@dkd-wiesbaden.de

Die in ihren Anfängen so genannte „Minitransplantation“ wird inzwischen weltweit als "allogene Stammzelltransplantation mit reduzierter Konditionierungsintensität" (RIC) bezeichnet, da der Begriff Minitransplantation sehr irreführend ist. Um die Stammzelltransplantation mit reduzierter Konditionierung zu verstehen, muss kurz auf die Geschichte und die Grundlagen der allogenen Stammzelltransplantation eingegangen werden: Bei der klassischen, Ende der 60er Jahre in die Humanmedizin eingeführten, oft auch als „myeloablativ“ bezeichneten Konditionierung (myeloablativ = knochenmarkzerstörend), werden im Allgemeinen mehrere Medikamente in sehr hoher Dosierung, teilweise kombiniert mit einer Ganzkörperbestrahlung, als Vorbereitung auf die Transplantation verwendet. Die Konditionierung dient zwei Zielen:

- der Ausrottung sämtlicher, leukämischer bzw. bösartiger Zellen. Je besser dies gelingt, desto geringer ist das Risiko eines Rückfalles nach der Transplantation.
- der Unterdrückung des Immunsystems des Empfängers, damit es das übertragene Knochenmark bzw. die übertragenen Stammzellen nicht abstößt. Je besser dies gelingt, desto geringer ist das Risiko eines Nichtanwachsens oder einer Abstoßung des Transplantates.

Das Prinzip der Stammzelltransplantation mit reduzierter Konditionierung besteht darin, dass es das Hauptgewicht auf die Immunsuppression und nicht auf die antileukämische Wirkung legt. Für diese Art der Konditionierung werden neuere Medikamente verwendet, die das Immunsystem des Empfängers vollständig ausschalten. Trotz ihrer hohen immunsuppressiven Wirksamkeit sind sie besser verträglich. Die in der traditionellen Konditionierung übliche, aggressive Komponente, die gegen die Leukämie oder eine andere bösartige Erkrankung gerichtet ist, wird mehr oder minder stark reduziert. Dadurch verliert die Konditionierung insgesamt erheblich an Aggressivität und gewinnt an Verträglichkeit. Im Vergleich zur herkömmlichen Konditionierung verliert sie aber auch an Wirksamkeit gegen eine Leukämie bzw. andere bösartige Erkrankung. Dies muss jedoch kein Nachteil sein. Denn: Blutstammzellen aus dem Blut oder Knochenmark eines Spenders, die einem so konditionierten Patienten übertragen werden, haben eine sehr gute Chance, anzuwachsen. Ist dieser entscheidende Schritt erst einmal erreicht – meist innerhalb der ersten vier Wochen nach Transplantation - sind die Spenderzellen häufig in der Lage, leukämische bzw. andere bösartige Zellen im Empfänger, die aufgrund der geringeren antileukämischen Wirksamkeit der RIC "überlebt" haben, mit Hilfe einer immunologischen Reaktion, der so genannten "Transplantat gegen Leukämie- (oder Lymphom- oder Myelom-)Reaktion", zu zerstören. Der medizinische Gewinn, der aus der Reduzierung der Konditionierungsintensität resultiert, liegt vor allem darin, dass mit diesem Verfahren:

- ältere Patienten allogene transplantiert und damit geheilt werden können, die sonst keine Chance auf Heilung hätten. Patienten jenseits eines Alters von 50 - 55 Jahren haben aus biologischen Gründen meist große Schwierigkeiten, sich von den Schäden zu erholen, die durch die herkömmliche Konditionierung verursacht werden.
- Patienten allogene transplantiert und damit geheilt werden können, die aufgrund von Einschränkungen bestimmter Organfunktionen, aufgrund eines geschwächten Allgemeinzustandes oder wegen noch nicht ausgeheilten Infektionen von einer allogenen Stammzelltransplantation ausgeschlossen werden müssten.
- Patienten allogene transplantiert und damit geheilt werden können, die an einem fortgeschrittenen oder schwer behandelbaren malignen Lymphom oder Multiplen Myelom/Plasmozytom leiden und für die eine Konditionierung mit Standarddosierung besonders hohe Risiken birgt.

