

Hans-Jochem Kolb

Knochenmark-Transplantation in der Bundesrepublik Deutschland

Bericht der Deutschen Arbeitsgemeinschaft
für Knochenmarktransplantation*)

Die Knochenmarktransplantation hat in den letzten zehn Jahren in der Behandlung schwerer Erkrankungen der Hämoopoese und des Immunsystems erheblich an Bedeutung gewonnen. Weltweit wurden bisher mehr als 6000 Knochenmarktransplantationen durchgeführt; mehr als 150 Arbeitsgruppen berichten regelmäßig ihre Ergebnisse dem internationalen Knochenmarktransplantationsregister (International Bone Marrow Transplant Registry).

Damit steht die Knochenmarktransplantation in der Häufigkeit nach der Nierentransplantation an zweiter Stelle. Auch in der Bundesrepublik Deutschland wird bereits seit mehreren Jahren an fünf Zentren regelmäßig Knochenmark transplantiert (Tabellen 1 und 2). Dieser Bericht der „Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Knochen-

Die Knochenmarktransplantation von einem gesunden Spender bietet bei akuter Leukämie eine bessere, bei chronischer myeloischer Leukämie und schwerer aplastischer Anämie meist die einzige Heilungschance. Das Risiko der Transplantation ist vor allem durch die Immunreaktionen von Wirt und Transplantat gegeneinander sowie die resultierende Immunabwehrschwäche und Infektionsneigung bedingt. Patienten jüngeren Alters mit gewebeverträglichem Spender haben das geringste Risiko. Die Erfolge sind bei frühzeitiger Transplantation am größten, das heißt bei akuten Leukämien in erster Remission, bei chronischer myeloischer Leukämie in chronischer Phase und bei schwerer aplastischer Anämie vor der Verabreichung von zahlreichen Bluttransfusionen.

marktransplantation“ gibt einen Überblick über die bisherigen Ergebnisse der Transplantation von syngenen und allogenen Spendern, das heißt von genetisch identischen, monozygoten Zwillingsgeschwistern und genetisch unterschiedlichen, in den meisten Fällen jedoch HLA-identischen Spendern.

Prinzip der Knochenmarktransplantation

Die Knochenmarktransplantation besteht in der intravenösen Infusion einer Suspension von etwa 500 bis 1000 Milliliter Knochenmarkblut, das durch multiple Aspirationen vom Beckenkamm des Spenders gewonnen wurde. Nach Transfusion siedeln sich die im Transplantat enthaltenen hämopoetischen Stammzellen in den Knochenmarkräumen des Patienten an und ersetzen durch Proliferation und Differenzierung die Hämoopoese und das Immunsystem des Empfängers. Voraussetzung für das Angehen des Transplantates ist, daß „Raum“ für die übertragenen Stammzellen vorhanden ist und das Immunsystem des Empfängers das Transplantat nicht als fremd erkennt und abstößt. Der Chimärismus, das heißt die Funktion der fremden Hämoopoese, kann zum Beispiel mit Hilfe des Nachweises der Spenderblutgruppe oder teilungsfähiger Knochenmark- und Blutzellen mit dem Spenderkaryotyp im Empfänger belegt werden.

Mit dem Knochenmark werden immunkompetente Zellen auf den Empfänger übertragen, die ihrerseits den Empfänger als fremd er-

*) Für die Transplantationszentren:
Essen: Innere Klinik und Poliklinik (Tumorforschung), Westdeutsches Tumorzentrum und Institut für Immungenetik, Universitätsklinikum Essen
Kiel: Medizinische Klinik II und Kinderklinik, Universität Kiel
München: Medizinische Klinik III, Klinikum Großhadern sowie Kinderpoliklinik und Kinderklinik, Universität München
Tübingen: Medizinische Klinik II und Kinderklinik, Universität Tübingen
Ulm: Zentrum für Innere Medizin, Abteilung III, und Kinderklinik, Abteilung II, Universität Ulm; DRK-Blutspendezentrale

kennen und ihn immunologisch mit einer „Graft-versus-Host“-Reaktion (Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion) angreifen können. Die besonderen Probleme der Knochenmarktransplantation bestehen in der immunologischen Auseinandersetzung zwischen Transplantat und Empfänger und deren Folgen, nämlich einer Immunschwäche gegen Drittantigene, wie die von Infektionserregern, und damit einer besonderen Infektanfälligkeit. Die Verfügbarkeit eines gewebeverträglichen Spenders, im Idealfall eines eineiigen Zwillingsgeschwisters, ist für die Verhütung dieser Komplikationen wesentlich. In der Regel beschränkt man sich auf die Identität der HLA-Antigene, die in 25 Prozent der Geschwister vorliegt. Trotz HLA-Identität kann es jedoch sowohl zur Abstoßung des Transplantates als auch zu schweren, lebensbedrohlichen Graft-versus-Host-Reaktionen (GVHR) kommen. Zur Prophylaxe dieser Komplikationen ist daher eine immunsuppressive Behandlung notwendig, deren Intensität das bei anderen Transplantationen übliche Maß übersteigt. Die Knochenmarktransplantation ermöglicht andererseits eine intensive Chemotherapie und Strahlentherapie ohne Rücksicht auf das Überleben hämopoetischer Stammzellen des Empfängers. Daher gilt die Behandlung akuter Leukämien als eine klassische Indikation zur Knochenmarktransplantation.

