

KÖRPEREIGENE UND KÖRPERFREMDE STAMMZELLTRANSPLANTATIONEN

Von Prof. Dr. J. Gmür, FMH Innere Medizin und FMH Hämatologie

Die konventionellen Chemotherapien bei Krebserkrankungen müssen sehr dosiert eingesetzt werden, um eine übermässige Schädigung gesunder Zellen zu vermeiden. Aus diesem Grund sind Chemotherapien in der Regel für den Patienten ziemlich belastend und langwierig. Dank der Stammzelltransplantation können Krebszellen mit weit höheren Dosierungen bekämpft und unerwünschte Nebenwirkungen elegant umgangen werden.

Wirkung und Nebenwirkung der Chemotherapie

Zwei Millionen rote Blutkörperchen, eine Million Blutplättchen und mehrere Hunderttausend weisse Blutkörperchen muss das menschliche Knochenmark jede Sekunde neu produzieren und an das zirkulierende Blut abgeben, damit sich unsere Blutwerte im Normalbereich halten – und das ein Leben lang!

Viele bei der Krebsbehandlung eingesetzte Medikamente (Chemotherapien oder Zytostatika) zielen darauf ab, die Zellneubildung der Tumoren zu verhindern. Leider haben diese Medikamente den Nachteil, auch die lebensnotwendige Zellneubildung gesunder Blutzellen im Knochenmark zu unterdrücken. Dies geschieht in Abhängigkeit zur Dosis, d.h., je höher die Chemotherapiedosierung, desto stärker und nachhaltiger ist auch die Unterdrückung der Zellneubildung – was bezüglich Tumoreffektivität erwünscht, bezüglich Blutbildung hingegen gefährlich sein kann. Diesem «Dosis-Wirkungsprinzip» ist in vielen Fällen zuzuschreiben, dass die Blutbildung durch die Chemotherapie bereits unterbunden ist, wenn die optimale Dosis

für eine erfolgreiche Tumorbekämpfung noch nicht erreicht ist (Abb. 1). Bei einer Überschreitung dieser Dosislimitierung würden zahlreiche Patienten an den Folgen der Knochenmarkunterdrückung erliegen (Infektionen, Blutungen). Dieses Hindernis gilt im besonderen Masse bei der Behandlung bösartiger Erkrankungen der Blutbildung (z.B. Leukämien, Lymphdrüsenkrebs, Myelom).

Stammzelltransplantation: ein hilfreicher Kunstgriff

Neue Therapieformen führten vor einigen Jahren zur Erkenntnis, wie mit einem eleganten Kunstgriff das Hindernis der Knochenmarkunterdrückung durch Krebsmedikamente umgangen werden kann. Die für die gesamte Blutneubildung verantwortlichen Zellen (sog. Stammzellen, die die «Urmütter» aller Blutzellen anzusehen



sind) werden durch Verabreichung eines biologischen Botenstoffs (Neupogen oder Granocyte) aus dem Knochenmark in das zirkulierende Blut gelockt. Diese Vorbehandlung ermöglicht es, mit einem Blutzell-Separator (Abb. 2) so viele Stammzellen aus dem zirkulierenden Blut zu gewinnen, dass sich daraus wieder eine vollständige, neue Blutbildung aufbauen lässt. Die gewonnenen Stammzellen werden im Flüssigstickstoff bei -196°C kryokonserviert, während dem Patienten nun ohne Rücksicht auf die Erholungsfähigkeit seines Knochenmarkes genügend hohe Chemotherapiedosen (nötigenfalls auch Ganzkörperbestrahlungen) verabreicht werden können. Nach Abschluss dieser Hochdosis-Therapie werden die Stammzellen aufgetaut und dem Patienten als einfache Transfusion zurückgegeben. Diese Stammzellen übernehmen nun innerhalb von 2–3 Wochen eine neue, vollständige Blutbildung (Abb. 3). Die autologe Stammzelltransplantation (autologigene Zellen) gilt heute bei mehreren bösartigen Erkrankungen der Blutbildung als Standardtherapie.

Mikroskopisch vergrössertes Knochenmark. Links: gesundes Knochenmark mit reichhaltiger Blutbildung. Rechts: Knochenmark ohne Blutbildung nach Chemotherapie.



Venenblut wird mittels sterilem Schlauch in den Separator geleitet, in welchem die Stammzellen isoliert und gesammelt werden. Das stammzellfreie Blut fliesst danach wieder zum Spender zurück.

