Kapitel 24

Fremdspender-Transplantation (F-KMT) von blutbildenden Stammzellen

Priv. Doz. Dr. med. Margaret MacMillan
Prof. Dr. med. John Wagner
Medizinisches Zentrum der Universität Minnesota

Einleitung

Die Übertragung von blutbildenden Stammzellen von einem gesunden Spender in das kranke Knochenmark von FA-Patienten ist bis heute die einzige wirksame Methode zur Prävention der mit dem Knochenmarkversagen einhergehenden Komplikationen der Krankheit. Sofern ein im HLA-System passender Geschwisterspender vorhanden ist, sind die Ergebnisse relativ gut: Über 85% der transplantierten Kinder unter 10 Jahren und immerhin über 65% der transplantierten Kinder, die älter als 10 Jahre sind, werden hinsichtlich ihres Knochenmarks geheilt (1-8). Die Durchführung einer KMT mit einem alternativen Spender, egal ob dieser im HLA-System zu dem Empfänger passt oder ob er ein im HLA-System nichtidentischer verwandter Spender ist, gestaltet sich schwierig und komplex. Die Überlebensraten sind entsprechend sehr viel geringer als bei der G-KMT (1, 4, 9-14). Aus diesem Grunde wird empfohlen, Fremdspender-Transplantationen (F-KMT) nur in Zentren durchzuführen, die bereits über Erfahrungen mit FA-Patienten im Rahmen von klinischen Studien verfügen und deren Ziel es ist, die hohe Rate an Abstoßungsreaktionen, Organtoxizität und fatalen Infektionen zu verringern.

Gegenwärtiger Stand der F-KMT bei FA

Die weltweiten Erfahrungen mit F-KMT bei FA bis zum Jahre 2000 wurden von folgenden Institutionen gesammelt und zu-

sammengefasst: International Bone Marrow Transplantation Registry (IBMTR), European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation (EBMT) und National Bone Marrow Donor Programm der USA (13-16). Als Ergebnis lassen sich drei wichtige Schlussfolgerungen ziehen:

1. Die Drei-Jahres Überlebensrate nach F-KMT lag bei ungefähr 30%.
2. Organtoxizität, Abstoßungsreaktionen und unbeherrschbare Infektionen waren die hauptsächlichen Ursachen eines tödlichen Ausgangs der KMT.
3. Folgende Risikofaktoren wurden identifiziert: Patient älter als 10 Jahre, vorherige Behandlung mit Androgenen, kein Einsatz von Fludarabin während der Vorbehandlung.

Aufbauend auf diesen Erkenntnissen wurde weltweit an der Entwicklung von individualspezifischen Behandlungsprotokollen gearbeitet. Jüngere Berichte der Transplantationszentren der University of Minnesota (Wagner/MacMillan), des Memorial Sloan Kettering Cancer Center der Hackensack University (Boulad/Gillio), des Children's Hospital of Cincinnati (Harris) und der Charité in Berlin (Ebell) lassen deutliche Verbesserungen der bisher relativ geringen Überlebens-Chancen erkennen.

Indikationen zu einer F-KMT

Wie die Tabelle 1 zeigt, gibt es kaum Unterschiede zwischen der Indikation zu einer F-KMT im Vergleich zu einer G-KMT. Neben dem Fehlen eines passenden Geschwisterspenders ist der wesentlichste Unterschied der Zeit-Faktor, d. h. das Alter der Patienten. Wegen des höheren Risikos für Infektionen, Gewebe-Toxizität, Spender-gegen-Wirt-Reaktion (GVHD) und tödlichen Ausgang werden F-KMT's in der Regel erst durchgeführt, wenn alternative Behandlungen (Zytokine, Androgene) keine Besserung mehr bringen. Aus der Sicht der Patienten ergibt sich die Notwendigkeit einer F-KMT in der Regel erst mit dem Auftreten von nicht mehr behandelbarem Knochenmarkversagen oder myelodysplastischem Syndrom (MDS).

Die behandelnden Ärzte sollten jedoch bereits nach einem passenden Fremdspender suchen, bevor der Patient an Knochenmarkversagen, Transfusionsabhängigkeit oder einem MDS leidet.

Unter der Voraussetzung, dass ein Patient frei von Infektionen ist und seine Organe adäquat funktionieren, sollte eine F-KMT in folgenden Situationen ins Auge gefasst werden: schwere Zytopenie (Hämoglobin < 8 g/dL), Leukopenie (Neutrophile Leukozyten < 500/mm^3), Thrombopenie (Thrombozyten < 20.000/mm^3), Entwicklung eines MDS oder einer Leukämie.

Die Transplantation zu einem früheren Zeitpunkt (d. h. vor dem kritischen Absinken der Blutwerte) sollten bei Patienten erwogen werden, die bestimmte Mutationen tragen, welche mit frühzeitigem Knochenmarkversagen, Auftreten von Leukämien und geringer Lebenserwartung einhergehen (hierzu gehören z. B. die Mutationen IVS4 A>T, bzw. im Exon 14 des *FANCC*-Gens oder Mutationen im *FANCD1/BRCA2*-Gen) (17-18).

Tabelle 1: Indikationen für Fremdspender-Transplantationen

- Alter des Patienten jünger als 35 Jahre;
- Absinken der Blutwerte unter die kritischen Werte (siehe Text);
- Auftreten von MDS oder Leukämie;
- Träger von Hochrisiko-Mutationen (z. B. in *FANCC* oder *FANCD1/BRCA2*);
- Fehlen eines HLA-A-, B-, DRB1-identischen Geschwisterspenders.

Voruntersuchungen

Persönliche Krankengeschichte

Die FA ist eine autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung, die durch Mutationen in einer Reihe von unterschiedlichen Genen bedingt wird und ein sehr variables klinisches Bild zeigt. Etwa 70% der Patienten haben angeborene Fehlbildungen. Allen Patienten gemeinsam ist ein hohes Risiko für die Entwicklung von

Knochenmarkversagen (aplastische Anämie), Leukämie und Krebserkrankungen. Die Ausprägung der angeborenen Fehlbildungen kann sehr unterschiedlich sein und praktisch jedes Körperorgan betreffen (19). Da bestimmte Fehlbildungen und Behandlungen den Erfolg einer KMT gefährden, muss eine sehr gründliche Voruntersuchung des Patienten erfolgen. Insbesondere ist es wichtig, alle vorherigen Infektionen, eine vorherige Behandlung mit Androgenen und das damit verbundene Auftreten von Leberadenomen oder bereits bestehende Krebserkrankungen sorgfältig zu dokumentieren. Diese Vorerkrankungen beeinträchtigen die Überlebenschance nach einer KMT.

