

ÜBERSICHT

Die Transplantation hämatopoetischer Stammzellen

Teil I: Definitionen, prinzipielle Anwendungsmöglichkeiten, Komplikationen

Hartmut Link[⊙], Hans-Jochem Kolb[⊙], Wolfram Ebell[⊙], Dieter Kurt Hossfeld[⊙], Axel Zander[⊙], Dietrich Niethammer[⊙], Hannes Wandt[⊙], Hans Grosse-Wilde[⊙], Ulrich W. Schaefer[⊙]

ZUSAMMENFASSUNG

Die Übertragung von Knochenmark und Blutstammzellen hat sich im letzten Jahrzehnt zu einem Standardtherapieverfahren für viele maligne Erkrankungen entwickelt. Autologe Stammzellen werden dem Patienten selbst, allogene Zellen einem HLA-identischen oder HLA-kompatiblen Familien- oder nichtverwandtem Spender entnommen. Hämatopoetische Stammzellen können aus Blut, Knochenmark oder Nabelschnurblut gewonnen werden. Der Granulozyten-Kolonie-stimulierende Faktor (G-CSF) mobilisiert nach drei- bis fünftägiger Therapie Stammzellen- und Progenitorzellen der Hämatopoese und Lymphopoese in das Blut. Diese Methode ist bei der autologen Transplantation heute Standard und setzt sich auch bei der allogenen Transplantation immer mehr durch. Die Dauer der absoluten Knochenmarkinsuffizienz kann durch Blutstammzellen im Vergleich zur Knochenmarktransplantation deutlich verkürzt werden. Je nach Erkrankung und Krankheitsstadium kann mit hochdosierter und myeloablativer Chemotherapie und der anschließenden Transplantation hämatopoetischer Stammzellen eine langfristige Krankheitsfreiheit oder eine Heilung erreicht werden (siehe Teil II). Die Toxizität der myeloablativen Therapie konnte durch Verbesserungen der Supportivmaßnahmen deutlich gesenkt werden, trotzdem muß mit schweren Komplikationen an Oropharynx, Gastrointestinaltrakt, Leber, Lunge, Haut, Nieren, Harnwegen und Nervensystem gerechnet werden. Nach der allogenen Transplantation können immunkompetente transplantierte Zellen mit dem Empfängerorganismus reagieren. Unterschiede der Minor-Histokompatibilitätsantigene zwischen HLA-identischem Familienspender und Empfänger können T-Lymphozyten aktivieren, die mit den allogenen Stammzellen übertragen wurden. Diese Graft-versus-Host-(GvH-)Reaktion kann Haut, Leber, Darm und andere Organe betreffen und zur GvH-Disease (GvHD) führen, die klinisch diskret, aber auch sehr ausgeprägt auftreten kann. Die GvHD tritt bei Differenzen der Major-Histokompatibilitätsantigene zwischen Spender und Empfänger und bei nichtverwandten Spendern häufiger und stärker auf als bei Familienspendern. Die mit dem Schweregrad der GvHD korrelierte Immundefizienz kann zu lebensbedrohlichen Infektionen führen und den Transplantationserfolg gefährden. Wenn Stammzellen aus Nabelschnurblut gewonnen werden, dann ist auch bei nichtverwandten Spendern wegen der Unreife der Stammzellen und Lympho-

Die in zwei Teile gegliederte Arbeit ergänzt die bisher erschienenen Artikel mit den Titeln „Richtlinien zur allogenen Knochenmarktransplantation mit nichtverwandten Spendern“ und „Voraussetzungen für die Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen“ [58, 108].

Die Transplantation von Progenitor- und Stammzellen der Hämatopoese hat die Behandlungsmöglichkeiten schwerer Krankheiten der Hämatopoese und des Immunsystems sowie von einigen soliden Tumoren wesentlich erweitert. Bei Patienten mit Leukämie, malignem Lymphom, schwerer aplastischer Anämie, Immundefekt oder mit bestimmten Tumoren ermöglicht sie eine Therapie mit Heilungschance [5, 6, 34, 43, 66, 81, 96, 97, 99]. Für die Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen aus Knochenmark oder Blut werden die wichtigsten Indikationen und Komplikationen beschrieben.

**PRINZIP DER
TRANSPLANTATION HÄMATO-
POETISCHER STAMMZELLEN**

**PROGENITOR- UND
STAMMZELLEN DER HÄMATOPOESE
UND LYMPHOPOESE**

Das Knochenmark enthält die pluripotenten Stammzellen der Hämatopoese und des Immunsystems, aus denen sämtliche Zellen des Blutes entstehen. Ausgehend von den totipotenten entstehen über die pluripotenten die determinierten Stammzellen. Die totipotenten Stammzellen sorgen lebenslang für den Nachschub und die Neubildung von Blutzellen. Auch die Gewebsmakrophagen, Alveolarmakrophagen [95], Langerhanschen Zellen [103], Kupferschen Sternzellen [30], dendritischen

⊙ Abteilung Hämatologie und Onkologie, Zentrum Innere Medizin, Medizinische Hochschule Hannover.
 ⊙ Medizinische Klinik III, Klinikum Großhadern der Universität München.
 ⊙ Kinderklinik, Abteilung Onkologie, Hämatologie, Knochenmarktransplantation, Virchow-Klinikum der Humboldt-Universität Berlin.
 ⊙ Abteilung Onkologie und Hämatologie, Medizinische Klinik, Universität Hamburg.
 ⊙ Abteilung Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Universitätskinderklinik, Tübingen.
 ⊙ 5. Medizinische Klinik, Institut für Hämatologie und Onkologie, Klinikum Nürnberg.
 ⊙ Institut für Immunologie, Universitätsklinikum Essen und
 ⊙ Klinik für Knochenmarktransplantation, Universitätsklinikum Essen.

Zellen [14], Osteoklasten [51], Synoviozyten [63] und Mikrogliazellen des Nervensystems [48] entstehen über die Zwischenstufe der Monozyten aus den Knochenmarkstammzellen.

Bisher ist es beim Menschen nicht gelungen, die pluripotenten Stammzellen exakt zu definieren. Man weiß jedoch, daß sie unter den Zellen mit dem CD34⁺-Phänotyp enthalten sind, der auch die weiterdifferenzierten Progenitorzellen charakterisiert [8]. Die CD34⁺-Zellen, deren Anteil an den mononukleären Zellen im Knochenmark 1 bis 2%, im Blut 0,1 bis 0,2% und im Nabelschnurblut 0,8 bis 1,2% beträgt [49], können als indirekter Parameter für die Stammzellen verwendet werden [13]. Mit Durchflußzytometrie und Mehrfachmarkierungen können sehr frühe Progenitor- bzw. Stammzellen des Phänotyps CD34⁺, CD38⁻, DR⁻ oder CD34⁺, Thy 1⁺ abgegrenzt werden [3, 8, 20, 39, 49].

Nach Chemotherapie, mit einem der hämatopoetischen Wachstumsfaktoren G-CSF oder GM-CSF oder einer Kombination von beiden werden vermehrt CD34⁺-Zellen aus dem Knochenmark in das Blut ausgeschwemmt [88], so daß Konzentrationen von 1 bis 2% der mononukleären Blutzellen erreicht werden [49].

ALLOGENE TRANSPLANTATION

Bei der allogenen Transplantation werden hämatopoetische und lymphopoetische Stammzellen aus dem Knochenmark oder Blut von einem Spender übertragen. Sie ersetzen nach einmaliger Transplantation permanent die gesamte Blutbildung oder Teile von ihr. Auch das Immun- und Makrophagensystem wird mit der Stammzelltransplantation übertragen.

Mit Ausnahme von bestimmten Immundefekterkrankungen muß zur Vorbereitung der hämatopoetischen Stammzelltransplantation das Immunsystem des Patienten ausgelöscht oder unterdrückt werden, damit das Transplantat eines gesunden Spenders ohne Abstoßungsprobleme beständig anwachsen kann. Die Stammzelltransplantation erlaubt eine maximale Therapie zur Zerstörung maligner oder defekter Empfängerzellen, wodurch auch die normale Hämatopoese und Lymphopoese ausgelöscht werden [96, 97]. Aus

zyten das Risiko der GvHD gering. Nach allogener Stammzelltransplantation vermindern immunreaktive Zellen das Rezidivrisiko (Graft-versus-Tumor-Effekt: GvT). Klinisch ist dieser Effekt bei hämato- und lymphopoetischen Neoplasien sehr bedeutsam: (Graft-versus-Leukämie-Effekt: GvL).

Schlüsselwörter: Hämatopoetische Stammzellen · Transplantation · Definition · Anwendung · Komplikationen

Med. Klin. 92 (1997), 480–491.

SUMMARY

The Transplantation of Hematopoietic Stem Cells. Part I: Definitions, Application, Complications

The transplantation of hematopoietic and lymphopoietic stem and progenitor cells has become a standard procedure for the treatment of many malignant diseases. Autologous stem cells are derived from the patient himself, allogeneic cells from an HLA-identical or HLA-compatible family or unrelated donor. Hematopoietic stem cells can be obtained from bone marrow, blood and fetal cord blood. After 3 to 5 days treatment, the granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) mobilizes stem- and progenitor cells from the marrow into the blood. This method is now standard in autologous transplantation and is increasingly preferred in allogeneic transplantation. The time to hematopoietic recovery is shorter with blood stem cells than with bone marrow cells. With myeloablative high dose therapy followed by stem cell transplantation, long term disease free survival is possible in many cases and great proportions of patients can be cured (see part II). Improvements of supportive care have reduced toxicity of treatment substantially, however severe complications still occur at oropharynx, gastrointestinal tract, liver, lung, skin, kidney, urinary tract and nervous system. After allogeneic transplantation immunocompetent donor cells can react with the recipients tissue. In HLA-identical donor and recipients differences in the minor histocompatibility antigens account for this graft-versus-host-reaction (GvH), which is mainly mediated by transplanted T-cells. The GvH-reaction can affect skin, liver, gut and other organs and cause clinically relevant GvH-disease (GvHD). The GvHD is more severe in HLA-mismatched or unrelated transplantations. Immunodeficiency and organ dysfunction due to GvHD may predispose to life threatening infections and impair the outcome of transplantation. Unrelated cord blood stem cells may have a minor risk of inducing acute GvHD, as stem and T-cells are immature. After allogeneic stem cell transplantation, the relapse rate of leukemia or lymphoma is significantly reduced by immunoreactive cells: graft-versus-tumor (GvT) or graft-versus-leukemia effect (GvL).

Key Words: Hematopoietic stem cells · Transplantation · Definitions · Application · Complications

Med. Klin. 92 (1997), 480–491.

diesem Grund wird diese Therapie myeloablative bezeichnet.

Immunsuppression und gleichzeitige myeloablative Therapie sind nur möglich, wenn der Patient eine Ganzkörperbestrahlung und hochdosierte zytotoxische Chemotherapie oder eine alleinige hochdosierte Chemotherapie erhält. Diese vorbereitende Behandlung wird Konditionierung genannt.

