

# Neue Paradigmen in der humanen Stammzelltransplantationsmedizin

Alois Gratwohl

Stammzelltransplantationsteam der Universitätsspitaler beider Basel



## Quintessenz

- Stammzellen gelten als Hoffnungsträger für zukünftigen Organ- und Funktionsersatz.
- Die Transplantation hämatopoetischer Stammzellen (Stammzelltransplantation) gibt den «proof of principle», dass grundsätzlich Stammzellen ein Organ ersetzen können.
- Die Stammzelltransplantation ist heute eine etablierte Therapieform bei schweren angeborenen oder erworbenen Erkrankungen des Knochenmarks und bei chemo-, radio- oder immunosensitiven malignen Erkrankungen.
- Unterschiedliche Spender (autolog, allogene, verwandt, unverwandt) und unterschiedliche Produkte (Knochenmark, peripheres Blut, Nabelschnurblut) mit ihren spezifischen Vor- und Nachteilen stehen zur Verfügung.
- Die Frage ist nicht mehr Stammzelltransplantation *Ja* oder *Nein*, sondern ob, wann und mit welchem Verfahren.
- Der Entscheid für eine Stammzelltransplantation stützt sich auf Art und Risikoprofil der Krankheit, Nutzen und Risiken der HSZT, Nutzen und Risiken einer Nicht-Transplantationstrategie, Verfügbarkeit von Stammzellen, Präferenz des Patienten und Kostenüberlegungen.
- Die Stammzelltransplantation sollte ab Diagnose in den Behandlungsplan integriert werden. Eine kontinuierliche Risikobeurteilung ist Voraussetzung für die Bestimmung des optimalen Zeitpunktes.
- Eine enge Zusammenarbeit zwischen Hausarzt, Spezialist, zuweisendem Zentrum und Stammzelltransplantationsteam ist Voraussetzung für den Erfolg.

## Summary


### Haematopoietic stem cell transplantation (HSCT): a paradigm shift

- *Stem cells are under intensive investigation today as a tool for organ repair.*
- *HSCT provides the proof of principle and is an established therapy for severe congenital or acquired disorders of the haematopoietic system and for chemo-, radio- or immuno-sensitive malignancies.*
- *Different donor types (autologous, allogeneic related, allogeneic unrelated) and different stem cell sources (bone marrow, peripheral blood, cord blood) are in use. They have specific advantages and disadvantages.*
- *The indication for HSCT is no longer “yes or no” but, if there is an indication, “when, which product, and how?”.*
- *Decisions to proceed are based on the risk profile of the disease, the risks and benefits inherent in the transplant, the risks and benefits of non-transplant strategies, the availability of appropriate stem cells, the patient’s preferences, and cost considerations.*

## Einleitung

*Stammzellen* werden oft als die Therapieform des 21. Jahrhunderts bezeichnet. Spektakuläre Erfolge, die, wie beispielsweise «Dolly», bis vor ihrer Realisierung selbst von Experten als unmöglich bezeichnet wurden, haben das Interesse des Laienpublikums an der Stammzellforschung geweckt und Hoffnung auf therapeutische Möglichkeiten genährt [1, 2]. Diese Hoffnung wurde unterstützt durch die Berichte über die Generierung humaner embryonaler Stammzelllinien *in vitro*. Sie wurde verbunden mit der Idee, schwere bisher unheilbare chronische Krankheiten, wie Diabetes, Alzheimer, Parkinson und viele andere mehr bald heilen zu können. Wie bei jedem wissenschaftlichen Durchbruch sind parallel dazu Ängste und Sorgen entstanden: ethische Fragen über Grenzen und Möglichkeiten medizinischer Technik, philosophische und rechtliche Fragen über den Beginn des Lebens und soziologische Fragen über die Auswirkungen moderner Medizintechniken in einer alternden Gesellschaft. Trotz dieser Sorgen und Bedenken hat die Schweiz in überzeugender Art Ja gesagt zur Stammzellforschung. Die Hoffnung auf therapeutische Möglichkeiten wird als bedeutend eingeschätzt. Forschungsprojekte auf vielen Ebenen sind unterwegs oder in Vorbereitung. Eine Aussage über deren Resultate und Auswirkungen wird erst in Jahren bis Jahrzehnten möglich sein. Es ist deshalb sinnvoll, eine heute etablierte Art der Stammzelltherapie näher zu betrachten: die Transplantation hämatopoetischer Stammzellen (Stammzelltransplantation). Sie steht modellartig für die Stammzelltherapie der Zukunft.