Indikationen für eine Knochenmarktransplantation

Schwere angeborene Immundefekte, die das T-Zell- und B-Zell-System betreffen, sind seltene Krankheiten, die durch Knochenmarktransplantation geheilt werden können. Eine immunsuppressive Behandlung ist in der Regel nicht erforderlich, da das defekte Immunsystem nicht in der Lage ist, das Transplantat abzustößen. Die GVH-Reaktion scheint aus mehreren Gründen milder zu verlaufen. Auch die Knochenmarktransplan-

tation von einem Elternteil scheint möglich; die Ulmer Kinderklinik verfügt diesbezüglich über die größten Erfahrungen in Deutschland (Tabelle 2). Bei solchen inkompatiblen Transplantationen scheint die Entfernung von im-

sion unbestrahlter Spenderleukozyten nach Transplantation (5). Vorteilhaft ist die frühzeitige Transplantation, bevor der Patient durch zahlreiche Transfusionen gegen fremde Histokompatibilitätsantigene immunisiert ist (5).

Tabelle 1: Übersicht über allogene und syngene Transplantationen (Jahre und Zentren*)

Jahr	Essen	Kiel	München	Tübingen	Ulm	Gesamt
1972	–	–	–	–	1	1
1973	–	–	–	–	–	–
1974	–	–	–	–	1	1
1975	1	–	3	–	3	7
1976	1	–	4	1	2	8
1977	3	–	4	3	1	11
1978	1	–	4	1	6	12
1979	4	–	11	4	2	21
1980	6	–	9	6	4	25
1981	8	–	3	11	5	27
1982	18	–	12	14	29	73
1983	25	6	16	16	20	83
1984	26	14	24	16	36	116
1985	10	7	7	7	10	
Gesamt	103	27	97	79	120	426

*) Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmarktransplantation – Stand 30. April 1985

munkompetenten T-Lymphozyten mittels Lektinbehandlung, Rosettenbildung mit Hammelerythrozyten und Differentialzentrifugation vorteilhaft zu sein (1)**). Wesentlich häufiger sind schwere, aplastische Anämien (Panmyelopathien) und Leukämien, bei denen eine Knochenmarktransplantation oft die einzige Heilungschance bietet (Tabelle 3). Bei der aplastischen Anämie ist das blutbildende Mark weitgehend verschwunden, während das Immunsystem noch funktionsfähig bleibt. Eine immunsuppressive Vorbehandlung mit Cyclophosphamid allein (2) oder in Kombination mit einer Bestrahlung der Lymphknoten („total nodal irradiation“) (3) oder niedrig dosierter Ganzkörperbestrahlung (4) ist für das Angehen des Transplantates erforderlich.

Eine andere Möglichkeit, die Abstoßung des Transplantates zu verhindern, besteht in der Transfu-

Die Transplantation von anderen Spendern als HLA-identischen Geschwistern war bisher nur in Ausnahmefällen erfolgreich (6).

Die häufigste Indikation zur Knochenmarktransplantation von einem HLA-identischen Geschwister ist die Behandlung von Leukämien. Bei der Ausschaltung der Leukämie kommt neben der Reaktion des Transplantates gegen restliche Leukämiezellen der radikalen Vorbehandlung des Patienten mit hochdosierter Chemotherapie und Ganzkörperbestrahlung große Bedeutung zu (7). Die Ganzkörperbestrahlung ist so dosiert (8 bis 13 Gy), daß eine Erholung der Hämopoese ohne Transplantat unwahrscheinlich ist. Sie wurde in den ersten Jahren als Einzeldosis von 9 bis 10 Gy gegeben und wird

**) Die in Klammern stehenden Ziffern beziehen sich auf das Literaturverzeichnis des Sonderdrucks.

jetzt zunehmend als fraktionierte Bestrahlung verabreicht. Die Chemotherapie besteht meistens aus Cyclophosphamid allein oder in Kombination mit anderen Zytostatika wie Cytosin-Arabinosid, Bischloräthylnitrosourea (BCNU), VP-16 und andere (8).