□ **Spender allogener hämatopoetischer Stammzellen:** Als Standard gilt die Stammzelltransplantation von einem Geschwisterspender, der in den HLA-Merkmalen (human leukocyte antigen) mit dem Patienten identisch ist. Die HLA-Merkmale werden mit serologischen, biochemischen und molekulargenetischen Testverfahren bestimmt. Zur Absicherung der Gewebeverträglichkeit wird ein MLC-Test (mixed

ÜBERSICHT

lymphocyte culture) zwischen den Lymphozyten von Patient und Spender durchgeführt. Eine Sonderform ist die syngene Stammzelltransplantation, bei der die Stammzellen von einem eineiigen Zwillingsspender stammen. Wenn keine HLA-identischen Geschwister zur Verfügung stehen, können phänotypisch identische oder partiell HLA-kompatible Familienspender [75] oder HLA-kompatible Spender aus nationalen oder internationalen Knochenmarkspenderregistern herangezogen werden [76, 108]. Für 25 bis 30% der Patienten wird ein passender verwandter Spender gefunden und für 50 bis 70% ein nichtverwandter Spender [76, 77, 108] (S. Goldmann, Ulm; Zentrales Knochenmarkspender-Register für die Bundesrepublik Deutschland [ZKRD], persönliche Mitteilung, 1995).

□ **Methoden zur Stammzellgewinnung:** Die allogenen Stammzellen werden bisher in Vollnarkose aus dem Knochenmark durch Punktionsnadeln aspiriert [17]. Üblicherweise werden beim Erwachsenen zweimal 10^{10} kernhaltige Knochenmarkszellen in einem Volumen von 1000 bis 1200 ml entnommen, entsprechend 10 bis 20 ml pro Kilogramm Körpergewicht. Durch mehrtägige subkutane Injektionen von hämatopoetischen Wachstumsfaktoren können Stammzellen auch beim Spender in das Blut mobilisiert und über eine Leukapherese in ausreichender Menge gewonnen werden [47, 50, 52, 84]. Es ist möglich, daß diese Technik die Markentnahme ersetzen wird, da die ersten klinischen Transplantationsergebnisse sehr ermutigend sind. Die Hämatopoese regeneriert schneller als mit Knochenmarkstammzellen allein [47, 52, 53]. Fragen wie die Inzidenz der akuten und chronischen Graft-versus-Host-Reaktion, Einfluß auf Graft-versus-Leukämie-Effekt und Immunrestitution müssen noch in prospektiven Vergleichsstudien evaluiert werden. Obwohl den Spendern fünf bis sieben Tage G-CSF injiziert wird, ist die Technik der Stammzellgewinnung risikoärmer und angenehmer geworden [52, 53]. Erste klinische Erfahrungen mit der Entnahme und Transplantation von Stammzellen aus Nabelschnurblut liegen ebenfalls vor [49a, 104].

□ **Regeneration von Hämatopoese und Lymphopoese, Chimärismus:** Eine erfolgreiche allogene Transplantation läßt

sich am Chimärismus nachweisen [1, 40]: Die vom Transplantat abstammenden Zellen des Empfängers weisen die Blutgruppe sowie chromosomale und molekulargenetische Merkmale des Spenders und die übrigen Gewebe die ursprünglichen Eigenschaften des Empfängers auf. Sehr leicht läßt sich der Chimärismus bei Geschlechtsdifferenz mit spezifischen DNA-Sonden für das Y-Chromosom nachweisen. Hämatopoese und Lymphopoese regenerieren 14 bis 28 Tage nach der Transplantation, wobei die hämatopoetischen Wachstumsfaktoren G-CSF oder GM-CSF diese Zeitspanne für die Granulopoese [21, 32] und Erythropoetin für die Erythropoese [55] deutlich verkürzen.

□ **Immunkompetenz der transplantierten Zellen:** Nach der Transplantation tritt üblicherweise eine Graft-versus-Host-Reaktion durch immunreaktive T-Zellen und Zytokinfreisetzung auf [26]. Diese Graft-versus-Host-Reaktion führt zusammen mit anderen Immunreaktionen bei Leukämien und malignen Lymphomen zu einem Graft-versus-Leukämie- (GvL) bzw. Graft-versus-Tumor-Effekt, der sich durch eine signifikant geringere Rezidivrate manifestiert [93, 105]. Bei stärkerer Ausprägung führt die Graft-versus-Host-Reaktion zur Graft-versus-Host-Disease (GvHD). Eine Abstoßung der transplantierten Lymphohämatopoese durch verbliebene immunreaktive Zellen des Empfängers ist selten, wenn die Stammzellen von einem genotypisch HLA-identischen Geschwisterspender stammen. Sie kommt häufiger bei aplastischer Anämie, T-Zell-Depletion des Stammzelltransplantates, HLA-Differenzen zwischen Spender und Empfänger sowie bei nichtverwandten Spendern vor [2, 16, 43, 44].

AUTOLOGE TRANSPLANTATION

Mit der autologen Transplantation erhält der Patient seine eigenen hämatopoetischen Stammzellen zurück. Im Gegensatz zur Bluttransfusion werden nicht ausgereifte Blutzellen, sondern teilungsfähige Stammzellen substituiert, die das Knochenmark permanent regenerieren können. Aus diesem Grund wird der Begriff „autologe Transplantation“ verwendet. Obwohl dies keine „Transplantation“ im eigentlichen Sinne, sondern eine „Reimplantation“ ist,

hat sich dieser Begriff im internationalen Sprachgebrauch eingebürgert. Die autologe Stammzelltransplantation wird mit dem Ziel durchgeführt, eine maximale und daher myeloablative Therapie zu ermöglichen, mit der maligne Zellen des Patienten vernichtet werden sollen. Weil die eigenen Stammzellen „transplantiert“ werden, muß das Immunsystem des Patienten vorher nicht unterdrückt werden.

□ **Quelle der hämatopoetischen Stammzellen:** Die Aspiration von Blutstammzellen aus dem Knochenmark [41] ist weitgehend durch die Blutzellseparation (Leukapherese) ersetzt worden. Stammzellen des Patienten werden mit hämatopoetischen Wachstumsfaktoren in das Blut mobilisiert und mit drei- bis vierstündigen Leukapheresen gewonnen [78, 86]. Selbst bei Kindern kann diese Technik angewendet werden [25, 94].

□ **Entfernung maligner Zellen aus dem Transplantat: Purgung:** Kontaminationen durch maligne Zellen finden sich sowohl im Knochenmark als auch unter den Stammzellen aus dem Blut. Durch In-vitro-„Purgung“ mit Zytostatika, monoklonalen Antikörpern oder selektiver Anreicherung von Stammzellen können diese unerwünschten Zellen vermindert werden, um das Rezidivrisiko zu vermindern. Allerdings gibt es bisher keine randomisierte prospektive Studie, die einen eindeutigen Vorteil durch Purgung zeigen konnte.

□ **Regeneration der Hämatopoese:** Eine erfolgreiche autologe Stammzelltransplantation läßt sich nach einer myeloablativen Vorbehandlung nur an der Erholung des Blutbildes ablesen. Mit G-CSF oder GM-CSF regeneriert die Granulopoese signifikant schneller.

PRINZIPIELLE ANWENDUNGSMÖGLICHKEITEN DER STAMMZELLTRANSPLANTATION

Die Techniken der Stammzelltransplantation können mit unterschiedlichen Zielsetzungen verwendet werden. Es ist möglich, diese Anwendungen in akzeptierte und mögliche Indikationen einzuteilen.

I. AKZEPTIERTE INDIKATIONEN

a) Ersatz der zerstörten Hämatopoese und Lymphopoese nach myeloablativer Ganzkörperbestrahlung mit Chemo-

therapie oder hochdosierter Chemotherapie, die zur Vernichtung oder maximalen Reduktion maligner Zellen durchgeführt wurde.

b) Substitution defekter oder fehlender Zellen der Hämatopoese oder Lymphopoese.

c) Nutzung des Graft-versus-Leukämie- bzw. Graft-versus-Tumor-Effektes bei myeloischen und lymphoiden Neoplasien.

d) Bei Speicherkrankheiten zur permanenten Substitution und Produktion fehlender Enzyme durch die transplantierten Zellen.

II. MÖGLICHE INDIKATIONEN

Beschleunigung der hämatopoetischen Regeneration nach myelosuppressiver, nicht myeloablativer, auch wiederholter intensiver Strahlen- und/oder Chemotherapie (dosisintensivierte Therapie).

STAMMZELLTRANSPLANTATION UND ZYTOTOXISCHE THERAPIE

Für eine Reihe chemo- und strahlentherapiesensibler Erkrankungen besteht eine eindeutige Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen der Therapiedosis und dem Ansprechen der Erkrankung. Die Stammzelltransplantation wird nach hochdosierter myelosuppressiver oder myeloablativer Therapie maligner Erkrankungen angewendet, um die Knochenmarkinsuffizienz zu limitieren. Um innerhalb dieser Indikationen den Stellenwert der Stammzelltransplantation einschätzen zu können, muß auch die Toxizität der Therapie auf die übrigen Organsysteme gewertet werden.

MYELOABLATIVE THERAPIE

Eine maximale hochdosierte, myeloablativ Therapie mit Zytostatika, häufig kombiniert mit einer Ganzkörperbestrahlung, wird ermöglicht, wenn die toxische Wirkung dieser Behandlung auf die Hämatopoese durch die Transplantation hämatopoetischer Stammzellen nach der Therapie nicht berücksichtigt werden muß. Das bedeutet aber auch, daß die Transplantation hämatopoetischer Stammzellen nach myeloablativer Therapie unbedingt erforderlich ist.

MYELOSUPPRESSIVE THERAPIE

Die Stammzelltransplantation ermöglicht auch höhere Zytostatikadosierungen, deren Knochenmarktoxizität noch unterhalb der schwer definierbaren Schwelle zur Myeloablation liegt. Es ist bis heute jedoch nicht erwiesen, daß solche hochdosierte (dosisintensivierte) und nicht myeloablativ Therapieprotokolle tatsächlich zu besseren Resultaten chemotherapiesensibler, maligner Erkrankungen führen. Nach einer hochdosierten Therapie beschleunigt die autologe Stammzelltransplantation die Regeneration der Hämatopoese, verglichen mit der Therapie ohne Stammzelltransplantation (siehe oben). Entscheidend für die Beurteilung dieser Anwendung der Stammzelltransplantation ist eine signifikante Steigerung der Rate langfristig überlebender Patienten. Ob eventuell geringe Mengen an Stammzellen ausreichen, wird derzeit in klinischen Studien untersucht. Es ist zu erwarten, daß diese Indikation zur autologen Stammzelltransplantation eine weitere Komponente der Blutzellersatztherapie darstellen und eine breitere Anwendung finden wird.

DEFINITIONEN: DOSISINTENSITÄT UND STAMMZELLTRANSPLANTATION

Die Dosisintensität der zytotoxischen Therapie in Relation zur Therapie mit hämatopoetischen Wachstumsfaktoren, Bluttransfusionen und Stammzelltransplantation kann in vier Stufen eingeteilt werden (Tabelle 1).