## Was sind Stammzellen?

Die Faszination der Stammzellen beruht in ihrer Fähigkeit, sich praktisch unbegrenzt teilen und mehren und gleichzeitig differenzieren zu können (siehe Webseite: [www.stemcells.nih.gov/info/basics](http://www.stemcells.nih.gov/info/basics)). Nicht alle Stammzellen sind gleich, und nicht alle Prozesse folgen dem gleichen Ablauf. Dies ist illustriert in Abbildung 1 . Eine Stammzelle kann sich in zwei identische gleichwertige

- Continuous assessment from the moment of diagnosis onwards is essential in determining the appropriate timing.
- Close coordination between family physician, specialist, referring centre and transplant team is the precondition for a successful outcome.

Zellen teilen. Dies kann bei der ersten Zellteilung des befruchteten Eis geschehen und zu eineiigen Zwillingen führen. Eine Stammzelle kann sich in eine identische Stammzelle und in eine kommitierte, differenziertere Zelle teilen. Dieser Ablauf wird bei der Proliferation hämatopoetischer Stammzellen beobachtet. Eine Stammzelle kann sich auch teilen in zwei gleichwertige, aber weiter differenziertere Zellen.

Nach ihrem Potential unterscheiden wir *totipotent*, *pluripotent* und *multipotent* Stammzellen. *Totipotent* Stammzellen können ein ganzes Individuum, *pluripotent* Stammzellen sämtliche Organe und *multipotent* Stammzellen ein einzelnes Organ oder Teile davon bilden. Als embryonale Stammzellen bezeichnen wir Zellen, die aus dem befruchteten Ei, aus überzähligen durch In-vitro-Fertilisation befruchteten Eizellen, aus dem inneren Zellhaufen eines Blastozysten oder aus Gonaden eines Embryos stammen. *Adulte* Stammzellen stammen aus Geweben oder Organen. Es ist hier wichtig festzuhalten, dass dies nur für die Ontogenese gilt. In der klinischen Anwendung ist die Umsetzung dieser Stammzellfunktionen mit

Ausnahme der Stammzelltransplantation blutbildender Stammzellen noch nicht möglich.

### Hämatopoetische Stammzelltransplantation

Die Transplantation hämatopoetischer Stammzellen ist heute eine etablierte Therapie [3, 4]. Mehr als 300 Eingriffe wurden im Jahr 2006 in der Schweiz, rund 25 000 in Europa und geschätzt 80 000 weltweit durchgeführt. Die Stammzelltransplantation hat eine lange Geschichte. Sie wurde stark beeinflusst durch die Suche nach Behandlungsmöglichkeiten der Auswirkungen einer hohen Strahlenexposition, wie sie im Anschluss an die Atombombenexplosion in Hiroshima und Nagasaki auftraten. Erste Versuche einer Knochenmarktransplantation fanden in den fünfziger Jahren des letzten Jahrhunderts statt. Die klinischen Resultate bestätigten, dass gesunde Knochenmarkszellen eine fehlende Knochenmarksfunktion wieder aufbauen können. Die Transplantationen endeten aber ohne langfristigen Erfolg. 1968 gelang die erste erfolgreiche Knochenmarktransplantation von einem HLA-identischen Geschwister. Sie zeigte die Bedeutung von Histokompatibilitätsantigenen auf. Eine neue Ära der Stammzelltransplantation begann. Anfänglich blieb die Stammzelltransplantation eine Methode der letzten Wahl bei Patienten ohne andere Therapiemöglichkeiten. Die Resultate blieben dementsprechend bescheiden. Die Verfügbarkeit neuer potenter Immunsuppressiva, insbesondere die Einführung des Zyklosporins, ein besserer supportive care und die routinemässige Gewebetypisierung änderten Anfang der achtziger Jahre das Vorgehen. Die Stammzelltransplantation wurde für Patienten mit Leukämien zur Therapie der ersten Wahl. Die Indikation stützte sich primär auf das Vorhandensein eines HLA-identischen Spenders und wurde alleine limitiert durch eine Altersgrenze. Abbildung 2 illustriert diese Entwicklung anhand der Daten der Europäischen Gruppe für Blood and Marrow Transplantation EBMT (<http://www.ebmt.org>). Im Verlauf der letzten fünfzehn Jahre hat sich dieses Konzept wieder stark geändert. Die Entscheidungsabläufe sind komplexer geworden. Die Gründe sind vielfältig. Mehr als zehn Millionen unverwandte Spender und mehr als 500 000 typisierte Nabelschnurpräparate stehen heute durch die Spenderregister ([www.worldmarrow.org](http://www.worldmarrow.org)) ([www.bloodstemcells.ch/en/home.php](http://www.bloodstemcells.ch/en/home.php)) weltweit zur Verfügung. Durch neue Verfahren wie die reduzierte Konditionierung wurde die Altersgrenze obsolet. Dies hat zu einer starken Zunahme der Stammzelltransplantation geführt. Umgekehrt stehen neue zielgerichtete, hochspezifische Therapien wie Imatinib bei der chronisch myeloischen Leukämie oder CD20-Antikörper bei der Lymphombehandlung zur Verfügung. Mit all