Darüber hinaus müssen alle früheren Eingriffe, Operationen und Behandlungen dokumentiert werden. Hierzu gehören chirurgische Eingriffe (z. B. zur Behebung einer Fistel zwischen Luftröhre und Speiseröhre, einer Dünndarmverengung, oder einer Blockierung der Harnwege), medikamentöse Behandlungen (z. B. Metoclopramid und Ranitidin bei der Speiseröhren-Reflux-Erkrankung, oder Antibiotika-Gaben bei Harnwegsinfekten und Harnwegsreflux) sowie allgemeine Gesundheits-Informationen (z. B. Impfungen, Allergien, Einnahme von Vitaminpräparaten, Eisenpräparaten, Kräuterpräparaten, sowie Alkohol- und Nikotin-Konsum).

Die Auswirkungen von vorherigen Transfusionen und Mosaik-Status auf den Erfolg einer KMT sind bisher nicht eindeutig geklärt. Diese Faktoren sollten jedoch ebenfalls dokumentiert werden. Das Gleiche gilt für die Menstruations-Anamnese und sexuelle Aktivität. Frauen mit FA können Kinder bekommen, daher sind empfängnisverhütende Maßnahmen vor dem Beginn einer KMT wichtig.

Familienbefragung

Die Familienbefragung ist äußerst wichtig. Vor allem müssen alle Geschwister, egal ob sie gesund sind oder in ihren HLA-Merkmalen nicht übereinstimmen, auf das Vorliegen einer FA getestet werden. Es gibt eine Reihe von Berichten die zeigen, dass angeblich völlig gesunde Geschwister ohne jegliche Auffällig-

keiten letztendlich doch FA hatten. Des Weiteren muss erfragt werden, ob eines der Geschwister vielleicht nicht mehr mit der Familie lebt, oder ob das von FA betroffene Kind adoptiert ist. Bei der FA-Testung aller Familienmitglieder sollten keine Ausnahmen gemacht werden. Bei der Aufnahme der Familiengeschichte sollten folgende Punkte geklärt werden:

1. Wer ist von FA oder von Anämie betroffen?
2. Gibt es Krebserkrankungen in der Familie? Speziell: Mundhöhlenkrebs, Leukämie, Brustkrebs, Eierstockkrebs, Hirntumoren (18);
3. Gibt oder gab es Familienmitglieder mit Anämie, MDS, oder Leukämie?
4. Gab es wiederholte Fehlgeburten in der Familie?
5. Sind Familienmitglieder mit Skelettfehlbildungen bekannt (z. B. fehlender oder fehlgebildeter Daumen, Unterarm)?
6. Gibt es oder gab es Kinder mit Kleinwuchs und Gedeihstörungen?
7. Gibt es ungewöhnlich frühe Todesfälle in der Familie?

Letztlich muss nach einer möglichen Blutsverwandtschaft der Eltern gefragt werden, da dies bei der Mutationsanalyse hilfreich sein kann (reine Homozygotie häufiger bei Blutsverwandtschaft; compound Heterozygotie häufiger bei nichtverwandten Eltern).

Sonstige Informationen

Es sollte nach schulischen Leistungen und nach dem Verhalten in der Schule oder bei der Arbeit gefragt werden. Auf die Wichtigkeit der Alkohol- und Nikotin-Anamnese wurde bereits hingewiesen. Beide Faktoren können eine Rolle bei der Entstehung von Krebserkrankungen spielen.

Körperliche Untersuchung

Vor der KMT muss sich der Arzt ein genaues Bild über den Gesundheitszustand seines Patienten verschaffen. Bei der körperlichen Untersuchung werden insbesondere folgende Organsysteme

geprüft: Mundhöhle und Rachenraum (Suche nach Anzeichen von Schleimhauttumoren, Leukoplakie, Infektionen, Sanierungszustand der Zähne), Ohren (Hörprüfung), Nase und Nasennebenhöhlen (Infektionen), Atemwege (Infektionen, Asthma), ableitende Harnwege und Geschlechtsorgane (Infektionen, Veränderungen der Harnblase, Veränderungen von Vulva und Zervix, Präkanzerosen).

Tabelle 2: Persönliche Krankengeschichte

- Wann wurde die Diagnose FA gestellt? Warum wurde FA vermutet?
- Ergebnisse der DEB- bzw. MMC-Testung; gibt es Hinweise auf DEB/MMC-resistente Zellen (d. h. Verdacht auf Mosaizismus)?
- Ergebnisse der Komplementationsgruppen-Zuordnung bzw. der Mutationsanalyse; bei Kindern mit früh auftretenden Leukämien oder fehlender Komplementationsgruppenzuordnung: *FANCD1*/*BRCA2*-Testung!
- Auflistung aller angeborenen Fehlbildungen (Nieren, Darm, Leber, Herz, Lunge, Gliedmaßen); etwaige Behandlungen von Fehlbildungen, z. B. Operationen;
- Wann trat die erste Regelblutung auf? Wie verhalten sich die Blutungen seither? Frage nach sexueller Aktivität;
- Hat der Patient chronische Schmerzen, und wenn ja, wie werden diese behandelt?
- Wie ernährt sich der Patient?
- Auflistung aller jemals und derzeit eingenommenen Medikamente und etwaige Medikamenten-Reaktionen (z. B. Androgene, Steroide, Blutwachstumsfaktoren, Chemotherapie, Bestrahlungen, Hormonbehandlungen);
- Transfusionen (d. h. die Zahl der Erythrozyten- und Thrombozyten-Transfusionen);
- Fremdimmunisierungen (z. B. durch Impfungen oder Proteinersatztherapie);
- Genaue Details aller Infektionen (Erreger-Art, Antibiotika-Sensitivitäten, betroffene Körperteile/Organe, Behandlungserfolge, Vorbeugemaßnahmen zur Verhinderung von Infektionen);
- Sind jemals Krebserkrankungen aufgetreten (betroffene Körperteile/Organe, Art der Behandlung)?