TOXIZITÄT UND KOMPLIKATIONEN

RELATION ZU DOSISINTENSITÄT UND IMMUNREAKTIONEN BEI STAMMZELLTRANSPLANTATION

Mit zunehmender Dosissteigerung nimmt die Komplikationsrate wegen der ausgeprägteren Knochenmarkinsuffizienz zu. Ebenso gravierend treten ausgedehnte Schleimhautnekrosen im Mund und Gastrointestinaltrakt, Lebertoxizitäten und bedrohliche pulmonale Erkrankungen auf. Durch diese Multiorgantoxizität wird die Dosissteigerung der Strahlen- und/oder Chemotherapie limitiert.

Vier Faktoren bestimmen im wesentlichen Toxizität und Komplikationen der Therapie:

1. Grundkrankheit,
2. Intensität und Art der Behandlung (siehe oben und Tabelle 1): a) hochdosierte, myelosuppressive Therapie, b) myeloablativ Therapie, c) myeloablativ Therapie mit maximaler Immunsuppression (Konditionierung),
3. Zeitdauer und Ausprägung von Knochenmarkinsuffizienz, insbesondere von Leukozytopenie und Thrombozytopenie sowie der Immundefizienz und
4. Herkunft der hämatopoetischen Stammzellen und, davon abhängig, Inzidenz von Graft-versus-Host-Krankheit (GvHD) und Immundefizienz: a) autologe oder syngene Stammzellen, b) allogene Stammzellen von Familienspendern, c) allogene Stammzellen von nichtverwandten Spendern.

Bei der allogenen Stammzelltransplantation wird die Therapietoxizität durch die Graft-versus-Host-Reaktion mit Immundefizienz deutlich verstärkt.

Die vorbereitende Therapie zur autologen oder allogenen Stammzelltransplantation richtet sich nach der Art der Grundkrankheit. Daher werden verschiedene Therapieprotokolle verwendet. Leider lassen sich therapie- und transplantationsassoziierte Todesfälle bisher nicht vermeiden. Ihre Rate liegt bei der allogenen Stammzelltransplantation abhängig von Konditionierung, Supportivtherapie, Grundkrankheit, Alter, Spendertyp und dem Allgemeinzustand des Patienten zwischen 5 und 40% [10, 11, 18, 37, 70], wobei in den letzten Jahren die Rate der schweren Komplikationen deutlich abgenommen hat. Nach myeloablativ Therapie und autologer Stammzelltransplantation ist die Rate letaler Infektionen unter 10 bis 15% zurückgegangen, seit die Dauer der Neutropenie mit der Gabe von hämatopoetischen Wachstumsfaktoren und Blutstammzellen auf zwölf bis 16 Tage verkürzt werden kann [56, 85, 86].

Die myeloablativ Behandlung wird meistens bis an die Grenze der zumutbaren systemischen Toxizität gesteigert. Es können viele verschiedene Komplikationen auftreten, die meist reversibel, jedoch auch lebensbedrohlich sein können. In Tabelle 2 sind die häufigsten

ÜBERSICHT

Stufen der Dosierung und Stammzelltransplantation

Stufe 1: Hochdosierte myelosuppressive Chemotherapie mit fakultativer autologer Stammzelltransplantation (noch in klinischer Prüfung)

Die Dosierungen der Zytostatika liegen je nach Substanz zwei- bis zehnfach über der Standarddosierung. Es kommt zu erheblicher Toxizität für Knochenmark, Mundschleimhaut, Magen-Darm-Trakt und andere Organe. Eine Myeloablation wird nicht angestrebt. Bluttransfusionen sind meistens nötig, hämatopoetische Wachstumsfaktoren können zur Verkürzung der Neutropeniedauer verwendet werden. Die autologe Stammzelltransplantation wird zur Verkürzung der Panzytopeniedauer eingesetzt, jedoch sind optimale Zellzahl und Applikationsweise noch nicht klar definiert. Es besteht keine absolute Notwendigkeit zur Transplantation hämatopoetischer Stammzellen.

Stufe 2: Myeloablative Therapie mit obligater autologer Stammzelltransplantation

Die myeloablative Therapie ist durch irreversible Schädigung der Blutbildung und gravierende reversible Toxizität der Schleimhäute des Mundes und des Gastrointestinaltraktes sowie von Haut, Leber, Lunge, Nervensystem und anderen Organen gekennzeichnet. Diese Therapie ist nur indiziert, wenn danach autologe Stammzellen aus dem Blut oder Knochenmark in ausreichender Menge und Qualität transplantiert werden können. Bluttransfusionen sind erforderlich, hämatopoetische Wachstumsfaktoren können die Neutropeniedauer verkürzen.

Stufe 3: Myeloablative, immunsuppressive Therapie (Konditionierung) und allogene Stammzelltransplantation mit Familienspendern

Diese Stufe entspricht der klassischen allogenen Knochenmarktransplantation. Zusätzlich (oder in die myeloablative Therapie integriert) ist eine intensive Immunsuppression erforderlich, um das Anwachsen des Transplantates zu garantieren. Diese Therapie ist toxischer als Stufe 2, da zusätzlich Probleme der GvH-Reaktion und Abstoßung, sowie besondere Infektionsrisiken auftreten. Bluttransfusionen sind erforderlich, hämatopoetische Wachstumsfaktoren können die Neutropeniedauer verkürzen.

Stufe 4: Myeloablative, immunsuppressive Therapie (Konditionierung) und allogene Stammzelltransplantation mit nichtverwandtem Spender

Diese maximale Therapiestufe ist noch nebenwirkungsreicher und toxischer als Stufe 3, da häufig die Probleme der GvH-Reaktion, Abstoßung und Infektionen noch ausgeprägter sind und die Phase der Immunrestitution verlängert ist. Bluttransfusionen sind erforderlich, hämatopoetische Wachstumsfaktoren können die Neutropeniedauer verkürzen.

Tabelle 1. Zusammenhang der Therapieintensität mit der Toxizität und dem erforderlichen Aufwand für Supportivtherapie, Blutzellersatz und hämatopoetische Stammzelltransplantation. Bei Stufe 1 ist noch nicht belegt, daß die Transplantation hämatopoetischer Stammzellen erforderlich ist. Die Intensität der Therapie kann je nach Indikation stufenweise gesteigert werden. Je höher die Stufe, um so aufwendiger, komplizierter und teurer wird die Therapie. Ab der myeloablativen Therapie (Stufe 2) ist eine entsprechend ausgerüstete Station erforderlich. Ab Stufe 3 ist das Transplantat immunkompetent mit zusätzlichen Problemen der GvH-Reaktion oder Transplantatabstoßung; die vorbereitende myeloablative Therapie muß dann auch das Immunsystem des Empfängers irreversibel auslöschen oder unterdrücken, das heißt den Patienten „konditionieren“.

Komplikationen nach Organsystemen zusammengefaßt.

Die myeloablative oder konditionierende Therapie führt protokollabhängig zu ausgeprägten toxischen Schädigungen verschiedener Organsysteme, die gleichzeitig auftreten können und die maximal applizierbaren Dosen der Strahlen- und Chemotherapie limitieren. Zwei Toxizitätsbegriffe werden voneinander abgegrenzt. Die therapiebedingte Toxizität bezieht sich auf die myeloablative oder konditionierende

Therapie. Die transplantationsassoziierte Toxizität umfaßt zusätzlich auch Toxizität und Probleme der prophylaktischen Maßnahmen, der Behandlung von Nebenwirkungen und Komplikationen, der Panzytopenie, der-Graft-versus-Host-Krankheit und der Transplantatabstoßung.

Wenn man die WHO-Einteilung zur Beurteilung der Toxizität verwenden würde, dann müßte bei vielen Patienten an verschiedenen Organen der Schweregrad III festgestellt werden. Es wurde da-

her eine alternative Einteilung von Grad I bis IV eingeführt, um zwischen akzeptabler und inakzeptabler Toxizität der vorbereitenden Therapie zu unterscheiden [10, 11] (Tabelle 3). Trotzdem gelingt es nicht immer, zwischen therapiebedingten und durch andere Faktoren bedingten Toxizitäten zu unterscheiden. Nebenwirkungen der Schweregrade III und IV sind nach der autologen Stammzelltransplantation seltener als nach der allogenen

Knochenmark, Immunsystem

Panzytopenie: Neutropenie, Lymphopenie und Infektionen, Thrombozytopenie und Blutung, Anämie

Oropharynx

Stomatitis, Mukositis und andere orale Komplikationen, Blutung, Parotitis, Sinusitis

Gastrointestinaltrakt

Gastroenteritis, Ösophagitis, Ulzera, Diarrhö, Ileus, hämorrhagische Kolitis, Übelkeit, Erbrechen, Störungen des Flüssigkeits- und Elektrolythaushaltes, Pankreatitis

Lunge

Infektionen, diffuse alveoläre Blutung, akutes Atemnotsyndrom (acute respiratory distress syndrome: ARDS), interstielle Pneumonie, obstruktive Bronchitis, Fibrose

Leber

Leberfunktionsminderung, Gerinnungsstörungen, Lebervenenverschuß (VOD), Infektionen, Cholestase, Leberzellnekrose, Hepatitis

Niere, Harnwege

Nierenversagen, akute Tubulusnekrose, hämorrhagische Zystitis

Herz und Kreislaufsystem

Kardiomyopathie, EKG-Veränderungen, Herzrhythmusstörungen, akuter Myokardinfarkt, plötzlicher Herztod, kardio-gener Schock, arterielle Hypertonie, Perikarderguß

Zentrales Nervensystem

Blutung, Thrombose, Krämpfe, Infektionen, Ödem, psychische Veränderungen, Enzephalopathie

Haut

Erythem, Desquamation, Epidermiolyse, Lyell-Syndrom, Hypersensitivitätsreaktionen, Infektionen, Blutungen, Pigmentierung, Onychomalazie, reversible Alopezie

Tabelle 2. Wichtige akute Toxizität und Komplikationen nach myeloablativer oder konditionierender Therapie.