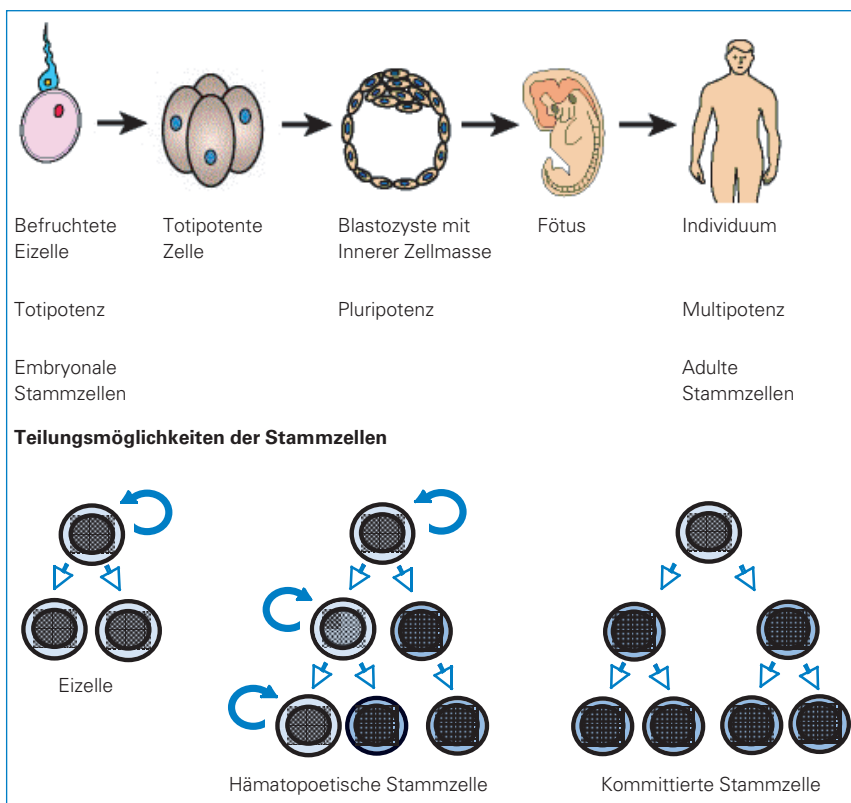


Abbildung 1 Stammzellen und ihre Möglichkeiten.

