

Kapitel 22

Stammzellen und Stammzelltransplantation

Dr. med. Wolfram Ebell

Leiter der Pädiatrischen Knochenmarktransplantationseinheit der Charité, Universitätsmedizin Berlin

Einleitung

Zu Recht besteht zurzeit die optimistische Annahme, dass die Übertragung gesunder Stammzellen auch von unverwandten Spendern bei Fanconi-Anämie-Patienten in Zukunft erfolgreicher sein wird, als dies in der Vergangenheit der Fall war. Dennoch bleibt die Entscheidung zur Stammzelltransplantation (Knochenmarktransplantation) auch weiterhin schwierig, da sie mit nicht unerheblichen Risiken verbunden ist, die in der Frühphase nach Transplantation als lebensbedrohliche Komplikationen oder Jahre nach Transplantation als Begünstigung von Spätumoren auftreten können.

Stammzellen

Was sind Stammzellen? Es handelt sich dabei um sehr unreife Vorläuferzellen, die nicht nur ausreifen sondern auch sich selbst erhalten können. Dies ist Voraussetzung dafür, dass die ständige Blutneubildung mehr als ein Leben lang gewährleistet ist und sich nicht irgendwann erschöpft. Stammzellen bilden also eine eiserne Reserve und die Grundlage dafür, dass auch transplantierte Zellen beim Empfänger bis zum Ende des Lebens funktionstüchtig bleiben, selbst wenn der Empfänger ein kleines Kind und der Spender ein Erwachsener ist.

Die größten klinischen und wissenschaftlichen Erfahrungen gibt es in der Tat mit den Stammzellen der Blutbildung. 1968 sind die ersten Säuglinge erfolgreich transplantiert worden. Dies waren

Kinder mit angeborenen Immunstörungen, die damit zu den am längsten Überlebenden einer solchen Transplantation gehören.

Inzwischen geht der Begriff „Stammzelle“ weit über die blutbildenden Stammzellen hinaus, nachdem in vielen anderen Geweben (z. B. Haut, Leber, Muskeln, Nervengewebe) Zellen mit Stammzell-Charakter nachgewiesen werden konnten.

So beginnt das Leben mit der befruchteten Eizelle und ihren ersten Zellteilungen als „embryonale Stammzelle“, die sich noch zu allen Geweben entwickeln kann, also einen „omnipotenten“ Alleskönner darstellt. Alle späteren Gewebe enthalten wohl nur noch sog. „totipotente“ oder „pluripotente“ Stammzellen, deren Entwicklungsfähigkeit eingeschränkter ist und die als sog. „adulte“ Stammzellen bezeichnet werden.

Die medizinische Nutzung embryonaler Zellen wirft zahlreiche ethische Fragen auf, und der Nutzen des Einsatzes von embryonalen oder adulten Stammzellen zur Wiederherstellung kranken Gewebes bleibt noch zu beweisen, soweit es eben nicht die Blutbildung betrifft.

Stromazellen

Bei den blutbildenden Stammzellen, die adulten Stammzellen entsprechen, ist die Sache klar. Sie sind in der Lage, ein zerstörtes Knochenmark zu ersetzen. Neu ist, dass es auch im Knochenmark Zellen gibt, die man zunächst nur für Gerüstzellen dieses Organs gehalten hat, die aber durchaus einen sehr unreifen Stammzellcharakter besitzen und sich zu diversen Geweben weiterentwickeln können.

Solche Zellen des „Knochenmarkstromas“, also des Stützgewebes, produzieren aber auch zahlreiche Botenstoffe, die zum Wachstum und zur Ausreifung von Blutzellen benötigt werden. Sie sind also regulierende Zellen der Blutbildung, die hierzu einen engen Kontakt zueinander benötigen, die über zellbindende Haftstellen vermittelt werden. Diese Zellbindungsfähigkeit ist

auch Voraussetzung dafür, dass ins Blut übertragene blutbildende Stammzellen von allein in das Knochenmark des Empfängers finden und sich überwiegend dort und nicht in zahlreichen anderen Geweben ansiedeln.