Zu Beginn wurden fast ausschließlich Patienten in fortgeschrittenen Stadien akuter Leukämie transplantiert, bei denen andere Behandlungsmaßnahmen erschöpft waren. Mit zunehmender Erfahrung werden auch Patienten in früheren Stadien ihrer Leukämie transplantiert (8, 9, 10). Bei Patienten im Alter unter 40 bis 45 Jahren, die ein HLA-identisches Geschwister als Spender haben, ist nach heutiger Auffassung die Knochenmarktransplantation im früheren Stadium indiziert. Hierzu zählt die akute myeloische Leukämie in erster Remission und die chronisch myeloische Leukämie in chronischer Phase bei Kindern und Erwachsenen. Die Transplantation in erster Remission ist bei akuter lymphoblastischer und akuter undifferenzierter Leukämie indiziert, wenn folgende Faktoren eines erhöhten Rezidivrisikos vorliegen: Leukozytenwerte über 30 000/ μ L. Erreichen der Remission erst nach mehreren Chemotherapiezyklen, wie zum Beispiel nach Phase II des BMFT-ALL/AUL-Studienprotokolls (11), in der Immunzytologie B-Zell-Typ oder Fehlen lymphatischer Marker, Philadelphia-Chromosom oder Hypodiploidie.

Bei Patienten mit aplastischer Anämie oder Leukämie wird regelmäßig eine Prophylaxe der GVH-Krankheit vorgenommen. Diese besteht entweder in der Behandlung des Patienten mit Methotrexat oder Cyclosporin A nach der Transplantation und/oder in der Entfernung von T-Lymphozyten aus dem Transplantat vor der Transfusion (12). Hierzu finden absorbiertes Antilymphozytenglobulin vom Kaninchen (12) und monoklonale Antikörper von der Ratte (Campath 1) (13, 14) und Maus Anwendung.

Tabelle 2: Übersicht über allogene und syngene Transplantationen (Diagnose und Zentren*)

Diagnose	Essen	Kiel	München	Tübingen	Ulm	Gesamt
Aplastische Anämie	17	3	22	16	38	96
Akute Leukämie:						
AML 1. Remission	24	3	8	14	18	67
2. Remission	3	1	4	9	4	21
≥ 3. Remission/ Rezidiv	17	3	9	3	4	36
ALL/ AUL 1. Remission	4	1	5	1	10	21
2. Remission	5	3	10	9	7	34
≥ 3. Remission/ Rezidiv	2	6	25	11	8	52
Chronische myeloische Leukämie:						
chronische Phase	23	2	4	12	9	50
akzelerierte Phase	5	3	4	2	1	15
akute Phase	3	—	1	—	1	5
Immundefekte	—	—	1	—	18	19
Andere Indikationen**)	—	2	4	2	2	10

*) Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmarktransplantation Stand 30. April 1985

**) Thalassämie 1; Osteopetrose 1; Neuroblastom 2; paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie 1; myeloproliferatives Syndrom 1; Non-Hodgkin-Lymphom 2; promegakaryozytäre Myelose 1, myelodysplastisches Syndrom 1.

Tabelle 3: Indikationen für allogene/syngene Knochenmarktransplantationen

- ▶ Schwere aplastische Anämie:
Neutrophile Granulozyten unter 500/ μ L
Thrombozyten unter 20 000/ μ L
Retikulozyten unter ein Prozent, korrigiert nach Hämatokrit
Knochenmark stark hypozellulär oder mäßig hypozellulär mit hohem Anteil nichtmyeloischer Zellen
- ▶ Akute Myeloische Leukämie (AML):
Erwachsene und Kinder ab der ersten Remission
- ▶ Chronische myeloische Leukämie (CML):
Erwachsene und Kinder ab chronischer Phase mit Behandlungsbedürftigkeit
- ▶ Akute lymphoblastische und undifferenzierte Leukämie (ALL/AUL):
Erwachsene mit hohem Rezidivrisiko ab der ersten Remission
Erwachsene ohne Risikofaktoren und Kinder ab erstem Rezidiv
- ▶ Schwerer kombinierter Immundefekt und andere angeborene Immunkrankheiten mit schlechter Prognose

Die Behandlungsschemata der einzelnen deutschen Zentren differieren etwas in Vor- und Nachbehandlung, weichen jedoch nicht grundsätzlich voneinander ab, so daß eine gemeinsame Darstellung der Ergebnisse möglich ist. Die Auswertung beschränkt sich auf die Knochenmarktransplantation von HLA-identischen Geschwistern, da die Zahl der Transplantationen von monozygoten Zwillingen zu klein und das Ausmaß der Inkompatibilitäten bei Knochenmarktransplantation von anderen Spendern als HLA-identischen Geschwistern zu unterschiedlich ist.

Aus denselben Gründen wurden lediglich die Ergebnisse bei den häufigeren Krankheiten wie aplastischer Anämie, akuter und chronischer Leukämie ausgewertet.