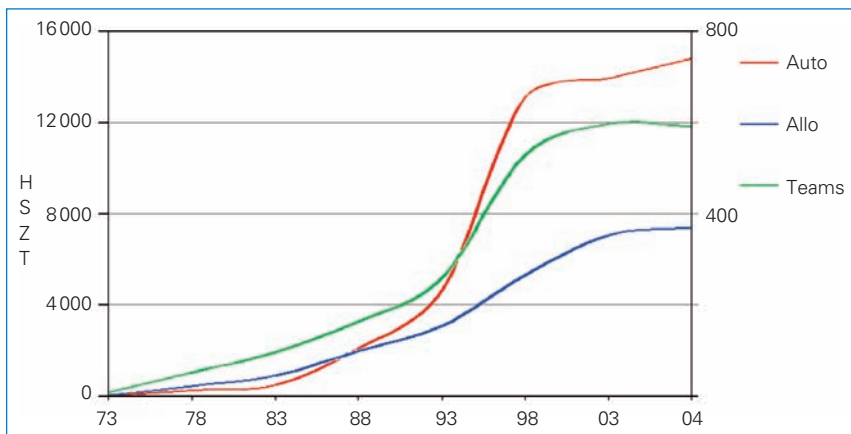


Abbildung 2

Entwicklung der Stammzelltransplantation in Europa von 1973 bis heute. Zahl der autologen (rot) und allogenen (blau) Transplantationen (Zahlen links) und der Transplantationsteams (grün, Zahlen rechts) in Europa.

**Tabelle 1. Transplantationsprodukte für die Transplantation blutbildender Stammzellen und deren Begriffe.**

Stammzellenherkunft	
Knochenmark	Knochenmarktransplantation
Periphere Blutstammzellen	Blutstammzelltransplantation
Nabelschnurblut	Nabelschnurbluttransplantation
Stammzellspender	
Patient selbst	Autologe Stammzelltransplantation
Eineiiger Zwilling	Syngene Stammzelltransplantation
HLA-identisches Geschwister	Allogene Stammzelltransplantation
HLA-identische Familienspender	
Nicht-identische Familienspender	
HLA-identische Fremdspender	
HLA-nicht-identische Fremdspender	

diesen Entwicklungen hat sich die Frage geändert. Sie lautet heute nicht mehr Stammzelltransplantation *Ja* oder *Nein*, sondern *ob*, *wie* und *wann*.

### Transplantationsprodukt für eine Stammzelltransplantation

An Stelle der früheren alleinigen Knochenmarktransplantation von einem HLA-identischen Geschwister stehen heute eine breite Spenderauswahl und unterschiedliche Transplantatprodukte zur Verfügung (Tab. 1). Alle Transplantationen werden unter dem Begriff «hämatopoetische Stammzelltransplantation» zusammengefasst. Alle haben ihre spezifischen Vor- und Nachteile (Tab. 2). Ein eineiiger Zwilling wäre immer der ideale Spender, es bestehen keine immunologischen Komplikationen wie Abstossung und Graft-versus-host-Krankheit, das Stammzellpräparat ist sicher frei von Tumorzellen. Umgekehrt ist eine *syngene* Transplantation nicht möglich bei kongenitalen Erkrankungen, und es fehlt der Graft-versus-Leukämie-Effekt. Die fehlenden immunologischen Komplikationen sind der Vorteil einer

*autologen* Stammzelltransplantation. Sie wird deshalb vor allem bei chemotherapie- und strahlensensitiven malignen Erkrankungen zur Dosisintensivierung und Überbrückung einer zu lange dauernden Aplasie angewandt. Umgekehrt besteht das Risiko der Reinfusion von Tumorzellen, und es fehlt der Graft-versus-Leukämie-Effekt. Eine *allogene* Stammzelltransplantation hat den Vorteil gesunder Stammzellen und des Graft-versus-Leukämie-Effekts; sie ist umgekehrt immer mit dem Risiko einer Abstossung, einer Graft-versus-host-Krankheit und einer höheren Komplikationsrate verbunden.