Dabei ergibt sich für die Fanconi-Anämie eine besondere Problematik. Auch solche Knochenmarkstromazellen weisen den genetischen Defekt der Grundkrankheit auf, mit zahlreichen Hinweisen für daraus resultierende Funktionsstörungen dieser für die Blutbildung so wichtigen Hilfszellen. Welche Bedeutung dies für das Knochenmarkversagen bei der Fanconi-Anämie hat, bleibt weiterhin spekulativ.

Übertragung blutbildender Stammzellen

Lassen Sie uns nun zurückkommen auf die „klassische“ Knochenmarktransplantation, also die Übertragung blutbildender Stammzellen. Wie werden diese Stammzellen gewonnen?

Stammzellen aus dem Beckenkamm bzw. peripheren Blut

Das ursprüngliche und auch heute bei Kindern noch weitverbreitete Verfahren ist die Entnahme von Knochenmark durch Punktion im Bereich des Beckenkamms in Vollnarkose. Dann konnte gezeigt werden, dass blutbildende Stammzellen kurzfristig auch im peripheren Blut auftauchen, wenn zuvor eine Chemotherapie stattfand oder Blutwachstumsfaktoren, wie das sog. G-CSF, gegeben wurden. Diese können dort mittels einer Zellsammlung (Apherese) ohne Narkose und über eine Vene gewonnen werden.

Vor- und Nachteile beider Methoden sowohl für den Spender als auch den Empfänger sind bei zahlreichen Erkrankungen immer noch Gegenstand von vergleichenden Untersuchungen. Die Nutzung von Stammzellen aus dem Blut wird dann nicht mehr „Knochenmarktransplantation“ (KMT) sondern „periphere Blutstammzelltransplantation“ (PBSCT) genannt. Im Prinzip ist es

aber das Gleiche und wird als „hämatopoetische Stammzelltransplantation“ (HSCT) zusammengefasst.

Bei der PBSCT kann man gegenüber der KMT eine größere Stammzellmenge gewinnen, was zu einem sichereren und beschleunigten Anwachsen des Transplantats führt. Auf der anderen Seite erhöht sich z. B. das Risiko einer Spender-gegen-Empfänger-Reaktion, der sog. „Graft-versus-Host-Reaktion“ (GVHD), durch den höheren Lymphozytengehalt in solchen peripheren Transplantaten. Auch muss sich der Spender zwar keiner Narkose, aber einer Injektionsbehandlung mit den besagten Blutwachstumsfaktoren (Zytokinen) unterziehen.

Stammzellen aus Nabelschnurblut

Eine dritte Stammzellquelle stellt das Nabelschnurblut von Neugeborenen dar. Da die Blutbildung beim Feten noch in der Leber und Milz stattfindet, wandern die Blutstammzellen erst vor der Geburt ins Knochenmark. Somit befindet sich zum Zeitpunkt der Geburt noch eine große Anzahl von Stammzellen in dem kindlichen Anteil der Plazenta, also einer Quelle, die ansonsten nach der Geburt weggeworfen wird. Die Stammzellmenge, die aus einer solchen Nabelschnur gewonnen werden kann, reicht für die Transplantation kleinerer Kinder, jedoch nur eingeschränkt für größere Kinder und Erwachsene.

Auch bei dieser Stammzell-Quelle ergeben sich Vor- und Nachteile im Vergleich zu den alternativen Transplantaten. So sind diese Zellen noch ungeprägt und bieten somit ein geringeres Risiko hinsichtlich der Spender-gegen-Empfänger-Reaktion (Graft-versus-Host-Reaktion). Andererseits schützen sie weniger gegen Infektionen, so dass das Infektionsrisiko nach Transplantation ansteigt.

Stammzellen mittels Präimplantationsdiagnostik?

Die Entdeckung der Nabelschnur-Stammzellen als geeignetes Transplantat führt immer häufiger zu der Frage, mittels Prä-

implantationsdiagnostik (PID) und In-Vitro-Fertilisation nicht nur ein gesundes, sondern auch ein passendes Geschwisterkind zur Stammzell-Gewinnung unmittelbar nach Geburt zu erhalten. Beispiele hierfür haben, wie etwa bei dem Baby „Nash“, große öffentliche Aufmerksamkeit erzielt.

Hierzu muss aber gesagt werden, dass die Erfolgsrate gering ist, häufig zahlreiche Zyklen durchlaufen werden müssen und – selbst bei Erfolg – in der Regel viel Zeit bis zur Geburt eines Spenderkindes vergangen ist.