ÜBERSICHT

Toxizität	Grad I	Grad II	Grad III
Herz	Geringe EKG-Veränderungen, keine Therapie erforderlich; Herzvergrößerung im Röntgenbild ohne klinische Symptome	Mäßige EKG-Veränderungen, therapiebedürftig, gut behandelbar, Monitorüberwachung ohne Therapie erforderlich; oder Herzinsuffizienz behandelbar mit Digitalis oder Diuretika	Schwere EKG-Veränderungen nicht oder kaum behandelbar; Herzinsuffizienz ohne Ansprechen auf die Therapie; Voltageabnahme um mehr als 50%
Blase	Makrohämaturie 2 Tage nach der letzten Chemotherapie, ohne Beschwerden, ohne Zystitis und nicht infektiös bedingt	Makrohämaturie sieben Tage nach der letzten Chemotherapie ohne infektiöse Ursache; oder Hämaturie nach zwei Tagen mit subjektiven Beschwerden ohne infektiöse Ursache	Hämorrhagische Zystitis mit frischem Blut, invasive lokale Maßnahmen sind erforderlich mit der Instillation von sklerosierenden Medikamenten; Nephrostomie oder operativer Eingriff
Niere	Kreatininanstieg auf das Doppelte des Ausgangswertes vor Therapiebeginn	Kreatininanstieg um mehr als das Doppelte des Ausgangswertes, nicht dialysepflichtig	Dialysepflichtig
Lunge	Dyspnoe ohne Veränderungen im Röntgenthorax, nicht bedingt durch Infektion oder Herzinsuffizienz; oder Veränderungen im Röntgenbild mit isolierten Lungeninfiltraten oder diskreten interstitiellen Veränderungen ohne klinische Symptome, nicht bedingt durch Infektion oder Herzinsuffizienz	Röntgenthoraxveränderungen durch ausgedehnte lokale Infiltrate oder mäßige interstitielle Veränderungen, begleitet von Dyspnoe, die nicht durch Infektion oder Herzinsuffizienz bedingt ist; Abnahme von PO ₂ (>10% des Ausgangswertes), keine mechanische Beatmung erforderlich oder > 50% Sauerstoffbedarf mit Atemmaske, nicht bedingt durch Infektion oder Herzinsuffizienz	Interstitielle Veränderungen, mechanische Beatmung erforderlich oder > 50% Sauerstoff durch Atemmaske, aber nicht bedingt durch Infektion oder Herzinsuffizienz
Leber	Geringe Leberfunktionsstörung mit Bilirubinanstieg auf > 34 µmol/l bis 100 µmol/l; Gewichtszunahme > 2,5% und < 5% des Ausgangsgewichts, ohne kardiale Ursache; oder Anstieg der SGOT um mehr als das Doppelte, aber weniger als das Fünffache des niedrigsten Ausgangswertes vor Therapie	Mäßige Leberfunktionsstörungen mit Bilirubin zwischen 100 und 340 µmol/l; SGOT-Anstieg um mehr als das Fünffache des Vortherapie-wertes; klinisch oder bildgebend nach nachgewiesener Aszites > 100 ml; oder Gewichtszunahme von > 5% des Ausgangswertes ohne kardiale Ursache	Schwere Leberfunktionsstörung mit Bilirubinanstieg über 340 µmol/l; hepatische Enzephalopathie; oder Aszites mit Beeinträchtigung der Atemfunktion
ZNS	Somnolenz, Patient ist leicht weckbar und dann auch orientiert	Somnolenz, Verwirrtheit nach Erwecken; oder andere neue ZNS-Symptome ohne Bewußtseinsverlust, die nicht durch andere Therapie, Blutung oder ZNS-Infektionen erklärbar sind	Krampfanfälle oder Koma, die nicht durch (nachgewiesene) andere Medikamente, ZNS-Infektion oder Blutung erklärbar sind
Stomatitis	Schmerzen oder Ulzera ohne kontinuierliche intravenöse Analgetikatherapie	Schmerzen oder Ulzera, die eine kontinuierliche intravenöse Analgetikatherapie verlangen (Morphintherapie)	Schwere Ulzerationen oder Mukositis, prophylaktische Intubation erforderlich; oder nachgewiesene Aspirationspneumonie mit oder ohne Intubation
Gastrointestinaltrakt	Wäßrige Durchfälle > 500 ml aber < 2000 ml pro Tag, nicht infektiös bedingt	Wäßrige Durchfälle > 2000 ml pro Tag nicht durch Infektion bedingt; makroskopisch blutige Stühle ohne Wirkung auf das Herz-Kreislauf-System, nicht bedingt durch Infektion; oder Subileus, nicht durch eine Infektion bedingt	Ileus, permanente Flüssigkeitsabsaugung über nasogastrale Sonde erforderlich oder chirurgischer Eingriff erforderlich, Ileus nicht durch Infektion bedingt; oder hämorrhagische Enterokolitis mit Effekt auf das Herz-Kreislauf-System und Transfusionsbedürftigkeit

Tabelle 3. Toxizität der myeloablativen oder konditionierenden Therapie nach Organsystemen; es fehlt die Hauttoxizität, die ebenfalls häufig auftritt. Wenn die Summe der Schweregrade an Toxizität höchstens 6 beträgt, ist die Überlebenswahrscheinlichkeit signifikant besser als bei einer höheren Rate kumulativer Toxizität [10]. Grad-IV-Toxizität bedeutet tödliche Komplikation.

ÜBERSICHT

Stammzelltransplantation, selbst wenn dieselbe myeloablative Therapie verwendet wurde.

Toxizität und Komplikationen lassen sich in frühe, das heißt während der ersten 100 Tage auftretende, und spätere Ereignisse einteilen. Während der ersten drei Wochen nach Stammzelltransplantation können als Folge der Ganzkörperbestrahlung oder zytostatischen Chemotherapie reversible, schmerzhafte Schleimhautnekrosen im Mund und im gesamten Gastrointestinaltrakt auftreten, die sich auch in Diarrhö, Bauchschmerzen, hämorrhagischer Enterokolitis und Dermatonie äußern können. Methotrexat zur Prophylaxe der GvHD bei allogener Stammzelltransplantation verstärkt die Mukositis und Enterokolitis noch zusätzlich. Nicht selten führt die vorbereitende Therapie, insbesondere wenn Cyclophosphamid verwendet wird, zur hämorrhagischen Zystitis. Diese Symptome und Befunde müssen von der GvHD abgegrenzt werden. Zu diesen Schleimhautentzündungen kommen fast immer Superinfektionen durch lokale Erreger, die trotz antimikrobieller Prophylaxe persistieren, wie grampositive und gramnegative Aerobier, Sproßpilze und Viren der Herpesgruppe. Gleichzeitig bedeutet die Schädigung der Schleimhäute, daß Erreger sehr leicht in die Blutbahn gelangen und zur Bakteriämie oder Sepsis führen können. Mukositis und Gastroenterokolitis heilen normalerweise nach zwei bis drei Wochen ab. Dieser Heilungsprozeß verläuft deutlich rascher, wenn die Regeneration der Granulozyten begonnen hat.

LEBERVENENVERSCHLUSS-
KRANKHEIT

Nach hochdosierter zytoreduktiver Therapie kann eine Lebervenenverschlußkrankheit (veno-occlusive liver disease: VOD) auftreten [9]. Sie ist eine typische Komplikation der vorbereitenden Therapie vor allogener und autologer Transplantation und bei einigen Protokollen die dosislimitierende Toxizität. Klinisch ist die Lebervenenverschlußkrankheit durch Bilirubinerrhöhung, schmerzhafte Hepatomegalie, Flüssigkeitsretention, Aszites und Nierenversagen charakterisiert [65]. Toxische Metaboliten, die durch zytoreduktive Therapie entstehen, führen durch sekundäre Zytokinak-

tivierung, Endothelschädigung, Verminderung von Inhibitoren der Gerinnung, Zellschludge und Leberzellschädigung zur Lebervenenverschlußkrankheit. Typische histologische Befunde der schweren VOD sind massive Schädigungen der zentrilobulären Region der Leberazini, begleitet von verschlossenen hepatischen Venolen. Innerhalb der ersten 20 Tage nach Transplantation erkranken bis zu 54% der Patienten an einer VOD. Problematisch ist oft die Entwicklung weiterer Organstörungen, bis zum Multiorganversagen. Entsprechend dem Schweregrad sterben 9% der Patienten mit geringer, 23% der Patienten mit mäßiger und 98% der Patienten mit schwerer VOD [65]. Bisher sind folgende Risikofaktoren bekannt:

a) Vor Therapie: erhöhte Transaminasen, Infektionen, Lebermetastasen, zweite Transplantation, frühere Strahlentherapie bei der die Leber im Strahlenfeld lag.

b) Antimikrobielle Therapie und Infektionen: Amphotericin B, Anzahl der Fiebertage nach Beginn der vorbereitenden Therapie [65].

c) Vorbereitende Therapie: Die zytoreduktive Therapie ist die Hauptursache der VOD, jedoch gibt es keinen sicheren Hinweis auf bestimmte Zytostatika, obwohl die Kombination von Busulfan und Cyclophosphamid oft angeschuldigt wurde [9].

d) Sonstige Faktoren: Mehrere Studien haben gezeigt, daß die Lebervenenverschlußkrankheit bei autologer und allogener Transplantation mit HLA-identischen Geschwisterspendern gleich häufig auftritt [65], jedoch daß sie bei Transplantation mit HLA-differenten oder nichtverwandten Spendern wesentlich mehr Patienten betrifft [65].

INFEKTIONEN

Unabhängig von der Quelle der hämatopoetischen Stammzellen bleiben alle Patienten für mehrere Monate nach Transplantation stark immundefizient, weil das Immunsystem nur langsam regeneriert. Insbesondere die GvHD verursacht immer eine ausgeprägte Immundefizienz, die nach Transplantation mit nichtverwandten Spendern am deutlichsten ist. Die immunsuppressive Prophylaxe oder Therapie der GvHD zum Beispiel mit Cyclosporin A, Steroiden oder Antilymphozytenserum ver-

stärkt zunächst die Immundefizienz. Infektionen sind daher sehr eng mit der allogenen Stammzelltransplantation verbunden und wichtige Ursachen von Morbidität und Mortalität. Tödliche Infektionen sind besonders eng mit der GvHD korreliert. Jedoch auch ohne GvHD und bei der autologen Stammzelltransplantation sind Infektionen häufige Todesursachen.

Nach der Stammzelltransplantation können drei Phasen mit unterschiedlichem Infektionsrisiko, Erregerspektrum und Infektionstyp abgegrenzt werden, die parallel zur hämatologischen und immunologischen Rekonstitution verlaufen [98].

□ **Granulozytopeniephase:** Als Folge der hochdosierten Chemoradiotherapie ist die erste unmittelbare Phase nach Stammzelltransplantation charakterisiert durch ausgeprägte Granulozytopenie mit Werten zwischen 0 und 1000 Granulozyten/ μ l. Diese Phase dauert je nach Art der Transplantation zwölf bis 30 Tage. Zunächst treten Bakteriämien auf, gefolgt von Infektionen durch Sproßpilze oder das Herpes-simplex-Virus (HSV) [67].

□ **Intermediäre Phase nach Granulozytenregeneration:** Diese Phase umfaßt den Zeitraum von der Erholung der Neutrophilen von Tag 15 bis 30 bis Tag 100 nach Stammzelltransplantation. Die Bakterien- und Pilzinfektionen der Phase I nehmen ab, auch wenn sie oft nicht vollständig ausheilen. Es bestehen humorale und zelluläre Immundefekte, die abhängig von Grundkrankheit, Therapiedosis und Art der Transplantation stark variieren. Hinzu kommt bei der allogenen Stammzelltransplantation eine bereits existierende oder neu auftretende akute GvHD, die immunsuppressiv behandelt werden muß. Infektionen durch das Zytomegalievirus (CMV) gehören zu den bedrohlichsten Komplikationen nach allogener, aber auch autologer Stammzelltransplantation. Bei der akuten GvHD ist das Risiko einer Zytomegalievirusinfektion am größten. Andererseits treten die meisten schweren Zytomegalievirusinfektionen bei Patienten mit GvHD auf [68]. Am gravierendsten sind Zytomegalievirusinfektionen bei der Stammzelltransplantation mit nichtverwandten Spendern. Durch eine bessere und frühere Zytomegalievirusdiagnostik mit dem Antigennachweis (pp65) in Leukozyten

oder dem Virus-DNA-Nachweis mit der Polymerasekettenreaktion ist eine frühere und gezielte Therapie möglich geworden [15, 24, 28, 54, 83]. Dadurch hat in den letzten Jahren die Rate der letalen Zytomegalieviruskomplikationen ebenso abgenommen wie durch die prophylaktische Ganciclovirtherapie. Auch die Prophylaxe mit Zytomegalievirus-seronegativen Bluttransfusionen, Leukozytenfiltern und Immunglobulinen hat die Inzidenz der Zytomegalievirusinfektion reduziert.