Ähnliche Überlegungen gelten für die Wahl der Stammzellquelle. *Nabelschnurblut* steht praktisch unmittelbar zur Verfügung und hat keine Auswirkung auf den Spender. Es ist auch ein geringerer Grad der Übereinstimmung der HLA-Antigene zwischen Spender und Empfänger notwendig. Umgekehrt ist die Zahl der Zellen limitiert. Auf den Spender kann nicht zurückgegriffen werden, eine allfällige Gabe von Spenderlymphozyten nach der Transplantation ist nicht möglich, und der Graft-versus-Leukämie-Effekt ist geringer. Bei der Wahl zwischen *Knochenmark* und *peripheren Blut-Stammzellen* ist vor allem der Spender betroffen. Die Nebenwirkungen sind unterschiedlich. Narkose und Schmerzen am Entnahmeort sind die Hauptkomplikationen bei der *Knochenmarkspende*, Nebenwirkungen der Mobilisierung, grippale Symptome und Knochenschmerzen sowie Nebenwirkungen des extrakorporellen Kreislaufs die Hauptprobleme bei der *Blut-Stammzellspende*. *Periphere Blutstammzellen* bewirken ein schnelleres Angehen, sie sind die erste Wahl bei der autologen Stammzelltransplantation. Sie bewirken bei der allogenen Stammzelltransplantation mehr Graft-versus-host-Krankheit. Sie sind dort erste Wahl bei fortgeschrittenen Erkrankungen. Bei nicht malignen Krankheiten wie bei der aplastischen Anämie, bei denen kein Graft-versus-Leukämie-Effekt erwünscht ist, bleibt *Knochenmark* die bevorzugte Wahl [5].

### Indikationen


Alle schweren angeborenen und erworbenen malignen und nicht malignen Erkrankungen des hämatopoetischen Systems sind grundsätzlich Indikationen für eine Stammzelltransplantation [4]. Hinzu kommen maligne Erkrankungen, die auf eine Dosisintensivierung der Chemotherapie oder Strahlentherapie ansprechen. Untersucht wird die allogene Stammzelltransplantation auch bei selektiven stark immunosensitiven Tumoren wie das Nierenzellkarzinom. Die häufigsten Krankheiten, bei denen heute die Stammzelltransplantation eingesetzt wird, und die Präferenz des Produktes sind in Tabelle 3 zusammengefasst. Es gibt heute nur wenige absolute Indikationen. Bei allen Krankheiten wird das Risiko

**Tabelle 2. Vor- und Nachteile der gewählten Transplantationsverfahren.**

	Vorteil	Nachteil
<b>Konditionierung</b>		
Intensiviert	Weniger Rezidiv	Mehr Toxizität
Reduziert	Weniger Toxizität	Mehr Rezidiv
<b>Stammzellquelle</b>		
Knochenmark	Weniger chronische Graft-versus-host-Krankheit	Langsames Angehen Höheres Abstossungsrisiko
Periphere Stammzellen	Schnelleres Angehen Weniger Abstossung	Mehr Graft-versus-host-Krankheit
Nabelschnurblut	Rasche Verfügbarkeit Weniger Graft-versus-host-Krankheit Geringe Anforderung an HLA	Geringe Zellzahl Mehr Abstossung Langsames Angehen Gabe von Spenderlymphozyten nicht möglich
<b>Spendertyp</b>		
Autolog	Keine immunologischen Komplikationen – keine Abstossung – keine Graft-versus-host-Krankheit	Rezidivrisiko höher
Allogen	Gesunde Stammzellen Weniger Rezidiv	Immunologische Komplikationen – Abstossung – Graft-versus-host-Krankheit
<b>Prävention/Behandlung der Graft-versus-host-Krankheit</b>		
Intensiviert	Weniger Graft-versus-host-Krankheit	Mehr Rezidiv
Reduziert	Weniger Rezidive Mehr Graft-versus-Leukämie-Effekt	Mehr Graft-versus-host-Krankheit Mehr Toxizität