Die autologe Knochenmarktransplantation besteht in der Reinfusion des eigenen in Remission entnommenen Knochenmarks nach einer intensiven Chemotherapie und Ganzkörperbestrahlung (15). Sie bietet besondere Probleme der Kryokonservierung, der Schädigung hämopoetischer Stammzellen durch vorausgegangene Chemotherapie sowie der Entfernung restlicher Leukämiezellen aus dem Knochenmark und soll hier unberücksichtigt bleiben.

Ergebnisse der Knochenmarktransplantation von HLA-identischen Geschwistern

Aplastische Anämie

Von 1972 bis April 1985 wurden in den fünf Zentren insgesamt 86 Patienten mit schwerer aplastischer Anämie HLA-identisch transplantiert. Die Wahrscheinlichkeit, nach der Transplantation mehr als drei Jahre zu überleben, beträgt 49,6 Prozent. Die Krankheit ist bei nahezu allen Patienten geheilt oder erheblich gebessert; die längste Beobachtungszeit beträgt mehr als zehn Jahre. Während dieses Zeitraumes haben sich die Ergebnisse

deutlich gebessert (Abbildung 1). Aus der Anfangszeit von 1972 bis 1978 überlebten nur drei von 19 Patienten, aus der Zeit von 1979 bis 1981 bereits sieben von 17 Patienten. Die Wahrscheinlichkeit der seither transplantierten Patienten, länger als drei Jahre zu überleben,

sache (7/19 Patienten); sie konnte in jüngerer Zeit fast vollständig vermieden werden (1/67 Patienten).

Andere Ursachen für Mißerfolge waren vor allem GVH-Krankheit (9/86 Patienten) und Infektionen (11/86 Patienten).

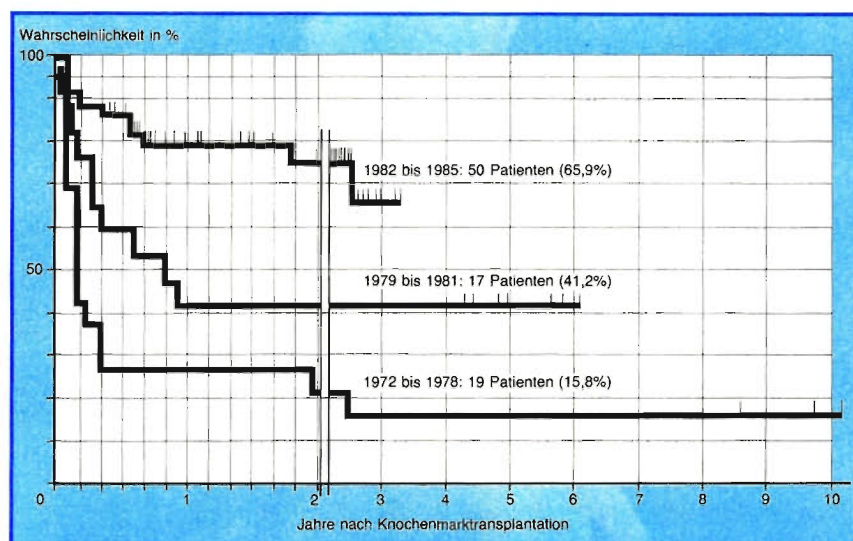


Abbildung 1: Überleben von Patienten mit schwerer, aplastischer Anämie nach HLA-identischer Knochenmarktransplantation (KMT) – Stand 30. April 1985

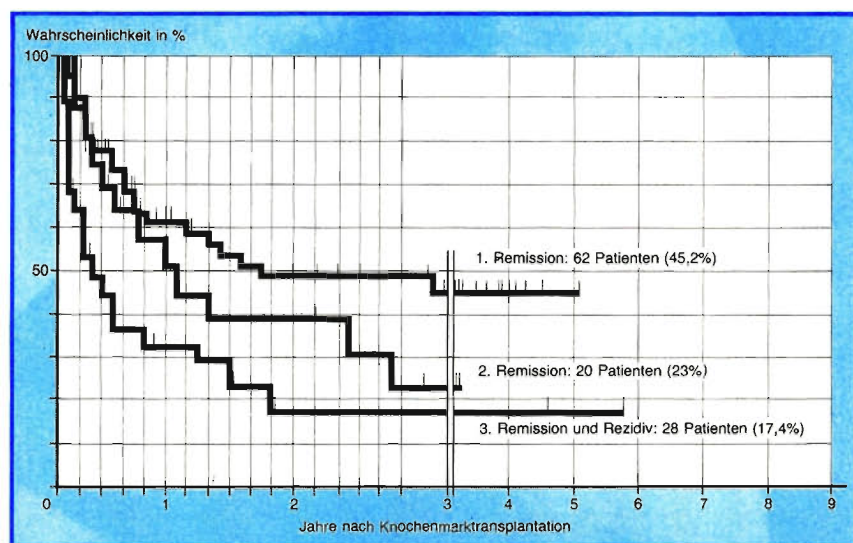


Abbildung 2: Überleben von Patienten mit AML nach HLA-identischer Knochenmarktransplantation (KMT) – Stand 30. April 1985

beträgt 65,9 Prozent, jedoch wurde erst die Hälfte der Patienten länger als 12 Monate beobachtet. Verluste waren vorwiegend in den ersten Monaten zu beklagen. Die Abstoßung des Transplantates war in der ersten Periode die Haupttodesur-