Sehr oft ist die Lunge von Infektionen betroffen, möglicherweise begünstigt durch schädigende Elemente der Konditionierung, wie zum Beispiel die Ganzkörperbestrahlung. Pulmonale Infektionen können lokalisiert auftreten und sind häufig durch Bakterien oder Pilze bedingt. Interstitielle Pneumonien können durch Zytomegalievirus, Pneumozystis carinii, Adenoviren, Herpes-simplex-Virus, Legionella pneumophila, Mycoplasma pneumoniae, aber auch durch Candida-Spezies, Aspergillus und andere Erreger entstehen [59]. Zytomegalievirus verursacht fast die Hälfte der interstitiellen Pneumonien mit einer Letalität von 50 bis 90% [60, 62, 68]. Insgesamt zählen Lungenerkrankungen zu den bedrohlichsten Komplikationen [59].

□ **Späte Phase nach Stammzelltransplantation:** Die dritte Phase beginnt 100 Tage nach Stammzelltransplantation. Das Risiko, an schweren Infektionen zu erkranken, ist geringer. Jedoch sind alle Patienten noch mäßig immundefizient, insbesondere Patienten mit chronischer GvHD, bei denen Antikörperproduktion und T-Zellfunktionen gestört sind [110]. Nach einer Transplantation mit nichtverwandten Spendern bleibt das Infektionsrisiko deutlich erhöht [73].

Es treten vorwiegend bakterielle Infektionen mit bekapselten Erregern wie Streptococcus pneumoniae und Haemophilus influenzae auf, aber auch Virusinfektionen kommen häufig vor. Klinisch imponieren bedrohliche interstitielle Pneumonien durch Zytomegalievirus, Varizella zoster oder Pneumocystis carinii. Nach Rekonstitution des Immunsystems können ab dem zweiten Jahr nach Transplantation Impfungen gegen Polio, Tetanus, Diphtherie, Influenza und Haemophilus influenzae erforderlich sein [61].

GRAFT-VERSUS-HOST-KRANKHEIT

Mit der erfolgreichen allogenen Stammzelltransplantation werden die hämatopoetischen Zellen des Empfängers durch Zellen des Spenders ersetzt [96, 97]. Das Immunsystem einschließlich der Zellen des Makrophagensystems stammt von Stammzellen des Spenders ab. Bei jeder allogenen Stammzelltransplantation resultieren daraus Interaktionen zwischen transplantierten immunreaktiven Zellen und Empfängerorganismus, die als Graft-versus-Host-Reaktion bezeichnet werden [26, 82]. Die Ursache der Graft-versus-Host-Reaktion sind Differenzen bezüglich der Transplantationsantigene zwischen Spender und Empfänger, auf die die T-Lymphozyten des Spenders reagieren und Zytokine produzieren [26]. Dadurch werden weitere Zellen rekrutiert und Histokompatibilitätsantigene exprimiert. Die direkte Zytolyse durch aktivierte T-Zellen und Zytokine wie der Tumor-Nekrose-Faktor- α und Interleukin 1 schädigen das Gewebe von Haut, Mund- und Darmschleimhäuten, Leber und Bronchien [102].

Auch bei Empfängern von HLA-identischen Stammzellen kann es durch Unterschiede zwischen den Minor-Histokompatibilitätsantigenen zur Lymphozytenaktivierung und akuten Graft-versus-Host-Reaktion kommen [36, 46]. Das entsprechende Krankheitssyndrom mit den bevorzugten Zielorganen Haut, Leber und Darm wird Graft-versus-Host-Disease (GvHD) genannt [96, 97].

□ **Akute GvHD:** Nach dem Ausmaß der Organbeteiligung läßt sich die früh nach Stammzelltransplantation auftretende akute GvHD in vier Schweregrade (I bis IV) einteilen [33, 79, 96] (Tabelle 4a). Je schwerer die GvHD, desto ausgeprägter ist die Immundefizienz, mit einer entsprechenden Zunahme schwerer Infektionen. Daher ist die GvHD eine der Hauptursachen der transplantationsassoziierten Morbidität und Mortalität innerhalb der ersten Monate nach Stammzelltransplantation [37]. In einer internationalen Analyse von 2000 Patienten nach Transplantation mit HLA-identischen Geschwisterspendern war eine akute GvHD der Grade II bis IV bei 22% der Patienten direkte oder indirekte Todesursache [29]. Das Risiko einer

Zytomegalievirusinfektion und einer tödlichen Zytomegalieviruspneumonie ist bei der akuten GvHD signifikant erhöht [68]. Nach einer akuten GvHD folgt signifikant häufiger eine chronische GvHD. Es besteht daher kein Zweifel, daß die akute GvHD prophylaktisch unterdrückt werden muß [92]. Cyclosporin A für sechs bis neun Monate kombiniert mit niedrigdosiertem Methotrexat während der ersten Tage nach Transplantation oder kombiniert mit Prednisolon kann die GvHD unterdrücken. Trotz immunsuppressiver Prophylaxen tritt eine akute GvHD bei 20 bis 80% der Empfänger von nicht T-Zell-depletierter HLA-identischer Knochenmark auf [19, 29, 71, 90, 91]. Durch die Depletion reifer T-Zellen aus dem Transplantat kann die Rate der schweren akuten GvHD deutlich vermindert werden [45, 80, 89, 100, 111]. Jedoch kommt es dann wesentlich häufiger zur Abstoßung oder zum Rezidiv der Grundkrankheit, so daß der Anteil krankheitsfrei überlebender Patienten in vielen Studien nicht größer ist als bei der rein medikamentösen GvHD-Prophylaxe [64, 89, 111]. Alternativen sind möglicherweise die Transplantation definierter Mengen an T-Zellen [53, 100] oder die selektive Depletion von CD8⁺-Zellen aus dem Transplantat [72]. Auch die Isolation der Patienten mit antimikrobieller Darmdekontamination und Suppression der anaeroben Darmkeime vermindert signifikant das Risiko der akuten GvHD [12].

Außer dem HLA-Mismatch zwischen Spender und Empfänger sind folgende Risikofaktoren für die akute GvHD bekannt: Geschlechtsdifferenz zwischen Spender und Empfänger, weiblicher Spender für männlichen Empfänger, anderer Familienspender als HLA-identischer Geschwisterspender, nichtverwandter Spender, Alloimmunisierung des Spenders durch Transfusionen oder Schwangerschaft, höheres Alter des Patienten, positiver Zytomegalievirus-Serostatus, schlechter Allgemeinzustand des Patienten [29, 38, 107].

□ **Chronische GvHD:** Die chronische GvHD entsteht durch autoreaktive und alloreaktive T-Zellen, wenn der funktionsuntüchtige Thymus diese Zellen nicht eliminieren oder vermindern kann. Diese T-Zellen reagieren mit Antigen-determinanten der HLA-Klasse-II-

ÜBERSICHT

Moleküle und produzieren auch ohne Stimulation durch Interleukin-2 vermehrt Zytokine wie Interleukin-4 und Interferon- γ . Sie können die Kollagensynthese durch Fibroblasten anregen. Dadurch können die Autoimmunkrankheiten vergleichbaren klinischen Befunden bei chronischer GvHD erklärt werden [26]. Die B-Zellen proliferieren kaum und produzieren wenig Antikörper. Bei reduzierter Funktion sind die T-Helferlymphozyten (CD4⁺) funktionell

eingeschränkt, während unspezifische Suppressorzellen vermehrt sind. Die Patienten sind daher sehr anfällig für Infektionen. Viele Patienten mit GvHD haben Hautveränderungen, mit Vitiligo, Dyspigmentation und Lichen-planus-ähnlichen Veränderungen. Hautanhangsgebilde können zerstört sein mit nachfolgender Alopezie oder Nageldystrophie.

Eine cholestatische Hepatitis, ähnlich der akuten GvHD, kommt häufig vor.

Lymphozyten können exokrine Drüsen zerstören und ein Sicca-Syndrom mit Atrophie und Trockenheit von Schleimhautoberflächen hervorrufen. Oft sind Augen, Mund, Atemwege, Ösophagus und Vagina betroffen. Die Hämatopoese kann ebenfalls supprimiert sein, mit Anämie, Thrombozytopenie und Leukopenie.

Die ausgeprägte (extensive) chronische GvHD ist charakterisiert durch Sklerose der Haut, Erythem, Leberenzymerrhöhung, Sicca-Syndrom mit Mukositis und Polyserositis, Ösophagitis, Enteritis, Myositis, bakterielle Infektionen, Gewichtsabnahme und Kontrakturen [87] (Tabelle 4b). Später ähnelt die schwere ausgeprägte chronische GvHD der Sklerodermie mit Hautverdickungen, Hautatrophie und chronischen Ulzera.

Eine chronische GvHD, meist nur geringer Ausprägung, tritt bei 30 bis 60% der Patienten auf. Bei HLA-Differenzen zwischen Spender und Empfänger, weiblichem Spender für männlichen Empfänger, höherem Patientenalter und vorausgegangener akuter GvHD der Grade II bis IV nimmt das Risiko der chronischen GvHD signifikant zu [7, 74]. Zur Therapie werden Cyclosporin A, Steroide, Azathioprin,

Akute GvHD, Schweregrad der Organbeteiligung				
Haut (bei histologisch gesicherter GvHD)	Leber	Darm		
1+ Makulopapulöses Exanthem, mehr als 25% der Körperoberfläche	GOT 150–750 IE/l und Bilirubin 34–50 $\mu\text{mol/l}$	Diarrhö mehr als 500 ml pro Tag		
2+ Makulopapulöses Exanthem, 20–50% der Körperoberfläche	Bilirubin 51–100 $\mu\text{mol/l}$ mit und ohne GOT-Anstieg	Diarrhöen 1000–1500 ml pro Tag		
3+ Generalisierte Erythrodermie	Bilirubin 101–255 $\mu\text{mol/l}$ mit und ohne GOT-Anstieg	Diarrhöen über 1500 ml pro Tag		
4+ Generalisierte Erythrodermie mit Blasenbildung und Desquamation	Bilirubin über 255 $\mu\text{mol/l}$	Starke Bauchschmerzen mit und ohne Ileus		
Auf dieser Klassifikation basiert die folgende Gesamtbeurteilung der akuten GvHD:				
Klinische Gesamtbeurteilung der akuten GvHD				
Grad	Haut	Leber	Darm	Klin. Allgemeinzustand
I	1–2	0	0	normal
II	1–3 oder	1 oder	1	leicht reduziert
III	2–3	2–3 oder	2–3	deutlich reduziert
IV	2–4 oder	2–4	2–4	sehr stark reduziert
Funktionelle Einteilung der akuten GvHD nach dem Ausmaß der Organbeteiligung				
Grad	Haut	Leber	Darm	
I	Exanthem < 50% der Körperoberfläche	–	–	
II	Exanthem > 50% der Körperoberfläche	oder Bilirubin 30–50 $\mu\text{mol/l}$	Diarrhöen* > 500 ml/Tag oder anhaltende Übelkeit**	
III–IV	Generalisierte Erythrodermie mit Blasenbildung	oder Bilirubin > 50 $\mu\text{mol/l}$	Diarrhöen > 1000 ml/Tag	
* Stuhlvolumen bei Erwachsenen, bei Kindern muß das Volumen nach der Körperoberfläche bestimmt werden.				
** Anhaltende Übelkeit bei histologisch dokumentierter GvHD im Magen oder Duode-				

Tabelle 4a. Einteilungen der GvHD [79, 96]. Akute GvHD.