**Tabelle 3. Indikationen für eine Transplantation blutbildender Stammzellen.**

	Autolog	Allogen
<b>Kongenitale Erkrankungen</b>		
Schwere Immundefekte	–	+
Schwere Hämoglobinopathien	–	+
Ausgewählte Stoffwechseldefekte	–	+
<b>Nicht maligne Erkrankungen</b>		
Aplastische Anämie	–	+
Ausgewählte schwere Autoimmunkrankheiten	+	?
<b>Maligne Erkrankungen</b>		
Leukämien		
– Akute myeloische Leukämie	+	+
– Akute lymphatische Leukämie	(+)	+
– Chronische myeloische Leukämie	–	+
– Chronische lymphatische Leukämie	?	(+)
– Myelodysplastische und myeloproliferative Syndrome	–	(+)
Lymphome		
– Myelom	+	+
– Non-Hodgkin-Lymphom	+	(+)
– Hodgkin-Lymphom	+	(+)
Solide Tumore		
– Ausgewählte Tumore im Kindesalter	+	–
–	Im Prinzip keine Indikation	
?	Wird diskutiert als Indikation	
(+)	Stammzelltransplantation sollte bei Subgruppen erwogen werden	
+	Stammzelltransplantation muss erwogen werden	

der Transplantation mit dem Risiko der *Nicht-Transplantation* abgewogen. Diese Abschätzung stützt sich auf eine Reihe heute gut definierter Faktoren (Tab. 4 ). Der Entscheid richtet sich dabei grundsätzlich nach der Art der Krankheit, dem Risikoprofil der Krankheit und deren Stadium. Es gibt Krankheiten, bei denen ab Diagnose wenn immer möglich eine Transplantation angestrebt wird (zum Beispiel bei der akuten myeloischen Leukämie mit komplexen zytogenetischen Aberrationen). Es gibt andere Situationen, bei denen das Ansprechen oder Nicht-Ansprechen auf die initiale Therapie entscheidend ist (zum Beispiel bei der chronischen myeloischen oder der chronischen lymphatischen Leukämie). Miteinbezogen in die Überlegungen werden die Möglichkeit anderer nicht transplantärer Therapien, das Risikoprofil der Transplantation, die Präferenz des Patienten und die finanziellen Möglichkeiten [6, 7].


Die Schwierigkeit der Entscheidungsfindung liegt darin, dass die Stammzelltransplantation immer noch mit einer akuten erhöhten Morbidität und einer initialen transplantationsbedingten Mortalität verbunden ist. Patient, Familie und behandelnder Arzt müssen sicher sein, dass das Risiko der frühen Mortalität durch die Chance einer kurativen Behandlung langfristig aufgewogen wird. Die prätransplantären Risiken wie Alter, Geschlecht oder Krankheit können nicht geändert werden; sie beeinflussen aber die peri- und posttransplantären Risikofaktoren und deren

**Tabelle 4. Das Resultat von eine Stammzelltransplantation beeinflussenden Faktoren.**

Zeitpunkt	Patient	Spender
<b>Prätransplantär</b>		
Krankheit	Art, Subtyp, Stadium Vortherapie, Ansprechen auf Therapie	
Person	Alter, Geschlecht, ethnische Herkunft, Allgemeinzustand, Virustest	Alter, Geschlecht, ethnische Herkunft, Histokompatibilität – HLA-Antigene – KIR-Rezeptoren – Minore Antigene ABO-Blutgruppenantigene Zytokinpolymorphismen
Umgebung	– Geographischer Ort – Ökonomie (Finanzierung)	
<b>Peritransplantär</b>		
Konditionierung	Intensität	
Transplantatprodukt	Stammzellquelle	
Prävention der Graft-versus-host-Krankheit	– Zusammensetzung des Transplantates – Art der Prävention	
<b>Posttransplantär</b>		
Krankheit	Rezidiv	– Verfügbarkeit für Spenderlymphozyten – Retransplantation
Verlauf	Immunrestitution	
Umgebung	– Nachsorgemöglichkeit – Reintegration – Wiederbehandlungsmöglichkeit	

Wahl. Die Intensität der Konditionierung und der Graft-versus-host-Krankheits-Prävention sind ein gutes Beispiel. Beide beeinflussen den Verlauf der allogenen Stammzelltransplantation in jeweils diametral entgegengesetzter Wirkung. Je intensiver die Konditionierung, desto geringer ist das Risiko eines späteren Rezidivs, aber desto grösser das Risiko einer transplantationsbedingten Mortalität. Umgekehrt, je geringer die Intensität der Konditionierung, desto geringer ist die frühe Toxizität. Dafür steigt das Risiko eines späteren Rezidivs. Ähnlich verringert eine intensive Prophylaxe der Graft-versus-host-Krankheit das Risiko einer Graft-versus-host-Krankheit, erhöht aber das Risiko eines Rezidivs und umgekehrt. Es leuchtet ein, dass heute bei Patienten mit hohem Risiko der Krankheit und geringem Risiko der Stammzelltransplantation andere Transplantationsverfahren gewählt werden als bei Patienten mit niedrigem Risiko der Krankheit und hohem Transplantationsrisiko [7].