Bei der körperlichen Untersuchung müssen alle Hautveränderungen sorgfältig dokumentiert werden. Hierzu gehören die bekannten Milchkaffee-Flecken (Café-au-Lait-Flecken), über- bzw. unterpigmentierte Hautareale, Veränderungen der Finger- und Fußnägel sowie Hautveränderungen im Sinne von Karzinomen oder Melanomen.

Weiterhin abzuklären sind die großen Organe wie Herz (Herzgeräusche), Leber, Milz und eventuelle Narben von früheren Operationen. Diese Dokumentation dient dazu, eventuell nach der KMT auftretende Veränderungen von vorher existierenden Veränderungen abgrenzen zu können. Die Fanconi-Anämie kann prinzipiell jedes Körperorgan und jede Körperstelle betreffen. In der Tabelle 3 sind die häufigsten körperlichen Befunde einschließlich radiologischer Untersuchungsergebnisse zusammengestellt.

Tabelle 3: Angeborene Fehlbildungen

- Augen (Mikrophthalmie, kurze oder mandelförmige Lidspalten, herabhängende Augenlider, Mongolenfalte, zu weiter oder zu enger Augenabstand);
- Ohren (Taubhaut, meistens durch Defekte der Schallleitung, Verkleinerung bzw. Verengung oder Fehlen des äußeren Gehörgangs, Gehörgangs-Stenose);
- Nase (tiefsitzende Nasenwurzel, Nasengrübchen);
- Herz (angeborene Fehlbildungen wie ductus arteriosus Botalli, Scheidewanddefekte, Pulmonal- oder Aortenstenose, Einengung des Aortenbogens, doppelter Aortenbogen, Erkrankungen des Herzmuskels = Kardiomyopathie, Fallotsche Tetralogie);
- Magen-Darm-Trakt (Verengung der Speiseröhre, des Dünndarms und der Analöffnung);
- Hautpigmentierung (Milchkaffee-Flecken, Pigmentierungsveränderungen);
- Daumen und Speichenknochen (schwache Daumenmuskulatur, Verkrümmung des kleinen Fingers, „Fischhäute“ zwischen den Fingern, überstreckbare Finger, fehlende, pendelnde oder überzählige Daumen, Spinnenfingrigkeit, Fehlen bzw. Unterentwicklung des Speichenknochens am Unterarm);

Tabelle 3: Angeborene Fehlbildungen (Forts.)

- Andere Skelettveränderungen (fehlgebildeter Ellenknochen des Unterarms, zu kleiner Unterkiefer, Stirnhöcker, offener Rücken, Klippel-Feil-Fehlbildung, Anomalien der Wirbelkörper, Sprengel-Deformität);
- Nieren und Harnwege (Becken-, Hufeisen-, unterentwickelte Nieren, fehlende Niere, dysplastische Nieren, Staunieren, Harnleiterstau, Harnleiter-Reflux);
- Geschlechtsorgane (Knaben: Mikropenis, fehlender oder nicht in den Hodensack gewanderte Hoden, Harnröhrenöffnung nicht an der Spitze sondern am Schaft des Penis, Phimose, Eintritt der Pubertät; Bildung von Samenzellen? Mädchen: Fehlbildungen des Uterus, Verkleinerung von Uterus und Vagina, Unterentwicklung bzw. Fehlen von Uterus, Vagina und Eierstöcken);
- Gehirn und Nervensystem (zu kleiner Kopfumfang, Wasserkopf, Lähmung der Augenlider, Gefäßveränderungen im Kopfbereich, Veränderungen der Hypophyse, fehlendes Corpus Callosum, Art und Ausprägung der Reflexe);
- Wachstum (Körperwachstum und alterskorrelierte Körpergröße, Vergleich mit Geschwistern und Eltern).

Laboruntersuchungen

Neben den Standard-Laboruntersuchungen vor einer KMT (siehe Tabelle 4) müssen bei FA-Patienten eine Reihe von zusätzlichen Tests durchgeführt werden. Welche Untersuchungen dies sind, hängt von der persönlichen Krankengeschichte des Patienten ab und ist daher von Patient zu Patient unterschiedlich.

Ausschlusskriterien

Nicht alle für eine F-KMT vorgesehenen Patienten werden tatsächlich transplantiert. Die Ausschlusskriterien sind von Zentrum zu Zentrum unterschiedlich, jedoch stimmen die meisten Zentren

überein, dass ein Patient nicht transplantiert werden sollte, wenn folgende Situationen vorliegen:

- o akute, aktive und unkontrollierbare Infektionen;
- o HIV-Positivität;
- o nicht auf das Knochenmark begrenzte akute Leukämie;
- o Existenz von Schleimhauttumoren innerhalb von 2 Jahren zum Zeitpunkt der KMT;
- o schwere Funktionseinschränkungen von wichtigen Körperorganen wie Leber, Lunge und Niere;
- o Ergebnisse der Belastungstests nach Karnofsky unter 70%, oder nach Lansky unter 50%.

Tabelle 4: Laboruntersuchungen vor einer geplanten F-KMT

FA-Diagnose
- Mutationsanalyse;
- Aufbewahrung von Zellproben (für Forschungszwecke);

Hämatologie
- Komplettes Blutbild und Differentialblutbild;
- Knochenmarkpunktion und Biopsie;
- Zytogenetische Untersuchung des Knochenmarks;
- Wiederholung der zytogenetischen DEB/MMC-Testung (wenn diese in einem auswärtigen Labor und bisher nur einmal durchgeführt wurde);
- Coombs Test;

Leberwerte
- Leberenzyme, Gesamtbilirubin;
- Ultraschalluntersuchung zum Ausschluss von Leberadenomen;

Niere
- Serum-Elektrolyte und Kreatinin-Wert;
- 24 Std. Kreatinin-Clearance oder Filtrationsbestimmung;
- Ultraschalluntersuchung zum Ausschluss von Nierenfehlbildungen und Staunieren;

Herz
- Elektrokardiogramm (EKG);
- Echokardiogramm mit Bestimmung der Herz-Leistung.

Tabelle 4: Laboruntersuchungen vor einer F-KMT (Forts.)

Infektionen
- Lungenübersichtsaufnahme;
- hochauflösendes Lungen-Computertomogramm zum Ausschluss von Infektionen;
- Computertomogramm der Nasennebenhöhlen;
- Gesamtaufnahme der Mundhöhle.