Chronische GvHD, Gesamtbeurteilung
I Begrenzte (limitierte) GvHD
1. Lokalisierter Hautbefall und/oder
2. Leberdysfunktion durch cGvHD
II Ausgedehnte chronische GvHD
1. Generalisierter Hautbefall oder
2. Lokalisierter Hautbefall und/oder Leberdysfunktion durch cGvHD und zusätzlich
a) Leberhistologie mit chronisch aggressiver Hepatitis oder brückenbildenden Nekrosen oder Zirrhose oder
b) Augenbeteiligung: Im Schirmer-Test weniger als 5 mm Befeuchtung oder
c) Beteiligung der kleinen Speicheldrüsen oder der Mundschleimhaut, gesichert durch Lippenbiopsie oder
d) Beteiligung eines anderen Zielorgans (Darm, Lunge)

Tabelle 4b. Einteilungen der Graft-versus-Host-Krankheit (GvHD) [79, 96]. Chronische GvHD.

Thalidomid oder UVA-Strahlen verwendet [26, 101].

GRAFT-VERSUS-LEUKÄMIE- BZW. GRAFT-VERSUS-TUMOR-EFFEKT

Rezidive von Leukämie oder malignem Lymphom treten nach allogener Stammzelltransplantation signifikant seltener auf als nach syngener [42, 93] oder autologer Stammzelltransplantation [57, 106]. Dieser Graft-versus-Leukämie-Effekt (GvL) der transplantierten Zellen wird auch allgemein als Graft-versus-Tumor-Effekt (GvT) bezeichnet, obwohl er bisher bei soliden Tumoren nicht bewiesen wurde. Er wird durch T-Zellen, natürliche Killerzellen, lymphokinaktivierte Killerzellen und Zytokine wie Interleukin-2, Tumor-Nekrose-Faktor- α und Interferon- γ vermittelt [38, 93]. Der GvL ist mit der GvHD assoziiert [37, 105, 106], er tritt in geringerem Ausmaß auch ohne klinisch erkennbare GvHD auf [38]. Die Depletion der T-Zellen aus dem allogenen Transplantat zur Prophylaxe der GvHD vermindert den GvL und erhöht das Leukämie rezidivrisiko signifikant, auch im Vergleich zu Patienten ohne GvHD [4, 35]. Es konnte gezeigt werden, daß für den GvL die kritische Mindestmenge an T-Zellen 1×10^5 pro Kilogramm Körpergewicht beträgt [100]. Enttäuschend blieben die Untersuchungen zur adoptiven Immuntherapie mit der zusätzlichen Transfusion von Spenderlymphozyten nach Transplantation. Obwohl die Rezidivrate der malignen Erkrankungen zurückging, wurde dieser Vorteil durch mehr akute GvHD mit tödlichen Komplikationen wieder aufgehoben. Bei der chronischen myeloischen Leukämie gibt es daher am wenigsten Rezidive und tödliche Komplikationen mit einer minimalen akuten GvHD des Schweregrades I [37].

CHRONISCHE TOXIZITÄT UND LANGZEITNEBENWIRKUNGEN

Spät komplikationen treten assoziiert mit der Transplantation und der vorbereitenden Therapie auf. Häufig liegt eine multifaktorielle Genese vor. Nachstehende Spätfolgen wurden häufiger beobachtet: Erkrankungen der Lunge und Atemwege, Störungen der Autoimmunität, neuroendokrine Störungen,

ophthalmologische Probleme, aseptische Knochennekrosen, dentale und periodontale Schäden, Dysfunktionen im Urogenitaltrakt, Myelodysplasie und Sekundärmalignomen [22, 23, 69, 109].

Endokrine Störungen treten häufig auf und betreffen überwiegend die Funktion der Gonaden. Insbesondere bei Patientinnen nach der Pubertät muß eine Hormonsubstitution erfolgen. In Abhängigkeit von der Konditionierung können bei Kindern endokrine Störungen mit Auswirkungen auf das Wachstum und die Schilddrüsenfunktion auftreten [23, 27, 31].

Ein wichtiges Problem ist die Sterilität, die bei Patienten nach Ganzkörperbestrahlung und hochdosierter Chemotherapie fast immer eintritt. Doch gibt es einzelne Fallberichte, insbesondere bei Frauen, daß die Fertilität noch erhalten bleibt oder wiederkehrt. Nach bisher vorliegenden Ergebnissen kommen bei Kindern, die nach einer solchen Therapie gezeugt und geboren wurden, nicht häufiger Mißbildungen oder maligne Erkrankungen vor als bei vergleichbaren Kindergruppen, deren Eltern keine Transplantation erhalten hatten. Wegen der noch relativ kurzen Zeitspanne, seit die ersten Knochenmarktransplantationen durchgeführt wurden, ist noch keine endgültige Aussage über die Häufigkeit von Sekundärmalignomen zu treffen. Derzeit wird von einem fünf- bis zehnfach höherem Risiko therapieinduzierter Neoplasien ausgegangen. Bemerkenswert ist, daß die bei Organtransplantation beobachtete relativ hohe Rate von Lymphomen nach der Stammzelltransplantation nicht auftritt, sofern die T-Zellen aus dem Transplantat nicht komplett entfernt worden sind.

An den Augen können in Abhängigkeit von der vorbereitenden Therapie Schäden auftreten. Insbesondere nach einer Ganzkörperbestrahlung treten bei 10 bis 20% der Patienten Katarakte auf. Selbst bei Patienten mit chemischer Konditionierung können Katarakte vorkommen. Bei Patienten mit chronischer GvHD können erhebliche okuläre Probleme im Rahmen eines Sicca-Syndroms auftreten. In Humerus- oder Femurkopf können bei manchen Patienten aseptische Knochennekrosen zu Beschwerden führen. Diese Nekrosen treten meist als Folge der Steroidtherapie auf, die bei vielen Patienten nötig ist.

Teil II mit dem Titel „Indikationen zur Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen nach myeloablativer Therapie“ erscheint in einem der nächsten Hefte der Medizinischen Klinik.

LITERATUR

1. Agematsu, K., F. Kitahara, Y. Uehara, H. Kawai, Y. Miyagawa, A. Komiya, Y. Nakahori, Y. Nakagome, T. Akabane: Detection of engraftment and chimerism after bone marrow transplantation by in situ hybridization using a Y-chromosome specific probe. *Amer. J. Hemat.* 33 (1990), 255–260.
2. Anasetti, C., D. Amos, P. G. Beatty, F. R. Appelbaum, W. Bensinger, C. D. Buckner, R. Clift, K. Doney, P. J. Martin, E. Mickelson, B. Nisperos, J. O'Quigley, R. Ramberg, J. E. Sanders, P. Stewart, R. Storb, K. M. Sullivan, R. P. Witherspoon, E. D. Thomas, J. A. Hansen: Effect of HLA compatibility on engraftment of bone marrow transplants in patients with leukemia or lymphoma. *New Engl. J. Med.* 320 (1989), 197–204.
3. Andrews, R. G., J. W. Singer, I. D. Bernstein: Monoclonal antibody 12-8 recognizes a 115-kd molecule present on both unipotent and multipotent hematopoietic colony-forming cells and their precursors. *Blood* 67 (1986), 842–845.
4. Apperley, J. F., F. R. Mauro, J. M. Goldman, W. Gregory, C. K. Arthur, J. Hows, W. Arcese, G. Papa, F. Mandelli, D. Wardle, P. Gravett, I. M. Franklin, G. Bandini, P. Ricci, S. Tura, A. Iacone, G. Torlonato, W. Heit, R. Champlin, R. P. Gale: Bone marrow transplantation for chronic myeloid leukaemia in first chronic phase: importance of a graft-versus-leukaemia effect. *Brit. J. Haemat.* 69 (1988), 239–245.
5. Armitage, J. O.: Treatment of non-Hodgkin's lymphoma. *New Engl. J. Med.* 328 (1993), 1023–1030.
6. Armitage, J. O.: Bone marrow transplantation. *New Engl. J. Med.* 330 (1994), 827–838.
7. Atkinson, K., M. M. Horowitz, R. P. Gale, D. W. van Bekkum, E. Gluckman, R. A. Good, N. Jacobsen, H.-J. Kolb, A. A. Rimm, O. Ringden, C. Rozman, K. A. Sobocinski, F. E. Zwaan, M. M. Bortin: Risk factors for chronic graft-versus-host disease after HLA-identical sibling bone marrow transplantation. *Blood* 75 (1990), 2459–2464.
8. Baum, C. M., I. L. Weissman, A. S. Tsukamoto, A. M. Buckle, B. Paule: Isolation of a candidate human hematopoietic stem-cell population. *Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.)* 89 (1992), 2804–2808.
9. Bearman, S. I.: The syndrome of hepatic veno-occlusive disease after marrow transplantation. *Blood* 85 (1995), 3005–3020.
10. Bearman, S. I., F. R. Appelbaum, A. Back, F. B. Petersen, C. D. Buckner, K. M. Sullivan, H. G. Schoch, L. D. Fisher, E. D. Thomas: Regimen-related toxicity and early posttransplant survival in patients undergoing marrow transplantation for lymphoma. *J. clin. Oncol.* 7 (1989), 1288–1294.
11. Bearman, S. I., F. R. Appelbaum, C. D. Buckner, F. B. Petersen, L. D. Fisher, R. A. Clift, E. D. Thomas: Regimen-related toxicity in patients undergoing bone marrow transplantation. *J. clin. Oncol.* 6 (1988), 1562–1568.
12. Beelen, D. W., E. Haralambie, H. Brandt, G. Linzenmeier, K. D. Müller, K. Quabeck, H. G. Sayer, U. Graeven, H. K. Mahmoud, U. W. Schaefer: Evidence that sustained growth suppression of intestinal anaerobic bacteria reduces the risk of acute graft-versus-host disease after sibling marrow transplantation. *Blood* 80 (1992), 2668–2676.
13. Bender, J. G., K. L. Unverzagt, D. E. Walker, W. Lee, D. E. Van Epps, D. H. Smith, C. C. Stewart, L. B. To: Identification and comparison of CD34-positive cells and their subpopulations from normal peripheral blood and bone marrow using multicolor flow cytometry. *Blood* 77 (1991), 2591–2596.
14. Bernhard, H., M. L. Disis, S. Heimfeld, S. Hand, J. R. Gralow, M. A. Cheever: Generation of immunostimulatory dendritic cells from human CD34+ hematopoietic progenitor cells of the bone marrow and peripheral blood. *Cancer Res.* 55 (1995), 1099–1104.
15. Boeckh, M., R. A. Bowden, J. M. Goodrich, M. Pettinger, J. D. Meyers: Cytomegalovirus antigen detection in