Akute myeloische Leukämie

Eine HLA-identische Knochenmarktransplantation wegen akuter myeloischer Leukämie wurde bei 110 Patienten durchgeführt (Abbildung 2); 62 Patienten waren in er-

ster Remission, 20 Patienten in zweiter Remission und 28 Patienten in einer späteren Remission oder im Rezidiv. Die Überlebenschance ist am besten (45,2 Prozent nach drei Jahren) nach Transplantation in erster Remission. Nach drei Jahren sind die Ergebnisse der Transplantation in zweiter Remission (23 Prozent nicht wesentlich besser als die der Transplantation in späteren Stadien (17,4 Prozent). Allerdings sind in der letzten Gruppe auch im frühen Rezidiv transplantierte Patienten eingeschlossen. Nach Transplantation in erster Remission waren vor allem interstitielle Pneumonien (16 Prozent), GVH-Krankheit (10 Prozent) und Infektionen (10 Prozent) Ursache für Todesfälle; Rezidive waren selten. In zweiter Remission überwogen Rezidive (35 Prozent als Todesursache, in späteren Stadien Infektionen (25 Prozent), interstitielle Pneumonien (18 Prozent) und Rezidive (18 Prozent).

Akute lymphoblastische und akute undifferenzierte Leukämien

Die Mehrzahl der Patienten (43) mit akuter lymphoblastischer Leukämie wurde im fortgeschrittenen Stadium, das heißt im Rezidiv und in der dritten oder folgenden Remission transplantiert (Abbildung 3). 31 Patienten befanden sich in zweiter und nur 20 Patienten in erster Remission. In erster Remission wurden fast ausschließlich Erwachsene, die meisten von ihnen mit besonderen Risikofaktoren, transplantiert. Die besten Ergebnisse wurden mit Knochenmarktransplantation in zweiter Remission erzielt (44,5 Prozent); aber auch in fortgeschrittenen Stadien zeigte die Knochenmarktransplantation Erfolge (19,5 Prozent), wobei zwei Patienten bereits mehr als sieben Jahre rezidivfrei überleben. Die Resultate der Transplantation in erster Remission sind mit 32,4 Prozent nach zwei Jahren sicher verbesserungswürdig, durch die Selektion pro-

gnostisch besonders ungünstiger Fälle jedoch verständlich. Rezidive waren die häufigste Todesursache (33 Prozent) in fortgeschrittenen Fällen, gefolgt von interstitiellen Pneumonien (19 Prozent) und Infektionen (14 Prozent). Bei Transplantationen in erster Remis-

Chronische, myeloische Leukämie

Im Vergleich zu den langjährigen Erfahrungen mit Knochenmarktransplantation bei akuten Leukämien sind die bei chronischer myeloischer Leukämie noch kurz

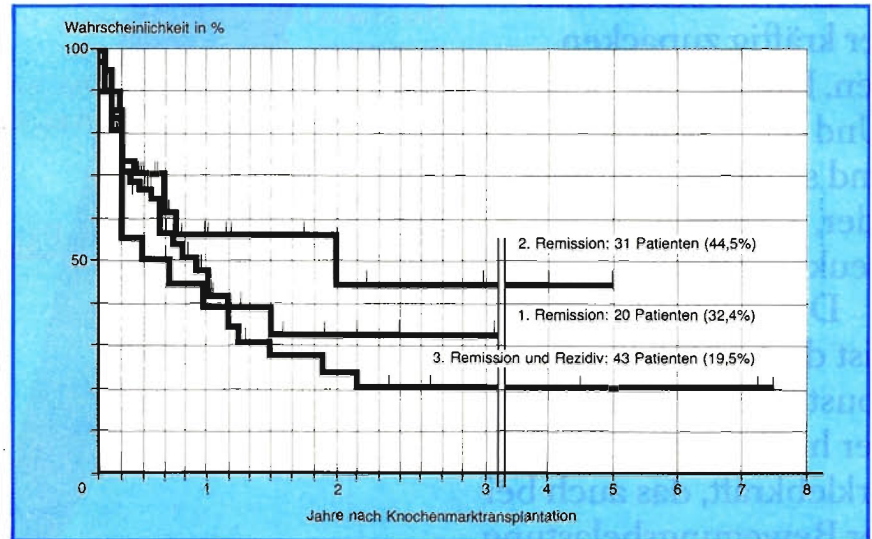


Abbildung 3: Überleben von Patienten mit ALL/AUL nach HLA-identischer Knochenmarktransplantation (KMT) – Stand 30. April 1985