Auswahl der Knochenmarkspender

Grundsatzregeln für die Spendersuche

Die Suche nach einem Knochenmarkspender sollte beginnen, wenn folgende Situationen vorliegen:

1. zunehmendes Knochenmarkversagen;
2. Auftreten von zytogenetisch veränderten Zellklonen im Knochenmark;
3. Auftreten von MDS oder Leukämie;
4. Vorhandensein einer Hochrisiko-Mutation.

Nach Angaben der nationalen KMT-Spender-Organisation der USA dauert die Spendersuche im Durchschnitt 4,1 Monate (20). Man sollte daher mit der Spendersuche beginnen, bevor Bluttransfusionen erforderlich werden oder bevor sich eine Leukämie entwickelt. Wenn die KMT nicht unmittelbar durchgeführt werden kann, so kann der identifizierte Spender für eine begrenzte Zeit reserviert werden.

Vor einer Fremdspendersuche muss eine vollständige HLA-Typisierung durch ein anerkanntes Labor durchgeführt werden. Bei der Suche nach einem verwandten Spender reicht eine serologische HLA-Typisierung in der Regel aus, was bei der Suche nach einem Fremdspender nicht der Fall ist. Gelegentlich können die Typisierungsergebnisse von Labor zu Labor unterschiedlich sein, so dass die Typisierung vor einer KMT unbedingt wiederholt

werden muss. Dies geschieht am besten durch das Labor des Transplantationszentrums, und zwar nicht nur serologisch, sondern durch eine direkte DNA-Analyse der HLA-A, B und DR-Merkmale. Darüber hinaus können auch zusätzliche HLA-Merkmale (C, DQ und DP) bestimmt werden. Es ist bisher jedoch nicht sicher, ob die Bestimmung dieser zusätzlichen Merkmale für den Verlauf der KMT von Bedeutung ist.

Sobald der HLA-Typ des Patienten feststeht, kann nach einem passenden Fremdspender in den entsprechenden Spender-Registern gesucht werden. Hierfür stehen in den USA vor allem das Nationale Knochenmarkspender-Programm (NMDP) [und z. B. in Deutschland das Zentrale Knochenmarksspender-Register (ZKRD)] zur Verfügung. Die Suche kann auch auf nationale und internationale Register ausgedehnt werden, die Nabelschnurblut typisieren. Nach Abschluss der vorläufigen Suche, die gewöhnlich weniger als eine Woche dauert, werden die identifizierten und registrierten potentiellen Spender benachrichtigt und gebeten, ihren HLA-Typ durch das Transplantationszentrum bestätigen zu lassen. Im Falle von Nabelschnurblut wird dessen HLA-Typ ebenfalls erneut getestet.

Auswahl des Spenders

Bei Transplantationen von Patienten, die andere Knochenmarkerkrankungen als Fanconi-Anämie haben, gilt die Empfehlung, einem im HLA-System so gut wie möglich passenden verwandten Spender gegenüber einem ebenfalls passenden unverwandten Spender den Vorzug zu geben. Auf dieser Empfehlung für Nicht-FA-Patienten beruhen auch die Auswahlkriterien für Spender bei FA-Transplantationen (vgl. Tabelle 5).

In speziellen Fällen können auch größere Diskrepanzen zwischen den HLA-Merkmalen von Spender und Empfänger akzeptiert werden. Dies trifft vor allem für die klinischen Studien der großen Transplantationszentren zu, bei denen verwandte Spender mit 2 bis 3 HLA-Unterschieden und Nabelschnurblut eines verwandten Neugeborenen mit 3 HLA-Unterschieden ebenfalls als Stammzellspender in Frage kommen.

Tabelle 5: Prioritätenliste bei der Auswahl von Knochenmark-(KM)-Spendern für FA-Patienten, die keine passenden Geschwisterspender haben

- Verwandter KM-Spender oder Nabelschnurblut (NSB) mit nur 1 Unterschied in einem HLA-A-, B- oder DR-Merkmal;
- Nichtverwandter KM-Spender mit völliger Übereinstimmung in den HLA-A-, B-, C-, DRB1- und DQB1-Merkmalen;
- Nichtverwandtes NSB mit völliger Übereinstimmung in den HLA-A-, B-, C-, DRB1- und DQB1-Merkmalen;
- Nichtverwandter KM-Spender mit passenden Merkmalen HLA-A, B und DRB1, bei dem die Merkmale HLA-C oder DQB1 nicht getestet wurden oder nicht übereinstimmen;
- Nichtverwandtes NSB mit passenden Merkmalen HLA-A, B und DRB1, bei dem die Merkmale HLA-C oder DQB1 nicht getestet wurden oder nicht übereinstimmen;
- Nichtverwandtes NSB mit 1 Unterschied in den Merkmalen HLA-A, B und DRB1;
- Nichtverwandter KM-Spender mit 1 Unterschied in den Merkmalen HLA-A, B und DRB1;
- Nichtverwandtes NSB mit 2 Unterschieden in den Merkmalen HLA-A, B, und DRB1;
- NSB von einem verwandten Kind mit 2 Unterschieden in den Merkmalen HLA-A, B, und DR;
- Haploidentischer KM-Spender mit Übereinstimmungen in 2 oder 3 HLA-A, B, und DR-Merkmalen.

Zu den weiteren Faktoren, die bei der Auswahl eines nichtverwandten KM-Spenders berücksichtig werden können, zählen Spender-Alter und, bei weiblichen Spendern, die Zahl der Geburten (21). Es wurde gezeigt, dass bessere Überlebenschancen nach einer F-KMT bestehen, wenn der Spender jüngeren Alters ist. Ebenso ist die Häufigkeit von chronischer GVHD niedriger, wenn die KM-Spender männlich oder kinderlose Frauen sind.

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt gibt es noch keine zuverlässigen Daten darüber, ob die Übertragung von Stammzellen aus Knochenmark, peripherem Blut oder Nabelschnurblut bessere

Erfolgsaussichten haben. Bei Transplantationen von Patienten mit anderen Erkrankungen als FA scheint das Risiko einer chronischen GVHD bei der Übertragung von nicht gereinigten peripheren Blutstammzellen höher zu sein als bei der Verwendung von Stammzellen aus Knochenmark.