ÜBERSICHT

- peripheral blood leukocytes after allogeneic marrow transplantation. *Blood* 80 (1992), 1358–1364.
16. Bordignon, C., C. A. Keever, T. N. Small, N. Flomenberg, R. Dupont, R. J. O'Reilly, N. A. Kernan: Graft failure after T-cell-depleted human leukocyte antigen identical marrow transplants for leukemia: II. In vitro analyses of host effector mechanisms. *Blood* 74 (1989), 2237–2243.
 17. Buckner, C. D., R. A. Clift, J. E. Sanders, P. Stewart, W. I. Bensinger, K. C. Doney, K. M. Sullivan, R. P. Witherspoon, H. J. Deeg, F. R. Appelbaum et al.: Marrow harvesting from normal donors. *Blood* 64 (1984), 630–634.
 18. Busca, A., C. Anasetti, G. Anderson, F. R. Appelbaum, C. D. Buckner, K. Doney, P. J. Martin, E. Petersdorf, J. E. Sanders, J. A. Hansen: Unrelated donor or autologous marrow transplantation for treatment of acute leukemia. *Blood* 83 (1994), 3077–3084.
 19. Chao, N. J., G. M. Schmidt, J. C. Niland, M. D. Amylon, A. C. Dags, G. D. Long, A. P. Nademane, R. S. Negrin, M. R. O'Donnell, P. M. Parker et al.: Cyclosporine, methotrexate, and prednisone compared with cyclosporine and prednisone for prophylaxis of acute graft-versus-host disease. *New Engl. J. Med.* 329 (1993), 1225–1230.
 20. Craig, W., R. Kay, R. L. Cutler, P. M. Lansdorp: Expression of Thy-1 on human hematopoietic progenitor cells. *J. exp. Med.* 177 (1993), 1331–1342.
 21. De Witte, T., A. Gratwohl, N. Van Der Lely, A. Bacigalupo, A. C. Stern, B. Speck, A. Schattner, C. Nissen, E. Gluckman, W. E. Fibbe: Recombinant human granulocyte-macrophage colony stimulating factor accelerates neutrophil and monocyte recovery after allogeneic T-cell-depleted bone marrow transplantation. *Blood* 79 (1992), 1359–1365.
 22. Deeg, H. J.: Delayed complications and long term effects after bone marrow transplantation. *Hemat. Oncol. Clin. N. Amer.* 4 (1991), 641–657.
 23. Dopfer, R., D. Niethammer: Report on the international workshop of the Kind Philipp Foundation on late effects after bone marrow transplantation in childhood malignancies. *Pediat. Hemat. Oncol.* 10 (1993), 63–84.
 24. Einsele, H., G. Ehninger, M. Steidle, A. Vallbracht, M. Müller, H. Schmidt, J. G. Saal, H. D. Waller, C. A. Müller: Polymerase chain reaction to evaluate antiviral therapy for cytomegalovirus disease. *Lancet* 338 (1991), 1170–1172.
 25. Emminger, W., W. Emminger-Schmidmeier, P. Hocker, R. Hawliczek, C. Peters, J. Pawlowsky, G. Neuwirth, M. Kummer, H. Gädner: Autologous peripheral stem cell transplantation in children. *Klin. Pädiat.* 201 (1989), 299–303.
 26. Ferrara, J. L., H. J. Deeg: Graft-versus-host disease. *New Engl. J. Med.* 324 (1991), 667–674.
 27. Forman, S. J., K. G. Blume, E. D. Thomas: Bone marrow transplantation. Blackwell Scientific Publications, Boston 1994.
 28. Forman, S. J., J. A. Zaia: Treatment and prevention of cytomegalovirus pneumonia after bone marrow transplantation: Where do we stand? *Blood* 83 (1994), 2392–2398.
 29. Gale, R. P., M. M. Bortin, D. W. van Bekkum, J. C. Biggs, K. A. Dicke, E. Gluckman, R. A. Good, R. G. Hoffmann, H. E. M. Kay, J. H. Kersey, A. M. Marmont, T. Masaoka, A. A. Rimm, J. J. van Rood, F. E. Zwaan: Risk factors for acute graft-versus-host disease. *Brit. J. Haemat.* 67 (1987), 397–406.
 30. Gale, R. P., R. S. Sparkes, D. W. Golde: Bone marrow origin of hepatic macrophages. *Science* 201 (1978), 937–938.
 31. Giorgiani, G., M. Bozzola, F. Locatelli, P. Picco, M. Zecca, M. Cistemino, S. Dallorso, F. Bonetti, G. Dini, C. Borroni, M. B. Regazzi, P. De Stefano, F. Severi: Role of busulfan and total body irradiation on growth of prepubertal children receiving bone marrow transplantation and results of treatment with recombinant human growth hormone. *Blood* 86 (1995), 825–831.
 32. Gisselbrecht, C., H. G. Prentice, A. Bacigalupo, P. Biron, N. Milpied, H. Rubie, D. Cunningham, M. Legros, J. L. Pico, D. C. Linch, A. K. Burnett, J. H. Scarffe, W. Siegert, A. Yver: Placebo-controlled phase III trial of lenograstin in bone-marrow transplantation. *Lancet* 343 (1994), 696–700.
 33. Glucksberg, H., R. Storb, A. Fefer, C. D. Buckner, P. E. Neiman, R. A. Clift, K. G. Lerner, E. D. Thomas: Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HLA-matched sibling donors. *Transplantation* 18 (1974), 295–304.
 34. Goldman, J. M., J. F. Apperley, L. Jones, R. Marcus, A. W. Goolden, R. Batchelor, G. Hale, H. Waldman, C. D. Reid, J. Hows, E. Gordon-Smith, D. Catovsky, D. A. Galton: Bone marrow transplantation for patients with chronic myeloid leukemia. *New Engl. J. Med.* 314 (1986), 202–207.
 35. Goldman, J. M., R. P. Gale, M. M. Horowitz, J. C. Biggs, R. E. Champlin, E. Gluckman, R. G. Hoffmann, S. J. Jacobsen, A. M. Marmont, P. B. McGlave, H. A. Messner, A. A. Rimm, C. Rozman, B. Speck, S. Tura, R. S. Weiner, M. M. Bortin: Bone marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia in chronic phase: Increased risk for relapse associated with T-cell depletion. *Ann. intern. Med.* 108 (1988), 806–814.
 36. Goulmy, E., R. Schipper, J. Pool, E. Blokland, J. H. F. Falkenburg, J. Vossen, A. Gratwohl, G. B. Vogelsang, H. C. Van Houwelingen, J. J. van Rood: Mismatches of minor histocompatibility antigens between HLA-identical donors and recipients and the development of graft-versus-host disease after bone marrow transplantation. *New Engl. J. Med.* 334 (1996), 281–285.
 37. Gratwohl, A., J. Hermans, J. Apperley, W. Arcese, A. Bacigalupo, G. Bandini, P. DiBartolomeo, M. Boogaerts, A. Bosi, E. Carreras, A. Devergie, A. Ferrant, W. E. Fibbe, F. Frasson, G. Gahrton, J. Goldman, A. Iriondo, N. Jacobsen, H. J. Kolb, H. Link, M. Michallet, H. G. Prentice, J. Reiffers, F. V. Rhee: Acute graft-versus-host disease: Grade and outcome in patients with chronic myelogenous leukemia. *Blood* 86 (1995), 813–818.
 38. Horowitz, M. M., R. P. Gale, P. M. Sondel, J. M. Goldman, J. Kersey, H.-J. Kolb, A. A. Rimm, O. Ringdén, C. Rozman, B. Speck, R. L. Truitt, F. E. Zwaan, M. M. Bortin: Graft-versus-leukemia reactions after bone marrow transplantation. *Blood* 75 (1990), 555–562.
 39. Huang, S., L. W. Terstappen: Formation of hematopoietic microenvironment and hematopoietic stem cells from single human bone marrow stem cells. *Nature (Lond.)* 360 (1992), 745–749.
 40. Hübner, G., K. Batmer, U. Paaz, H. Link: Monitoring of relapse and remission in acute leukemias by DNA-fingerprint analysis. *Brit. J. Haematol.* 85 (1993), 320–325.
 41. Jin, N. R., R. S. Hill, F. B. Petersen, C. D. Buckner, P. S. Stewart, D. Amos, F. R. Appelbaum, R. A. Clift, W. I. Bensinger, J. E. Sanders, K. C. Doney, K. M. Sullivan, R. P. Witherspoon, H. J. Deeg, R. Storb, R. Livingston, Chard, E. D. Thomas: Marrow harvesting for autologous marrow transplantation. *Exp. Hemat.* 13 (1985), 879–884.
 42. Jones, R. J., R. F. Ambinder, S. Piantadosi, G. W. Santos: Evidence of a graft-versus-lymphoma effect associated with allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 77 (1991), 649–653.
 43. Kernan, N. A., G. Bartsch, R. Ash, P. G. Beatty, R. Champlin, A. Filipovich, J. Gajewski, J. A. Hansen, J. Henslee-Downey, J. McCullough, P. McGlave, H. A. Perkins, G. L. Phillips, J. Sanders, D. Stroneck, E. D. Thomas, K. G. Blume: Analysis of 462 transplantations from unrelated donors facilitated by the national marrow donor program. *New Engl. J. Med.* 328 (1993), 593–602.
 44. Kernan, N. A., C. Bordignon, G. Heller, I. Cunningham, H. Castro-Malaspina, B. Shank, N. Flomenberg, J. Burns, S. Y. Yang, P. Black, N. H. Collins, R. J. O'Reilly: Graft failure after T-cell-depleted human leukocyte antigen identical marrow transplants for leukemia: I. Analysis of risk factors and results of secondary transplants. *Blood* 74 (1989), 2227–2236.
 45. Kernan, N. A., N. H. Collins, L. Juliano, T. Cartagna, B. Dupont, R. J. O'Reilly: Clonable T lymphocytes in T cell-depleted bone marrow transplants correlate with development of graft-v-host disease. *Blood* 68 (1986), 770–773.
 46. Kernan, N. A., B. Dupont: Minor histocompatibility antigens and marrow transplantation. *New Engl. J. Med.* 334 (1996), 323–324.
 47. Körbling, M., D. Przepiorka, K. Van Besien, S. Giral, B. Andersson, Y. O. Huh, H. D. Kleine, D. Seong, A. B. Deisseroth, M. Andreeff, R. Champlin: Allogeneic blood stem cell transplantation for refractory leukemia and lymphoma: potential advantage of blood over marrow allografts. *Blood* 85 (1995), 1659–1665.
 48. Krall, W. J., P. M. Chahlita, L. S. Perlmutter, D. C. Skelton, D. B. Kohn: Cells expressing human glucocerebrosidase from a retroviral vector repopulate macrophages and central nervous system microglia after murine bone marrow transplantation. *Blood* 83 (1994), 2737–2748.
 49. Krause, D. S., M. J. Fackler, C. I. Civin, W. S. May: CD34: structure, biology, and clinical utility. *Blood* 87 (1996), 1–13.
 - 49a. Kurtzberg, J., M. Laughlin, M. L. Graham, C. Smith, J. F. Olson, E. C. Halperin, G. Ciocci, C. Carrier, C. E. Stevens, P. Rubinstein: Placental blood as a source of hematopoietic stem cells for transplantation into unrelated recipients. *N. Engl. J. Med.* 335 (1996), 157–166.
 50. Lane, T. A., P. Law, M. Maruyama, D. Young, D. Burgess, M. Mullen, M. Meallife, L. W. M. M. Tenstappen, A. Hardwick, M. Moubayad, F. Oldham, R. E. T. Corringham, A. D. Ho: Harvesting and enrichment of hematopoietic progenitor cells mobilized into the peripheral blood of normal donors by granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) or G-CSF: Potential role in allogeneic marrow transplantation. *Blood* 85 (1995), 275–282.
 51. Lee, M. Y., J. L. Lottfeld, K. L. Fevold: Identification and characterization of osteoclast progenitors by clonal analysis of hematopoietic cells. *Blood* 80 (1992), 1710–1716.
 52. Link, H., L. Arseniev, O. Bähre, R. J. Berenson, K. Batmer, J. Kadar, R. Jacobs, J. Casper, J. Kühl, J. Schubert, H. Diedrich, H. Poliwo: Combined transplantation of allogeneic bone marrow and CD34+ blood cells. *Blood* 86 (1995), 2500–2508.
 53. Link, H., L. Arseniev, O. Bähre, J. Kadar, H. Diedrich, H. Poliwo: Transplantation of allogeneic CD34+ blood cells. *Blood* 87 (1996), 4903–4909.
 54. Link, H., K. Batmer, H. Kugland, L. Arseniev, D. Kleine: Cytomegalovirusinfektion: Pathophysiologie, moderne Nachweisverfahren und Therapie beim immunsupprimierten Patienten. *Z. Tox. Med.* 2 (1990), 11–22.
 55. Link, H., M. Boogaerts, A. A. Fauser, S. Slavin, J. Reiffers, N. C. Gorin, A. M. Carella, F. Mandelli, S. Burdach, A. Ferrant, W. Linkesch, S. Tura, A. Bacigalupo, F. Schindl, H. Heinrichs: A controlled trial of recombinant human erythropoietin after bone marrow transplantation. *Blood* 84 (1994), 3327–3335.
 56. Link, H., M. A. Boogaerts, A. M. Carella, A. Ferrant, H. Gädner, N. C. Gorin, I. Harabacz, J. L. Harousseau, P. Hervé, J. Holdack, H. J. Kolb, O. Krieger, B. Labar, W. Linkesch, F. Mandelli, D. Maraninchi, E. Naparstek, U. Nicolay, D. Niederwieser, J. Reiffers, V. Rizzoli, W. Siegert, J. P. Vernant, T. De Witte: A controlled trial of recombinant human granulocyte-macrophage colony stimulating factor after total body irradiation, high dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation for acute lymphoblastic leukemia or malignant lymphoma. *Blood* 80 (1992), 2188–2195.
 57. Link, H., G. Hübner, C. Meyer, M. Freund, B. Schneider, H. Wandt, P. Schönrock-Nabulsi, M. Gramatzki, W. Queisser, E. Fackler-Schwalbe, B. Löffler, M. Raab, S. Öhl, U. Brack, S. Gabius, G. Ehninger: Prospective comparative trial of postremission therapy in adult patients with acute myeloblastic leukemia: high dose cytosine arabinoside versus allogeneic and unpurged autologous bone marrow transplantation. *Blood* 80, Suppl. 10 (1992), 114a.
 58. Link, H., H. J. Kolb, D. Niethammer, D. K. Hossfeld, K. Kubanek, H. Hempel: Voraussetzungen für die Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen. *Dtsch. Ärztebl.* 91 (1994), A 2592–2594.
 59. Link, H., U. Reinhard, E. Walter, P. Wernet, E. M. Schneider, H. Fischbach, M. Blaurock, K. Wilms, D. Niethammer, P. Ostendorf: Lung diseases after bone marrow transplantation. A study of clinic, radiology, histology, lung function and immunology. *Klin. Wschr.* 64 (1986), 595–614.
 60. Ljungman, P., P. Biron, A. Bosi, J. Y. Cahn, A. H. Goldstone, N.-C. Gorin, H. Link, C. Messina, M. Michallet, C. Richard, L. Verdonck: Cytomegalovirus interstitial pneumonia in autologous bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant.* 13 (1994), 209–212.
 61. Ljungman, P., C. Cordonnier, R. De Bock, H. Einsele, D. Engelhard, J. Grundy, H. Link, A. Locasciulli, G. Prentice, P. Reusser, P. Ribaud: Immunisations after bone marrow transplantation: results of a European survey and recommendations from the infectious diseases working party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 15 (1995), 455–460.
 62. Ljungman, P., D. Engelhard, H. Link, P. Biron, L. Brandt, S. Brunet, C. Cordonnier, L. Debussche, A. de Laurenti, H. J. Kolb, C. Messina, A. C. Newland, H. G. Prentice, C. Richard, T. Ruutu, T. Tilg, L. Verdonck: Treatment of interstitial pneumonitis due to cytomegalo-