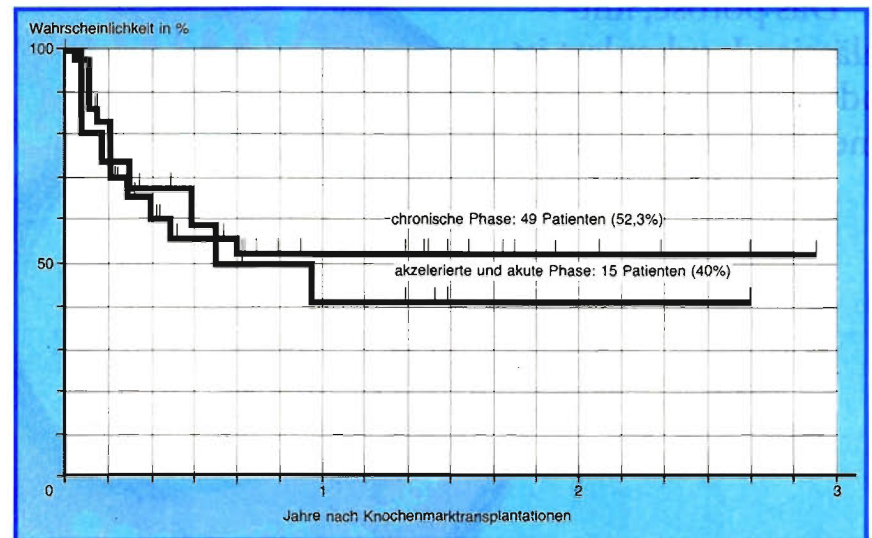


Abbildung 4: Überleben von Patienten mit CML nach HLA-identischer Knochenmarktransplantation (KMT) – Stand 30. April 1985

sion waren interstitielle Pneumonien (30 Prozent) GVH-Krankheit (15 Prozent) und Infektionen (15 Prozent) Ursache für einen tödlichen Ausgang, während in zweiter Remission auch Rezidive (10 Prozent) eine Rolle spielten.

(Abbildung 4). Die längste Beobachtungszeit beträgt knapp drei Jahre. Bisher ist die Knochenmarktransplantation jedoch die einzige Behandlungsmethode, die über so lange Zeit ein Verschwinden des Philadelphia-Chromosom tra-

gender Zellen bewirken kann und somit eine echte Remission erzielt. Die Überlebenswahrscheinlichkeit nach zwei Jahren in chronischer Phase transplantierte Patienten beträgt 52,3 Prozent und 40 Prozent für in akzelerierter (11 Patienten) und akuter Phase (4 Patienten) transplantierte Erkrankte. Mißerfolge waren in beiden Gruppen vor allem durch GVH-Krankheit (20 Prozent) und interstitielle Pneumonien (12 Prozent bzw. 20 Prozent) bedingt. Rezidive waren selten.

Diskussion der Ergebnisse und Schlußfolgerung

Die Knochenmarktransplantation hat sich im letzten Jahrzehnt auch in der Bundesrepublik Deutschland von einem therapeutischen Versuch in anderweitig aussichtslosen Fällen zu einer an mehreren Zentren regelmäßig durchgeführten Behandlungsmethode mit anerkannter Indikation entwickelt. Die Zahl der Transplantationen hat von sieben im Jahr 1975 auf mehr als 100 im Jahr 1984 beständig zugenommen. Zahlreiche medizinische und organisatorische Probleme baulicher und personeller Art mußten gelöst werden, um eine angemessene Versorgung der Patienten zu gewährleisten. Inzwischen werden Knochenmarktransplantationen regelmäßig in Spezialeinheiten von eingespielten Teams von Ärzten und Pflegepersonal in Essen, Kiel, München, Tübingen und Ulm durchgeführt. Die Verbesserung der Ergebnisse ist bei Patienten mit *aplastischer Anämie* ersichtlich (Abbildung 1). Mehrere Gründe können dafür angeführt werden:

► Die besseren Methoden zur Verhütung der Abstoßung als wissenschaftlicher Fortschritt (3, 4, 5), die Knochenmarktransplantation zu einem früheren Zeitpunkt, bevor die Patienten durch zahlreiche Transfusionen immunisiert sind (5), und schließlich auch die größere Erfahrung der Transplantationsgruppen.

Eine andere Möglichkeit der Behandlung schwerer aplastischer Anämien – Kriterien siehe Tabelle 3 – ist die immunsuppressive Therapie mit Antithyozytenglobulin und anderem. Dennoch bietet die Knochenmarktransplantation die beste Möglichkeit einer Heilung dieser meist innerhalb weniger Monate tödlich verlaufenden Krankheit (16). Voraussetzungen sind Alter des Patienten unter 45 Jahren und Verfügbarkeit eines HLA-identischen Geschwister als Spender.