Empfänger von Blutstammzellen aus Nabelschnurblut scheinen weniger GVHD-Komplikationen zu haben. Bisher sind jedoch zu wenige FA-Patienten mit aus NSB gewonnenen Stammzellen transplantiert worden, um die Vor- und Nachteile dieser Strategie eindeutig beurteilen zu können. Daher greifen die meisten Zentren derzeit nur auf NSB zurück, wenn für einen FA-Patienten kein geeigneter KM-Spender zur Verfügung steht.

Durchführung der Transplantation

Wenn sichergestellt ist, dass Patient und Spender die Auswahlkriterien des jeweiligen Transplantationszentrums erfüllen, wird der Patient in die Transplantations-Station aufgenommen. Das jeweilig zur Anwendung kommende Transplantations-Protokoll kann in Abhängigkeit von folgenden Faktoren variieren: Herkunft der blutbildenden Stammzellen (KM, peripheres Blut oder NSB), Ausmaß der Unterschiede in den HLA-Merkmalen, Alter des Patienten, Auftreten von Organfehlfunktionen, Stadium der Erkrankung (aplastische Anämie, MDS oder Leukämie). Nicht zuletzt spielt eine Rolle, welches Protokoll von Seiten des jeweiligen Transplantationszentrums bevorzugt wird.

Vorbehandlung

Die zurzeit (2003) bei F-KMT's am häufigsten angewandte Vorbehandlung (= Konditionierung) besteht aus einer Kombination von Fludarabin (FLU), Zyklophosphamid (CY) und Ganzkörperbestrahlung (TBI). Die Vorbehandlung dient der Zerstörung des Knochenmarks des Empfängers sowie der Unterdrückung des Immunsystems des Empfängers, damit es nicht zur Abstoßung der transplantierten Spender-Zellen kommt. Im Vergleich zu Patien-

ten ohne FA ist die zur Konditionierung verwendete Medikamenten- und Strahlen-Dosis bei FA-Patienten deutlich geringer, da FA-Patienten gegen alkylierende Substanzen wie Zyklophosphamid (22-25) und Bestrahlung (26) überempfindlich sind.

Im Gegensatz zu Transplantationen mit passenden Geschwisterspendern (G-KMT) ist eine weitere Dosis-Verminderung bei F-KMT kaum möglich, da sonst das Immunsystem des Empfängers nicht genügend unterdrückt wird und damit ein hohes Risiko einer Transplantatabstoßung besteht (19).

Graft versus Host Disease (GVHD) - Vorbeugung

Die gefürchtete GVHD-Komplikation entsteht, wenn die Immunzellen des Spenders die Gewebe des Empfängers als „fremd" erkennen und daher angreifen. Ursache der GVHD ist also die Tatsache, dass mit der Übertragung der blutbildenden Stammzellen aus KM, peripherem Blut oder NSB auch die Immunzellen des Spenders mitübertragen werden.

Eine GVHD kann grundsätzlich bei jeder KMT auftreten, sie ist aber besonders häufig bei der F-KMT, weil in diesem Fall oft größere Unterschiede zwischen den HLA-Merkmalen von Spender und Empfänger bestehen. Die klinischen Befunde bei akuter und chronischer GVHD sind in Tabelle 6 zusammengestellt.

Genauso wie ständig neue Konditionierungs-Protokolle entwickelt werden, wird ständig an Strategien zur Verminderung des GVHD-Risikos gearbeitet. Die Entfernung von T-Zellen aus dem Spender-KM reduziert zwar das Risiko einer akuten oder chronischen GVHD nach F-KMT, jedoch hat sich zumindest bei Patienten mit anderen Grunderkrankungen als FA bisher keine eindeutige Verbesserung des langfristigen Verlaufs einer KMT nachweisen lassen.

Ähnliches gilt für NSB als Stammzellquelle: NSB-Transplantationen haben zwar ein geringeres GVHD-Risiko, jedoch ist bisher unbekannt, ob die Übertragung von Stammzellen aus NSB für FA-Patienten entscheidende Vorteile bietet.

Tabelle 6: Klinische Symptomatik bei akuter und chronischer GVHD

Akute GVHD

- Haut (generalisierter Hautausschlag bis hin zur Abschilferung der Haut und Blasenbildung);
- Leber (starkes Ansteigen des Bilirubinwertes);
- Magen-Darm-Trakt (schleimiger Durchfall, Bauchschmerzen, Darmverschluss, intestinale Blutungen, Übelkeit und Erbrechen);
- Panzytopenie;
- Augensymptome (Lichtempfindlichkeit, blutunterlaufene Augenlider, Bildung von Pseudomembranen und Unfähigkeit, die Augenlider zu schließen);
- Fieber;

Chronische GVHD

- Haut (Lichen- und Sklerodermie-ähnliche Veränderungen, Hautauschlag, überschießende Hornhautbildung, Verlust von Haaren und Nägeln);
- Leber (Gallestau, Symptome eines fehlenden Gallengangs, Leberzirrhose, erhöhter Blutdruck im Pfortadersystem, Leberversagen);
- Magen-Darm-Trakt (Schluckschmerzen, Gewichtsabnahme, Aufhören der Darmbewegungen, fehlende Aufnahme von Nährstoffen und Vitaminen aus dem Magen-Darm-Trakt (= Malabsorptions-Syndrom);
- Lunge (Entzündung der Bronchien, Obstruktion der Luftwege, Verminderung des Gasaustausches, Sauerstoffmangel);
- Augen und Mundhöhle (sogenanntes „Sicca"-Syndrom, d. h. Versagen des Tränen- und Speichelflusses, dadurch sehr schmerzhafte Entzündungen der Augenbindehaut und der Mundschleimhaut; Entzündungen und Rückbildung von Zahnfleisch; verstärkte Kariesbildung);
- Geschlechtsorgane (trockene Entzündung der Vaginalschleimhaut);
- Panzytopenie mit Überwiegen von eosinophilen Leukozyten;
- Entzündungen seröser Oberflächen (Ergüsse in Pleura [Brustfell], Herzbeutel und Gelenken);
- schmerzhafte Muskelentzündungen (Myofasziitis).