Angesichts der besser werdenden Transplantationsergebnisse mit unverwandten Spendern und der inzwischen hohen Wahrscheinlichkeit, einen solchen Spender in kurzer Zeit zu finden, ist es sehr fraglich, ob der Weg der gezielten Erzeugung eines intrafamiliären Nabelschnurzellspenders der Weg der Zukunft ist. In Deutschland ist dieser Weg derzeitig zudem verboten.

Wer kommt als Spender in Frage?

Somit stellt sich nicht nur die Frage nach der idealen Stammzellquelle, sondern auch nach dem idealen Spender. Grundsätzlich unterschieden wird zwischen einer „autologen“ und einer „allogenen“ Transplantation.

Autologe Transplantation

Bei der autologen Variante werden eigene blutbildende Stammzellen entnommen, ggf. eingefroren und später zurückgegeben. Dieses Verfahren ist bei der Fanconi-Anämie nicht ganz unsinnig, auch wenn die entnommenen Zellen zunächst einmal den genetischen Defekt der FA aufweisen. So können bei den meisten FA-Kindern zum Zeitpunkt der Diagnosestellung noch Stammzellen gewonnen werden, die trotz eingeschränkter Funktionstüchtigkeit bei einer kritischen Verschlechterung im weiteren Verlauf für eine wenigstens vorübergehende Stabilisierung hilfreich sind.

Sie sind auch Voraussetzung für die Möglichkeit der Genterapie. Auch wenn hier die bisherigen Versuche bei der FA frustriert waren und zurzeit bei der gesamten Genterapie ein Stillstand eingetreten ist, nachdem bei angeborenen Immundefekten mit dieser Methode Leukämien entstanden sind, kann sich das Bild in Zukunft ändern und die Genterapie auch für FA-Patienten realistischer werden.

Allogene Transplantation

Einstweilen ruhen die Hoffnungen eher auf der allogenen Transplantation, die wenigstens die Blutbildung normalisieren und die Leukämie verhindern kann. Der ideale Spender bleibt das Geschwisterkind, das in den relevanten Gewebemerkmalen (HLA-System) übereinstimmt. Nur 20-30% der Patienten verfügen über einen solchen Spender.

Für alle anderen Patienten ist ein weltweit vernetztes System von unverwandten Freiwilligen-Spendern aufgebaut worden, in dem inzwischen mehr als 9 Millionen Spender registriert sind, und das etwa 80% der Patienten eine Chance bietet, einen akzeptablen Spender zu finden. Bei vielen Erkrankungen ist ein unverwandter Spender bereits einem Geschwisterspender vergleichbar. Bei der FA war dies in der Vergangenheit noch nicht der Fall.

Die dritte Möglichkeit stellen Familienspender wie etwa Eltern dar, die im HLA-System nicht voll übereinstimmen. Hier ist immer eine Stammzellanreicherung nötig, weil es ansonsten zu tödlichen Graft-versus-Host-Reaktionen kommt. Diese Transplantationsvariante ist mit einer erhöhten Abstoßung und Infektionsgefahr verbunden und bei der Fanconi-Anämie allenfalls im Endstadium als 3. Wahl zu erwägen.

Zusammenfassend ist für die Fanconi-Anämie festzuhalten, dass ein passendes Geschwisterkind nach wie vor den idealen Spender und somit die 1. Wahl darstellt (Überlebenschancen ca. 80-85%), und dass gut passende unverwandte Spender die 2. Wahl sind, mit denen die Transplantationsergebnisse zuneh-

mend besser und hoffentlich in der Zukunft den Geschwister-Transplantationen vergleichbar werden (Überlebenschancen früher 20-30%, jetzt ca. 60%).

Besondere Probleme bei der Fanconi-Anämie

Warum ist die Transplantation bei der FA so besonders problematisch? Das Anwachsen fremder Zellen benötigt zuvor eine Beseitigung der eigenen Blutbildung (Myeloablation) und des eigenen Abwehrsystems (Immunsuppression). Hierfür werden üblicherweise Bestrahlungen (Ganzkörper- oder Lymphknotenbestrahlung) sowie Chemotherapien herangezogen.