Anzahl Fälle in %

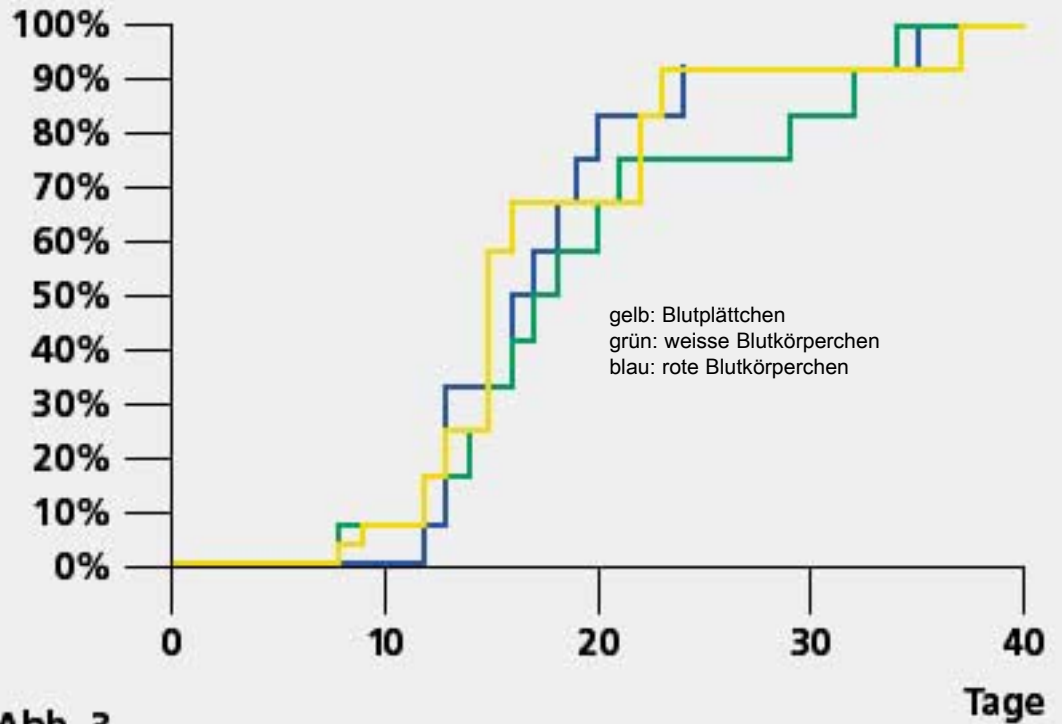


Abb. 3

Onkozentrums Zürich:

Erweiterung der Hochdosis-Chemotherapie

Schon seit einiger Zeit wird in der Klinik Im Park von einem Spezialistenteam (PD Dr. med. V. Hofmann, Dres. U. Breitenstein, H. Gattiker, U. Huber und A. von Rohr) die Hochdosis-Chemotherapie mit körpereigenen (autologen) Stammzelltransplantationen durchgeführt (vgl. Mittelpunkt, August 1998). Das Team ist seit kurzem um einen Spezialisten für die Transplantation von fremden (allogenen) Stammzellen erweitert worden: Prof. Dr. med. J. Gmür, bisheriger Leiter des allogenen Knochenmark- und Stammzelltransplantationsprogramms am Universitätsspital Zürich. Damit erfährt das Stammzelltransplantationsprogramm der Kliniken Im Park und Hirslanden eine hochmoderne Erweiterung. Die Resultate dieser Behandlungen sollen denn auch für nationale Studien zur Verfügung gestellt werden.

Auch mit fremden Stammzellen möglich

An Stelle eigener, kryokonservierter Stammzellen können als Knochenmarkersatz auch allogene Stammzelltransplantate (allogen = Stammzellen eines anderen Menschen) verwendet werden. Die Chemotherapien und Ganzkörperbestrahlungen sind dabei genau gleich hoch dosiert wie bei der autologen Form. Eine wesentliche Voraussetzung für den Einsatz fremder Stammzellen als Ersatzblutbildung ist die vollständige Übereinstimmung zwischen Spender und Patient bezüglich der so genannten Transplantationsgruppen. Nur 50–60% der Patienten, die ein Stammzelltransplantat benötigen, finden einen solchen Spender. Trotz guter Spender-Empfänger-Übereinstimmung treten nach allogenen Transplantationen öfters immunologische Komplikationen auf, da die «neue, fremde» Blutbildung den Patientenkörper angreifen kann (umgekehrte Abstoßung = «Graft-versus-Host-Reaktion»). Die allogene Transplantation weist deshalb im Vergleich zur autologen eine höhere Lebensgefährdung des Patienten auf. Da diese Komplikationen mit steigendem Alter stetig zunehmen, wird die allogene Transplantation nur bei jüngeren, in der Regel unter 50-jährigen Patienten angewandt. Das Auftreten immunologischer Reaktionen des Transplantates gegen den Körper des Empfängers hat jedoch folgende Vorteile: allfällige, trotz der hoch dosierten Chemo- und Radiotherapie übrig gebliebene Tumorzellen werden durch diese immunologischen Abwehrreaktionen ebenfalls vernichtet, weshalb die Tumorrückfallquote wesentlich geringer ist als bei der autologen Stammzelltransplantation, bei der dieser Effekt fehlt («Graft-versus-Tumor-Effekt»)!

Neue wissenschaftliche Erkenntnisse

Eine bahnbrechende Neuorientierung des allogenen Transplantationsablaufs wurde im vergangenen Jahr durch die Gruppe um Simon Slavin (Jerusalem) und Rainer Storb (Seattle, USA) publiziert. Aufgrund langjähriger Laboruntersuchungen kamen beide Forscher zum Schluss, dass die hoch dosierte Behandlung mit Chemo- und Radiotherapie bei der allogenen Stammzelltransplantation ein Nachteil sein könnte. Vielmehr müsse angenommen werden, dass der immunologischen Abwehrreaktion des Transplantates («Graft-versus-Tumor-Reaktion») bei der Tumorbekämpfung eine bisher unterschätzte Rolle zukomme. Statt die Vorbehandlung vor der Transplantation immer weiter auszubauen – und damit mehr «Graft-versus-Host»-Todesfälle auszulösen, reduzierten sie die Vorbehandlung auf das minimal nötige Mass, das die Abstoßung des Transplantates verhindert. Die Tumorbekämpfung sollte damit zu einem wesentlichen Teil dem Transplantat selbst überlassen werden. Damit wurden erstmals die wesentlichen Vorteile der autologen und der allogenen Stammzelltransplantation in einem einzigen Verfahren vereinigt, dem «Minitransplant»: Die Risiken der toxischen, intensiven Vorbehandlung werden weitgehend eliminiert; dadurch wird die Häufigkeit und Intensität der «Graft-versus-Host-Reaktionen» vermindert, ohne dass der «Graft-versus-Tumor-Effekt» verloren geht.