Ungeachtet der Art der übertragenen Stammzellen werden die meisten Patienten nach der KMT 6 bis 12 Monate lang mit Zyklosporin A behandelt, um das Risiko einer GVHD zu verringern. Zyklosporin A hat jedoch zahlreiche Nebenwirkungen (vgl. Tabelle 7). Insbesondere führt es bei FA-Patienten mit von vorneherein eingeschränkter Nierenfunktion zu schwerwiegenden Folgeschäden und Nierenversagen.

Tabelle 7: Nebenwirkungen von Zyklosporin

- Haut (generalisierter Hautauschlag bis hin zur Abschilferung der Haut und Blasenbildung);
- Nieren-Toxizität (Anstieg des Kreatinin-Wertes bis hin zu Nierenversagen und Notwendigkeit der Dialyse);
- Toxizität für Nervengewebe und Gehirn (Krampfanfälle, Verwirrtheitszustände, Koma, Empfindungsstörungen, Tremor);
- Entgleisungen des Elektrolyt-Gleichgewichts;
- verstärkte Körperbehaarung;
- erhöhter Blutdruck;
- Mikrothrombosen und Mikroblutungen.

Eine GVHD kann jederzeit auftreten, ganz unabhängig von dem gewählten Behandlungs- und Präventionsprotokoll. Je schwerwiegender der Verlauf der GVHD ist (Stufe 3-4 der Erkrankung), umso höher ist das Risiko, die mit der GVHD einhergehenden Komplikationen nicht zu überleben. Haupttodesursache sind nicht beherrschbare opportunistische Infektionen [Man spricht von „opportunistischen“ Infektionen, wenn das Immunsystem des Patienten so geschwächt ist, dass normalerweise harmlose Erreger im Körper des Patienten gefährliche Infektionen auslösen].

Als Medikamente der Wahl zur Bekämpfung einer GVHD werden Kortison-Präparate eingesetzt (z. B. Methylprednisolon), die jedoch gleichzeitig das Infektionsrisiko erhöhen. Weitere Optionen zur erfolgreichen Behandlung einer GVHD: Antithymozytenglobulin (ATG), Tacrolismus (FK506), Mykophenolat Mofetil (MMF), Thaliodomid sowie Psoralen in Verbindung mit UV-Bestrahlung. Letztere Strategie ist bei FA-Patienten aber nicht zu empfehlen, da diese auf Psoralen plus UV sehr empfindlich reagieren.

Vorbeugende Maßnahmen gegen die Infektionsgefahr

Aus folgenden Gründen gefährden Infektionen den Erfolg einer F-KMT:

1. allgemein erhöhte Empfindlichkeit von FA-Patienten gegenüber Chemotherapie und Strahlentherapie;
2. aufgrund dieser erhöhten Empfindlichkeit Gefahr des Zusammenbruchs der den Körper schützenden Schleimhäute;
3. lange Perioden von Neutropenie (Fehlen von genügend Abwehrzellen zur Bekämpfung von Bakterien, Viren und Pilzsporen) sowie die potentielle Übertragung von Viren durch Transfusionen vor einer KMT.

Wegen dieser unbefriedigenden Situation müssen dringend verbesserte Strategien zur Prävention von Infektionen nach einer KMT entwickelt werden (vgl. Tabelle 8). Die erforderliche Dauer einer Infektions-Prophylaxe hängt vom Grad der Immunsuppression, von der Zahl der CD4 positiven T-Zellen, der Entwicklung einer akuten oder chronischen GVHD und der Häufigkeit von infektiösen Komplikationen ab.

Tabelle 8: Medikamente zur Prävention von Infektionen nach einer F-KMT

• Bactrim®	wirkt gegen Gram-negative Bakterien und Pneumozystis;
• Gatifloxacin	wirkt gegen Streptococcus pneumoniae;
• Fluconazol	wirkt gegen Candida-Infektionen;
• Voriconazol	wirkt gegen Aspergillose und Candida;
• Acyclovir	wirkt gegen Herpes simplex Viren;
• Ganciclovir	wirkt gegen das Zytomegalie-Virus.

Spätfolgen nach F-KMT

Die zahlreichen Spätfolgen einer F-KMT sind nicht notwendigerweise spezifisch für transplantierte FA-Patienten. Zu diesen Spät-

folgen zählen spätes Transplantatversagen, wiederholtes Auftreten von akuter oder chronischer GVHD sowie die Folgen einer langdauernden Kortikosteroid-Therapie. Hierzu gehören die Entwicklung von erhöhtem Blutdruck und Blutzucker sowie aseptische Knochennekrosen. Andere Spätfolgen wie verminderte Körpergröße und Unfruchtbarkeit sind bei FA-Patienten bisher nicht speziell untersucht worden, da diese Probleme in diesem Patientenkreis auch vor der Transplantation nicht selten sind.

Mit der erfreulichen Verbesserung der Überlebenschancen von transplantierten FA-Patienten gelten die Bemühungen der behandelnden Ärzte verstärkt der Verminderung von Spätfolgen wie Schleimhautkrebs, Hormonstörungen und Unfruchtbarkeit. In diesem Zusammenhang ist es wichtig, dass die hormonelle Situation der Patienten vor der KMT untersucht und dokumentiert wird, und dass z. B. eine Therapie mit Wachstumshormonen vor einer Ganzkörperbestrahlung oder Kortisonbehandlung in Betracht gezogen wird, um negative Interaktionen mit späteren Behandlungen zu vermeiden.

Eine der schwerwiegendsten Spätfolgen für erfolgreich transplantierte FA-Patienten ist das hohe Krebsrisiko. Es gibt gegenwärtig keine Daten, welche die Vermutung bestätigen würden, dass eine Vorbehandlung mit Ganzkörperbestrahlung das spätere Krebsrisiko erhöht. Leider gibt es bisher keine Möglichkeit zur Vermeidung dieser lebensbedrohlichen Spätfolgen. Man muss sich des Problems jedoch bewusst sein und versuchen, durch häufige Inspektionen von Mund- und Rachenraum verdächtige Veränderungen so früh wie möglich zu erkennen, um die mit diesen Krebsformen verbundene hohe Morbidität und Mortalität zu verringern.