Der Fortschritt, den die Einführung der allogenen Stammzelltransplantation nach Konditionierung mit reduzierter Konditionierungsintensität vor mehr als fünf Jahren mit sich brachte, hat dazu geführt, dass ihr Anteil in Deutschland inzwischen auf ca. 30% aller allogenen Stammzelltransplantationen angewachsen ist. Diese Entwicklung wurde maßgeblich durch eine verbesserte Spenderauswahl und neue Möglichkeiten molekularbiologischer (genetischer) Untersuchungen unterstützt. Die allogene Stammzelltransplantation nach Konditionierung mit reduzierter Intensität ist im Vergleich zur Stammzelltransplantation nach Konditionierung mit traditioneller Intensität, für die ein Erfahrungszeitraum von mehr als 30 Jahren besteht, relativ "jung". Deshalb sind einige Anmerkungen nötig. Internationale Beobachtungen über Ergebnis und Verlauf der allogenen Stammzelltransplantation nach Konditionierung mit reduzierter Intensität lassen Folgendes erkennen:

- Die Probleme mit der Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion (Graft-versus-Host-Disease, kurz: GvHD) und all ihren Folgen treten relativ spät nach der Transplantation auf und unterscheiden sich in ihrer Schwere in keiner Weise von denen nach der klassischen Transplantation.
- Für einen nicht unerheblichen Teil der Patienten werden Infektionen und/oder GvHD zu einer lebensbedrohlichen Komplikation. Dies hat unter anderem dazu beigetragen, den Begriff "Minitransplantation" nicht mehr zu verwenden.
- Der Stellenwert der RIC-Transplantation ist im Vergleich zur herkömmlichen Transplantation bei manchen Erkrankungen - wegen der noch relativ kurzen Beobachtungszeit - auf längere Sicht noch nicht sicher geklärt.
- Das Indikationsspektrum für eine RIC-Transplantation ist gegenwärtig noch nicht genau erfasst: Bei welchen Krankheiten ist eine Reduzierung der Konditionierung vor der allogenen Transplantation notwendig? Bei welchen Indikationen versagt dieses Verfahren?

Diese Gesichtspunkte sind national und international Gegenstand klinischer Untersuchungen und Beobachtungen, weshalb die Behandlung sinnvollerweise innerhalb von (multizentrischen) Studien durchgeführt werden sollte. Nur auf diese Art kann man Informationen systematisch erfassen, die dringend benötigt werden, um den Stellenwert dieses relativ jungen Verfahrens genau zu bestimmen. Für die Beurteilung kommt erschwerend hinzu, dass unter dem Begriff "Transplantation mit reduzierter Konditionierung" inzwischen viele verschiedene Ansätze zusammengefasst werden, die mit einer nach Intensität und Art mehr oder weniger modifizierten Konditionierung arbeiten. Manche haben in der Transplantationsvorbereitung eine sehr geringe, manche eine - trotz verbesserter Verträglichkeit - deutlich antileukämische Wirkung. Der im Zusammenhang mit der RIC-Transplantation verwendete Begriff der "myeloablativen" versus "nicht-myeloablativen" Konditionierung ist nicht einheitlich definiert und kann daher nicht ohne Weiteres verwendet werden. Zusammenfassend handelt es sich bei der allogenen Stammzelltransplantation auch nach reduzierter Konditionierung um eine eingreifende Therapie, die nur in die Hände eines erfahrenen Transplantateurs gehört. Für bestimmte Patienten mit bösartigen Erkrankungen ist sie aber eine echte Chance auf Heilung, die es ohne dieses Verfahren nicht gäbe.