### Hauptkomplikationen der Stammzelltransplantation

Die grössten Schwierigkeiten der allogenen Stammzelltransplantation liegen immer noch in ihren immunologischen Komplikationen, der Abstossung, der Graft-versus-host-Krankheit (Abb. 3 ) , der langsamen Immunrestitution nach Stammzelltransplantation und der damit verbundenen lange dauernden Infektanfälligkeit gegenüber bakteriellen, viralen und Pilzinfektionen. Die Dauer der Immunrestitution wird primär beeinflusst durch die Intensität der T-Zell-Depletion zum Zeitpunkt der Transplantation und durch die Schwere der Graft-versus-host-Krankheit. Unmittelbare Komplikationen der Stammzelltransplantation sind verbunden mit der Konditionierung. Es sind die Probleme der Knochenmarksaplasie mit Blutung oder Infektion oder die direkte Organtoxizität. Magen-Darm-Trakt, Leber, Lunge, Herz und Nieren sind die am häufigsten betroffenen Organe. Spätfolgen sind ebenfalls häufig. Sterilität bleibt ein hohes Risiko nach Standardkonditionierung, Katarakt und endokrine Komplikationen können auftreten. Mit längerer Beobachtungszeit wird auch bewusst, dass noch unbekannte Spätfolgen auftreten können. Sie könnten, wie zum Beispiel die erst kürzlich beschriebenen arteriellen Spätkomplikationen, Ausdruck eines «premature aging» sein. Eine lebenslängliche Nachsorge ist Bestandteil einer Stammzelltransplantation [8, 9].

### Ablauf

Der Ablauf einer Stammzelltransplantation ist ein komplexes interdisziplinäres Unterfangen. Es beginnt mit der korrekten Diagnose und

**Abbildung 3**

Palmares Exanthem. Bild einer akuten Graft-versus-host-Krankheit, mit Übergang in chronische Graft-versus-host-Krankheit.

schliesst die lebenslängliche Nachsorge mit ein. Bei allen in Tabelle 3 aufgelisteten Krankheiten sollte heute grundsätzlich bei Diagnose die Möglichkeit einer Stammzelltransplantation erwogen und die Einleitung einer Spendersuche diskutiert werden [10]. Mit ihr wird abgeklärt, ob ein Familienspender vorhanden ist oder wie gross, bei Fehlen eines Familienspenders, die Wahrscheinlichkeit ist, einen geeigneten Fremdspender zu finden. Steht die Indikation und stimmt der Spender zu, werden der geeignete Zeitpunkt und das optimale Verfahren festgelegt.

Die eigentliche Transplantation gliedert sich in mehrere Phasen. In der Vorabklärung werden allfällige Kontraindikationen ausgeschlossen und der Status quo bestimmt. Mit der Konditionierung durch Chemo- und/oder Strahlentherapie werden die Grundkrankheit behandelt und der Empfänger auf das Angehen des Transplantates vorbereitet. Die Transplantation erfolgt am Tag 0 intravenös. Bis zum Angehen des Transplantates verbleibt der Patient in der Regel auf einer speziell eingerichteten Station. Nach Angehen des Transplantates und Abklingen der unmittelbaren Toxizität ist während der ersten drei Monate eine enge Überwachung notwendig. Die Intensität der Überwachung hängt stark vom Spendertyp (allogen oder autolog) und den Komplikationen ab und geht kontinuierlich in die regelmässige lebenslange Nachsorge über. Diese dient der Erfassung und Prävention der Spät komplikationen. Datenerfassung und Datenanalyse auf lokaler, nationaler und internationaler Ebene sind dabei integraler Bestandteil der Qualitätskontrolle und Voraussetzung für eine kontinuierliche Verbesserung der Resultate. Die Arbeitsgruppe Blood and Marrow

Transplantation STABMT der Swisstransplant hat sich dabei der gesetzlichen Auflage der weltweiten Qualitätskontrolle der Stammzelltransplantation durch JACIE ([www.jacie.org](http://www.jacie.org)) verpflichtet.