Von Deeg und Mitarbeitern (28) wurde eine Studie publiziert, deren Ergebnisse darauf hinweisen, dass das Auftreten einer GVHD sowie eine Behandlung mit Azathioprin eine spätere Krebsentstehung fördern könnten. Es wird daher empfohlen, bei FA-Patienten auf die Behandlung mit Azathioprin zu verzichten und Patienten, die eine akute oder chronische GVHD in ihrer Krankengeschichte haben, sehr engmaschig zu überwachen.

Weitere Gesichtspunkte im Zusammenhang mit einer F-KMT

Gewinnung von autologen (= patienteneigenen) Blutstammzellen

Die Gewinnung und Asservierung von autologen Stammzellen aus Blut oder Knochenmark wird für solche FA-Patienten empfohlen, die ein hohes Risiko für ein Transplantatversagen haben. Wegen der gravierenden Zellarmut des typischen FA-Knochenmarks kann diese Option jedoch in vielen Fällen nicht genutzt werden. Im Zuge der zunehmenden Nachfrage nach Transplantationen erhöht sich das Interesse an dieser Option. Zum jetzigen Zeitpunkt wissen wir jedoch nicht, ob die Übertragung von empfängereigenen und vor einer KMT gewonnenen Stammzellen zur Behandlung einer Transplantatabstoßung sinnvoll ist. Genauso wenig ist bekannt, ob solche autologen Blutstammzellen für eine zukünftige Gentherapie oder als multipotente Stammzellen für eine Stammzelltherapie anderer Organe nützlich sein könnten.

Infektionsgefährdung nach F-KMT

In den meisten Zentren ist eine F-KMT mit einem Krankenhausaufenthalt von mindestens 100 Tagen verbunden. Obwohl Komplikationen auch noch zu einem späteren Zeitpunkt auftreten können, gelten die ersten 100 Tage nach einer F-KMT als besonders kritisch (d. h. Gefahr der Transplantatabstoßung, Entwicklung von GVHD und opportunistischen Infektionen). Während der Vorbereitungs- und der unmittelbar auf die Transplantation folgenden Zeit werden die Patienten in Isolier-Einzelzimmern mit speziellen Luftfilteranlagen betreut. Dies soll die Belastung mit infektiösen Keimen so gering wie möglich halten. Sobald die Spender-Stammzellen angewachsen sind und die Blutproduktion genügend in Gang gekommen ist, können die Patienten ihr Zimmer verlassen, müssen jedoch weiter auf der Station bleiben. Nach der Entlassung, also in der Regel nach 100 Tagen, sollten die Patienten zum Schutz vor Infektionen Menschenansammlungen in geschlossenen Räumen weiterhin vermeiden sowie Mundschutzmasken tragen.

Alternativen zur F-KMT

Die in den letzten Jahren erfolgreiche molekulare Charakterisierung der Mehrzahl der FA-Gene lässt auf eine Verbesserung der zukünftigen therapeutischen Optionen hoffen. Zum Beispiel ermöglicht die genaue Kenntnis von Komplementationsgruppe und krankheitsauslösender Mutation bei einigen Patienten bereits eine bessere Abschätzung des wahrscheinlichen Krankheitsverlaufs (17,18).

Die genaue Kenntnis des jeweils betroffenen Gens bzw. der Mutation ist die Voraussetzung für eine zukünftige Gentherapie und für die Durchführung einer Präimplantationsdiagnostik (PID). Während die Gentherapie die Hoffnungen der Patienten bisher nicht erfüllen konnte, hat sich die PID in einigen Zentren etabliert. Damit können Risiko-Paare gesunde Kinder bekommen. Darüber hinaus ermöglicht die PID die Selektion von Embryonen, die aufgrund ihrer HLA-Merkmale und genetischen Konstitution als Nabelschnurzellspender für ihre erkrankten Geschwister in Frage kommen (21). [Die PID ist jedoch ein extrem komplexes Verfahren mit noch immer sehr niedrigen Erfolgsaussichten.] Trotz ungelösten ethischen [sowie medizinischen und finanziellen] Problemen nimmt die Nachfrage nach PID bei vielen Paaren zu.

Ungelöste Fragen

Trotz eindeutiger Fortschritte und verbesserter Erfolgsaussichten der F-KMT bleiben eine Reihe Fragen, die dringend gelöst werden müssen. Hierzu gehören:

1. Bezogen auf Alter und klinische Situation des Patienten, was ist der optimale Zeitpunkt für die Durchführung einer F-KMT?
2. Wird der Erfolg einer F-KMT durch eine vorherige Androgen-Behandlung erheblich gefährdet?
3. Was ist das optimale Material, aus dem die blutbildenden Stammzellen für eine Transplantation gewonnen werden sollen (Knochenmark, peripheres Blut oder Nabelschnurblut)?

„Es gibt noch immer eine Menge Dinge, von denen wir nichts wissen."
Aus: „Rotarian Magazine", Dezember 1988

4. Was sind die optimalen Vorbehandlungs-Protokolle und die optimalen Strategien zur Vermeidung einer GVHD?
5. Wie beeinflusst eine Mosaik-Konstellation des Transplantat-Empfängers die Wahrscheinlichkeit einer Transplantatabstoßung und die Erfolgsaussichten einer F-KMT?
6. Welche Rolle spielt eine Strahlenvorbehandlung des Patienten bei der Entstehung von chronischer GVHD und der Häufigkeit von späteren Krebserkrankungen?

Danksagung

Die Autoren bedanken sich bei zahlreichen Kollegen, die mit ihren Diskussionen zur Entstehung dieses Artikels beigetragen haben. Hierzu gehören insbesondere Dr. Alfred Gillio (Hacken-

sack University Medical Center, New Jersey), Dr. Farid Boulad (Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York), Dr. Richard Harris (Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, Ohio), Dr. Wolfram Ebell (Charité Berlin), und Dr. Eva Guinan (Children´s Hospital Boston, Massachusetts).