Die gleichen Voraussetzungen sollten für die Knochenmarktransplantation bei *Leukämien* gegeben sein. Zu Beginn wurden Knochenmarktransplantationen nur bei fortgeschrittenen Fällen akuter Leukämie, im Rezidiv und der dritten oder folgenden Remission durchgeführt (Abbildungen 2 und 3). Selbst in diesen fortgeschrittenen Stadien überleben einige Patienten ohne Rezidiv langfristig nach Knochenmarktransplantation, worin sich die Überlegenheit der Transplantation gegenüber der Chemotherapie am deutlichsten zeigt. Die Langzeitergebnisse bei *akuter myeloischer Leukämie* in zweiter Remission sind nicht wesentlich besser als die in dritter Remission und im Rezidiv. In der Rezidivgruppe sind mehrere Patienten mit beginnendem Rezidiv eingeschlossen, bei denen ein refraktäres Stadium auf Chemotherapie noch nicht angenommen werden kann. Applebaum et al. (17) zeigten, daß die Knochenmarktransplantation im ersten Rezidiv vergleichbare Langzeitergebnisse wie in der darauf folgenden Remission erbringt. Die hier berichteten Ergebnisse sind denen der Seattle-Gruppe (18, 19, 20) vergleichbar. Günstigere Ergebnisse der Knochenmarktransplantation in zweiter Remission wurden von Santos et al. (21) und von O'Reilly et al. (22) mitgeteilt, wobei von Santos die Bestrahlung durch Busulfan ersetzt wurde und O'Reilly eine höhere Strahlendosis verwandte. Allerdings sind deren Ergebnisse der Transplantation in

erster Remission insgesamt nicht besser, so daß eine Änderung der Vorbehandlung nicht allgemein empfohlen werden kann.

Die Transplantationsergebnisse bei *akuter lymphoblastischer und akuter undifferenzierter Leukämie* in zweiter Remission sind besser als die in späteren Stadien (Abbildung 3). Die Mehrzahl dieser Patienten sind Kinder mit Rezidiven während der Chemotherapie. Fünf Patienten überleben bereits mehr als vier Jahre ohne weitere Chemotherapie. Johnson et al. (22) verglichen die Knochenmarktransplantation mit intensiver Chemotherapie zur Behandlung rezidivierter akuter lymphoblastischer Leukämie im Kindesalter. Die Transplantation war der Chemotherapie eindeutig überlegen. Anders setzt sich die Gruppe der Patienten zusammen, die in erster Remission transplantiert wurde. Sie besteht fast ausschließlich aus erwachsenen Patienten mit zusätzlichen Risikofaktoren, deren Prognose auf langfristige Remission unter Chemotherapie weniger als 20 Prozent beträgt (11). In dieser Gruppe sind auch die Transplantationsergebnisse mit 32,4 Prozent vergleichsweise schlecht (Abbildung 3). Ähnliche Ergebnisse wurden von der Seattle-Gruppe (24) und der International Bone Marrow Transplant Registry (25) berichtet. Von Prentice et al. (26) wird die Bestrahlung mit höherer Dosisleistung zur Verhinderung von Rezidiven favorisiert. In unserer Erfahrung waren eher GVH-Krankheit und interstitielle Pneumonie als Rezidive Ursachen für Mißerfolge.

Bei *chronischer myeloischer Leukämie* sind die Beobachtungszeiten noch zu kurz, um über langfristige Ergebnisse der Knochenmarktransplantation Auskunft zu geben. Dennoch ist die Knochenmarktransplantation bisher die einzige Behandlungsmethode, die den leukämischen Zellklon mit dem Philadelphia-Chromosom über Jahre hinweg ausschalten kann und somit die Chance einer

Heilung bietet. Nach unseren Ergebnissen erscheint auch die Knochenmarktransplantation in akzelerierter Phase diskutabel (Abbildung 4). Allerdings muß nach Erfahrungen anderer mit einer hohen Rezidivrate gerechnet werden (27, 28, 29), wofür unsere Beobachtungszeit noch zu kurz erscheint.