## Ausblick

Die Transplantation blutbildender Stammzellen zeigt eindrücklich, dass Organersatz durch Stammzellen prinzipiell möglich ist. Sie zeigt auch die Komplexität in der Entwicklung und in der Indikationsstellung. Es darf davon ausgegangen werden, dass eines Tages auch nicht-hämatopoetische Stammzellen für Organersatz eingesetzt werden. Auch hier werden wahrscheinlich autologe oder allogene Stammzellen verwendet werden. Es darf davon ausgegangen werden, dass ähnliche Probleme und Fragen wie bei der Stammzelltransplantation auftreten werden. Die Diskussion wird die Vor- und Nachteile der Auswahl autologer oder allogener Stammzellen mit einschliessen. Es dürften die gleichen immunologischen Komplikationen wie Abstossung und Graft-versus-Host-Krankheit zur Diskussion stehen. Es werden mit der Konditionierung verbundene Probleme unvermeidlich sein, und es muss damit gerechnet werden, dass es trotz Stammzelltherapie wieder zum Rückfall der Krankheit kommen kann. Das Beispiel der Transplantation blutbildender Stammzellen lässt ahnen, dass der Zeitraum von den ersten Konzepten bis zur routinemässigen Anwendung einen grösseren Zeithorizont einnehmen wird. Es zeigt aber auch klar, dass das Konzept, Organersatz durch Stammzellen, möglich sein kann.

## Literatur

- 1 Hochedlinger K, Jaenisch R. Nuclear transplantation, embryonic stem cells, and the potential for cell therapy. *N Engl J Med.* 2003;349:275–86.
- 2 Wilmut I. The search for cells that heal. The creator of Dolly the cloned sheep asks that society look past the controversies to the ultimate payoff. *Sci Am* 2005;293:A35.
- 3 Copelan EA. Hematopoietic stem-cell transplantation. *N Engl J Med.* 2006;354:1813–26.
- 4 Ljungman P, Urbano-Ispizua A, Cavazzana-Calvo M, Demirer T, Dini G, Einsele H, et al. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: definitions and current practice in Europe. *Bone Marrow Transplant.* 2006;37:439–49.
- 5 Favre G, Beksac M, Bacigalupo A, Ruutu T, Nagler A, Gluckman E, et al.; European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Differences between graft product and donor side effects following bone marrow or stem cell donation. *Bone Marrow Transplant.* 2003;32:873–80.
- 6 Baccarani M, Saglio G, Goldman J, Hochhaus A, Simonsson B, Appelbaum F, et al.; European LeukemiaNet. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood.* 2006;108:1809–20.
- 7 Gratwohl A. Risk assessment in haematopoietic stem cell transplantation. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2007;20:119–24.
- 8 Tichelli A, Bucher C, Rovo A, Stussi G, Stern M, Paulussen M, et al. Premature cardiovascular disease after allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2007; in press.
- 9 Rizzo JD, Wingard JR, Tichelli A, Lee SJ, Van Lint MT, Burns LJ, et al. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation: joint recommendations of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, Center for International Blood and Marrow Transplant Research, and the American Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT/CIBMTR/ASBMT). *Bone Marrow Transplant.* 2006; 37:249–61.
- 10 Passweg J, Baldomero H, Chapuis B, Leibundgut K, Schanz U, Gratwohl A; Swiss Transplant Working Group Blood and Marrow Transplantation Board. Haematopoietic stem cell transplantation in Switzerland. Report from the Swiss Transplant Working Group Blood and Marrow Transplantation (STABMT) Registry 1997–2003. *Swiss Med Wkly.* 2006;136:50–8.

Korrespondenz:  
Prof. Dr. Alois Gratwohl  
Hämatologie  
Universitätsspital  
CH-4031 Basel  
[hematology@uhbs.ch](mailto:hematology@uhbs.ch)