Hinweise zu Veröffentlichungen, die im vorstehenden Text angegeben sind:

1. Hows JM, Chapple M, Marsh JC, Durrant S, Yin JL, Swirsky D, Gordon-Smith EC. Bone marrow transplantation for Fanconi's anaemia: the Hammersmith experience 1977-89. Bone Marrow Transplant. 1989; 4:629-634
2. Di Bartolomea P. Di Girolamo G, Olioso P, Angrill F, Dragani A, Palka G, Guanciali-Franchi P, Ciancarelli M, Papalinetti G, Fioritoni G, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for Fanconi anemia. Bone Marrow Transplant. 1992;10:53-56
3. Kohli-Kumar M, Morris C, DeLaat C, Sambrano J, Masterson M, Mueller R, Shahidi NT, Yanik G, Desantes K, Friedmann DJ, et al. Bone marrow transplantation in Fanconi anemia using matched sibling donors. Blood. 1994;84:2050-2054
4. Gluckman E, Auerbach AD, Horowitz MM, Sobocinski KA, Ash RC, Bortin MM, Butturini A, Camitta BM, Champlin RE, Friedrich W, et al. Bone marrow transplantation for Fanconi anemia. Blood. 1995;86:2856-2862
5. Gluckman E. Bone marrow transplantation in Fanconi's anemia. Stem Cells. 1993;11 Suppl 2:180-183
6. Socie G, Gluckman E, Raynal B, Petit T, Landman J, Devergie A, Brison O. Bone marrow transplantation for Fanconi anemia using low-dose cyclophosphamide/thoracoabdominal irradiation as conditioning regimen: chimerism study by the polymerase chain reaction. Blood. 1993; 82:2249-2256
7. Ayas M, Solh H, Mustafa MM, Al-Mahr M, Al-Fawaz I, Al-Jefri A, Shalaby L, Al-Nasser A, Al-Sedairy R. Bone marrow transplantation from matched siblings in patients with Fanconi anemia utilizing low-dose cyclophosphamide, thoracoabdominal radiation and antithymocyte globulin. Bone Marrow Transplant. 2001;27:139-143
8. Dufour C, Rondelli R, Locatelli F, Miano M, Di Girolamo G, Bacigalupo A, Messina C, Porta F, Balduzzi A, Iorio AP, Buket E, Madon E, Pession A, Dini G, Di Bartolomeo P. Stem cell transplantation from HLA-matched related donor for Fanconi's anaemia: a retrospective review of the multicentric Italian experience on behalf of AIEOP-GITMO. Br J Haematol. 2001;112:796-805

9. MacMillan ML, Auerbach AD, Davies SM, Defor TE, Gillio A, Giller R, Harris R, Cairo M, Dusenbery K, Hirsch B, Ramsay NK, Weisdorf DJ, Wagner JE. Haematopoietic cell transplantation in patients with Fanconi anaemia using alternate donors: results of a total body irradiation dose escalation trial. Br J Haematol. 2000;109:121-129

10. Gluckman E, Devergie A, Schaison G, Bussel A, Berger R, Sohier J, Bernard J. Bone marrow transplantation in Fanconi anaemia. Br J Haematol. 1980;45:557-564

11. Flowers ME, Doney KC, Storb R, Deeg HJ, Sanders JE, Sullivan KM, Bryant E, Witherspoon RP, Appelbaum FR, Buckner CD, et al. Marrow transplantation for Fanconi anemia with or without leukemic transformation: an update of the Seattle experience. Bone Marrow Trasplant. 1992;9:167-173

12. Davies SM, Khan S, Wagner JE, Arthur DC, Auerbach AD, Ramsay NK, Weisdorf DJ, Unrelated donor bone marrow transplantation for Fanconi anemia. Bone Marrow Transplant. 1996;17:42-47

13. Guardiola P. Pasquini R, Dokal I, Ortega JJ, van Weel-Sipman M, Marsh JC, Ball SE, Locatelli F, Vermylen C, Skinner R, Ljungman P, Miniero R, Shaw PJ, Souillet G, Michallet M, Bekassy AN, Krivan G, Di Bartolomeo P, Heilmann C, Zanecsco L, Cahn JY, Arcese W, Bacigalupo A, Gluckman E. Outcome of 69 allogenic stem cell transplantations for Fanconi anemia using HLA-matched unrelated donors: a study on behalf of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Blood. 2000;95:422-429

14. Wagner JE, Auerbach AD, Gandham S, Davies SM, Gillio A, Pasquini R, Smith FO, Matlack M, Harris R. Unrelated donor hematopoietic cell transplantation (UD-HCT) for Fanconi anemia (FA): impact of patients age, pretransplant performance status, prior androgens and fludarabine based conditioning on survival. Blood. 2001;98-814a

15. IBMTR - International Bone Marrow Transplant Registry

16. MacMillan M, Wagner JE. High Probability of Survival after Related and Alternate Donor Hematopoietic Cell Transplantation for Fanconi Anemia using Fludarabine Based Preparative Therapy. Blood 2003;102:465a.

17. Gillio AP, Verlander PC, Batish SD, Giamietro PF, Auerbach AD, Phenotypic consequences of mutations in the Fanconi-anemia FAC gene - an International Fanconi Anemia Registry study. Blood. 1997;90:105-110.

18. Wagner JE, Tolar J, Levran O, Scholl T, Deffenbaugh A, Satagopan J, Ben-Porat L, Mah K, Batish SD, Kutler DI, MacMillan M, Hanenberg H, Auerbach A. Germline mutations in BRCA2: shared genetic susceptibility to breast cancer, early onset leukemia, and Fanconi anemia. Blood. 2004;103:3226-3229.

19. Gianpietro PF, Adler-Brecher B, Verlander PC, Pavlakis SG, Davis JG, Auerbach AD. The need for more accurate and timely diagnosis in Fanconi anemia: a report from the International Fanconi Anemia Registry. Pediatrics 1993; 91: 1116-1120.

20. Wagner JE, MacMillan M, Auerbach AD. Hematopoietic Cell Transplantation for Fanconi Anemia. In: Blume KG, Forman, SJ, Appelbaum FR, eds., Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation. Blackwell Publishing Ltd, Oxford, 2003.

21. Grewal SS, MacMillan ML, Kahn JP, Ramsay NKC, Wagner JE. Successful Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Fanconi Anemia from an Unaffected HLA Genotypically-Identical Sibling Selected Using Preimplantation Genetic Diagnosis. Blood 2003; DOI 10.1182/Blood-2003-02-0587.

22. Kollman C, Howe CW, Anasetti C, Antin JH, Davies SM, Filipovich AH, Hegland J, Kamani N, Kernan NA, King R, Ratanatharathorn V, Weisdorf D, Confer DL. Donor Characteristics as Risk Factors in Recipients after Transplantation of Bone Marrow from Unrelated Donors: The Effect of Donor Age. Blood 2001;98:2043-51.