Die hier berichteten Ergebnisse der deutschen Transplantationsgruppen sind denen großer amerikanischer Zentren vergleichbar. Auch hier hat die Knochenmarktransplantation bei Leukämien Erfolge erzielt, wie sie mit Chemotherapie allein bisher nicht berichtet wurden. Zum direkten Vergleich der Knochenmarktransplantation mit der Chemotherapie sind prospektive Studien zur Remissionserhaltung bei akuter undifferenzierter und lymphoblastischer Leukämie im Erwachsenenalter und bei akuter myeloischer Leukämie im Erwachsenen- und Kindesalter geplant. Nach den bisherigen Ergebnissen ist die allogene Knochenmarktransplantation bei akuter myeloischer Leukämie im Kindes- und Erwachsenenalter, bei akuter undifferenzierter und akuter lymphoblastischer Leukämie mit hohem Rezidivrisiko im Erwachsenenalter in erster Remission und bei chronischer myeloischer Leukämie in chronischer Phase indiziert, wenn der Patient nicht älter als 40 bis 45 Jahre ist und ein HLA-identisches Geschwister als Spender hat (Tabelle 3). Auch bei rezidivierten Leukämien ist die Knochenmarktransplantation indiziert und der Chemotherapie überlegen.

Bei schwerer aplastischer Anämie ist die Knochenmarktransplantation von HLA-identischen Geschwistern die Behandlungsmethode erster Wahl. Dennoch ist die Knochenmarktransplantation heute noch mit erheblichen Risiken behaftet, die sich aus der immunologischen Auseinandersetzung zwischen Transplantat und Patient ergeben. Ihre Erkennung und Behandlung erfordert besondere Er-

fahrung. Daher müssen Methoden zur Verhütung der immunologischen Komplikationen, vor allem GVH-Reaktion und Transplantatabstoßung, weiterentwickelt werden, um auch Patienten ohne HLA-identisches Geschwister die Möglichkeit einer Knochenmarktransplantation bieten zu können. Die Transplantation von anderen Spendern als HLA-identischen Geschwistern kann unter bestimmten Voraussetzungen erfolgreich sein, sie ist in einigen Zentren in Erprobung.

Literatur im Sonderdruck, zu beziehen über:

Professor Dr. med.
Hans-Jochem Kolb
Sekretär der Deutschen
Arbeitsgemeinschaft für
Knochenmarktransplantation
Medizinische Klinik III
im Klinikum Großhadern
der Universität München
Marchioninistraße 15
8000 München 70

FÜR SIE GELESEN

**Klinik der
Cytomegalie-Infektionen
des Erwachsenen**

Die Erkrankung hat nach Herzoperationen als „Postperfusionssyndrom“, in der Onkologie bei verminderter Infektabwehr, bei Organtransplantationen und als nosokomiale Infektion bei AIDS-Erkrankten eine zunehmende Bedeutung erhalten.

Von 1972 bis 1984 wurden 73 Patienten mit einer akuten Cytomegalie beobachtet. Das Erkrankungsalter lag überwiegend zwischen 15 und 39 Jahren. Als Prodromi traten uncharakteristische Beschwerden wie bei jedem Virusinfekt auf. Bei annähernd der Hälfte aller Patienten bestand eine Hepatitis, darunter eine zentral nekrotisierende und zwei granulomatöse Hepatitiden.

Achtzehn Patienten zeigten eine Myokarditis mit meist leichter, flüchtiger Erhöhung der Enzymaktivitäten. Die Polyradikulitis Guillain-Barré trat bei sechs Patienten auf. Aufsteigende motorische Lähmungen machten bei fünf Patienten eine Intubation erforderlich. Bei vier Patienten fanden sich broncho-pneumonische Infiltrationen, nach dem Verlauf der Laborparameter und bei fehlendem Bakteriennachweis wahrscheinlich durch das Cytomegalievirus. Bei

akuten Cytomegalie-Infektionen entstehen sehr charakteristische Blutbildveränderungen mit Leukopenien unter 4000/ μ l, Thrombozytopenien unter 100 000/ μ l (dreimal unter 10 000/ μ l). In 62 Prozent der Fälle fand sich eine Lympho-Monozytose.

Bei Patienten mit verminderter Immunabwehr kann eine Temperaturerhöhung über 39° C oft das einzige Krankheitssymptom sein. Die Therapie der akuten Cytomegalie-Infektion bietet spezielle Probleme. Mit Aciclovir kann eine Infektion oder ihre Reaktivierung nicht sicher verhindert werden. Auch die antiviral wirkenden Nucleoside Floxuridin und Cytarabin gewährleisten keinen dauerhaften Therapieerfolg.

Das Cytomegalievirus ist im Vergleich zu anderen Viren auch erheblich resistenter gegen Interferon. Es besteht aber die Hoffnung, vor allem bei Knochenmarktransplantationen, zuvor cytomegalienegative Empfänger durch eine Prophylaxe mit Cytomegalie-Immunglobulinen zu schützen oder damit wenigstens einen blanderen Krankheitsverlauf zu erreichen. cas

Heni, N., et al., Klinik der Zytomegalie-Infektion des Erwachsenen, DMW 111 (1986) 13, 499-503.

Priv.-Doz. Dr. N. Heni, Kreiskrankenhaus, Riedlinger Straße 84, 7950 Biberach 1.