Solche Vortherapien werden in der üblichen Weise und Dosierung von Fanconi-Anämie-Patienten nicht toleriert. Die Basis für diese Überempfindlichkeit ist die genetische Grundlage der Erkrankung mit ihrer Chromosomeninstabilität.

Also gab es in der Vergangenheit viele Versuche, die Vorbehandlung den spezifischen Erfordernissen der FA-Patienten anzupassen. So wurden zunächst die Dosen der Bestrahlung wie auch der Chemotherapie drastisch reduziert. Diese Modifikation, eingeführt von der Transplantationsgruppe in Paris, hat zunächst vor 20 Jahren die Geschwister-Transplantation erheblich verbessert.

Heute wird in vielen Zentren auf die Bestrahlung ganz verzichtet. Und es werden Chemotherapeutika gewählt, die den FA-Patienten besonders gerecht werden. Hierzu gehört die Substanz „Fludarabin“, die zu einer Stoffgruppe gehört, die keine zusätzlichen FA-typischen Schäden an den Chromosomen setzt, andererseits aber hocheffektiv hinsichtlich der Immunsuppression und antileukämischen Wirksamkeit ist.

In dem eigenen Protokoll wurde dieses Fludarabin mit einer niedrigen Dosis von Busulfan und T-Zell-Antikörpern vor und nach der Transplantation kombiniert. Mit solchen oder ähnlichen Kombinationen werden die Transplantationsergebnisse in

der Tat – auch mit unverwandten Spendern – zunehmend besser, und die früher gefürchtete Toxizität wird weitgehend vermieden.

Es bleibt nach wie vor ein Abstoßungs- und Infektionsrisiko besonders durch Viren und Pilze. Aber auch hier sind Entwicklungen absehbar, die weitere Verbesserungen erwarten lassen dürfen. Die wichtigste Frage nach dem zukünftigen Tumorrisiko unter diesen neuen Bedingungen wird sich aber leider erst in 10 bis 20 Jahren beantworten lassen.

Wann ist der richtige Zeitpunkt zur Transplantation?

Eine ganz andere Frage ist der Zeitpunkt einer Transplantation und wie viel Therapie - etwa mit Androgenen oder Transfusionen - zuvor tolerierbar ist.

Vorhergehende Androgenbehandlung

Unsere eigene Einstellung ist, dass bei fehlendem Geschwister-spendener immer noch die Androgentherapie geprüft werden sollte, jedenfalls solange, bis die Transplantationsergebnisse mit unverwandten Spendern sich noch besser bewiesen haben. Diese Vortherapien erscheinen unter den beschriebenen Veränderungen des Vorgehens auch nicht mehr kritisch für die spätere Transplantation zu sein.

Chromosomenveränderungen bei FA

Ganz wichtig für eine solche abwartende Haltung ist die Beschreibung zuverlässiger Prognosekriterien. Hier sind die von Frau Prof. Dr. Neitzel und Herrn Dr. Tönnies beschriebenen und früh erkennbaren erworbenen Chromosomenveränderungen, die auf die Entwicklung einer Prä-Leukämie (MDS) oder Leukämie hinweisen, von erheblicher Bedeutung und unterstreichen noch einmal die Notwendigkeit der regelmäßigen zytogenetischen

Untersuchungen des Knochenmarks, in Zukunft vielleicht nur noch des peripheren Blutes.

Individuelle Anpassungen

Schließlich wird es bei der Transplantation von Fanconi-Anämie-Patienten individuelle Anpassungen des Transplantationsvorgehens geben müssen, die mit den z. T. erheblichen Fehlbildungen etwa der Niere aber auch dem Phänomen der Mosaik-Bildung zu tun haben.

FA-Patienten mit Mosaik

Mosaik-Patienten haben FA-typische, gleichzeitig aber auch spontan normalisierte Zellen. Dieses Phänomen tritt gehäuft in den Lymphozyten auf und hat somit Bedeutung für das Abstoßungsrisiko, da diese Zellen ihre hohe Empfindlichkeit verloren haben (vgl. Kapitel 20).

Es hat auch Bedeutung für den Beweis, dass ein Geschwisterkind vor einer Knochenmarkspende wirklich gesund ist. Im Zweifelsfalle kann man sich hier nicht auf die Untersuchung von solchen Lymphozyten verlassen, sondern sollte zusätzlich Hautzellen untersuchen.