- virus with ganciclovir and intravenous immune globulin: Experience of European bone marrow transplant group. Clin. infect. Dis. 14 (1992), 831–835.
63. Lowenthal, R. M., M. L. Cohen, K. Atkinson, J. C. Biggs: Apparent cure of rheumatoid arthritis by bone marrow transplantation. J. Rheum. 20 (1993), 137–140.
64. Maraninchi, D., D. Blaise, B. Rio, V. Leblond, F. Dreyfus, E. Gluckman, D. Guyotat, J. L. Pico, M. Michallet, N. Ifrah: Impact of T-cell depletion on outcome of allogeneic bone marrow transplantation for standard-risk leukaemias. Lancet II (1987), 175–178.
65. McDonald, G. B., M. S. Hinds, L. D. Fisher, H. G. Schoch, J. L. Wolford, M. Banaji, B. J. Hardin, H. M. Shulman, R. A. Clift: Veno-occlusive disease of the liver and multiorgan failure after bone marrow transplantation: a cohort study of 355 patients. Ann. intern. Med. 118 (1993), 255–267.
66. McGlave, P. B., P. De Fabritiis, A. Deisseroth, J. Goldman, M. Barnett, J. Reiffers, B. Simonson, A. Carella, D. Aeppli: Autologous transplants for chronic myelogenous leukaemia: Results from eight transplant groups. Lancet 343 (1994), 1486–1488.
67. Meyers, J. D.: Infection in bone marrow transplant recipients. Amer. J. Med. 81, Suppl. 1A (1986), 27–38.
68. Meyers, J. D., N. Flournoy, E. D. Thomas: Risk factors for cytomegalovirus infection after human marrow transplantation. J. infect. Dis. 153 (1986), 478–488.
69. Miller, J. S., D. C. Arthur, C. E. Litz, J. P. Neglia, W. J. Miller, D. J. Weisdorf: Myelodysplastic syndrome after autologous bone marrow transplantation: an additional late complication of curative cancer therapy. Blood 83 (1994), 3780–3786.
70. Nademanee, A., G. M. Schmidt, P. Parker, A. C. Dagens, A. Stein, D. S. Snyder, M. O'Donnell, E. P. Smith, D. E. Stepan, A. Molina, K. K. Wong, K. Margolin, G. Somlo, B. Littrell, D. Woo, I. Sniecinski, J. C. Niland, S. J. Forman: The outcome of matched unrelated donor bone marrow transplantation in patients with hematologic malignancies using molecular typing for donor selection and graft-versus-host disease prophylaxis regimen of cyclosporine, methotrexate, and prednisone. Blood 86 (1995), 1228–1234.
71. Nash, R. A., M. S. Pepe, R. Storb, G. Longton, M. Pettinger, C. Anasetti, F. R. Appelbaum, R. A. Bowden, H. J. Deeg, K. Doney et al.: Acute graft-versus-host disease: analysis of risk factors after allogeneic marrow transplantation and prophylaxis with cyclosporine and methotrexate. Blood 80 (1992), 1838–1845.
72. Nimer, S. D., J. Giorgi, J. L. Gajewski, N. Ku, G. J. Schiller, K. Lee, M. Territo, W. Ho, S. Feig, M. Selch, V. Isacescu, T. A. Reichert, R. E. Champlin: Selective depletion of CD8+ cells for prevention of graft-versus-host disease after bone marrow transplantation: A randomized controlled trial. Transplantation 57 (1994), 82–87.
73. Ochs, L. A., X. O. Shu, J. Miller, H. Enright, J. Wagner, A. Filipovich, W. Miller, D. Weisdorf: Late infections after allogeneic bone marrow transplantation: Comparison of incidence in related and unrelated donor transplant recipients. Blood 86 (1995), 3979–3986.
74. Ochs, L. A., W. J. Miller, A. H. Filipovich, R. J. Haake, P. B. McGlave, B. R. Blazar, N. K. C. Ramsay, J. H. Kersey, D. J. Weisdorf: Predictive factors for chronic graft-versus-host disease after histocompatible sibling donor bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant. 13 (1994), 455–460.
75. Ottinger, H., M. Grosse-Wilde, A. Schmitz, H. Grosse-Wilde: Knochenmarksdyschuch, Strategien – Erfolgsquoten – Kosten. Dtsch. Ärztebl. 91 (1994), 420–426.
76. Ottinger, H., M. Grosse-Wilde, A. Schmitz, H. Grosse-Wilde: Immunogenetic marrow donor search for 1012 patients: a retrospective analysis of strategies, outcome and costs. Bone Marrow Transplant. 14 (1994), S34–S38.
77. Ottinger, H., R. Schulze Rath, A. Schmitz, H. Grosse-Wilde: Progress of unrelated bone marrow donor search at the University Hospital of Essen (1991–1994). Ann. Hemat. 71 (1995), 71–75.
78. Pettengill, R., N. G. Testa, R. Swindell, D. Crowther, T. M. Dexter: Transplantation potential of hematopoietic cells released into the circulation during routine chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma. Blood 82 (1993), 2239–2248.
79. Przepiorka, D., D. Weisdorf, P. Martin, H.-G. Klingemann, P. Beatty, J. Hows, E. D. Thomas: Meeting report: Consensus conference on acute GVHD grading. Bone Marrow Transplant. 15 (1995), 825–828.
80. Rodt, H., B. Netzel, H. J. Kolb, R. J. Haas, K. Wilms, C. Bender-Göttsche, P. Wernet, G. Janka, H. Link: Knochenmarkstransplantation bei akuter Leukämie: Prophylaktische Antiserumbehandlung des Knochenmarkes zur Unterdrückung einer Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion. Blut 43 (1981), 113–118.
81. Rowe, J. M., N. Ciobanu, J. Ascensao, E. A. Stadtmayer, R. S. Weiner, D. P. Schenkein, P. McGlave, H. M. Lazarus, Eastern Cooperative Oncology Group: Recommended guidelines for the management of autologous and allogeneic bone marrow transplantation: A report from the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). Ann. intern. Med. 120 (1994), 143–158.
82. Santos, G. W., A. D. Hess, G. B. Vogelsang: Graft versus host reactions and disease. In: Möller, G.: Graft versus host reaction; Immunological Reviews 88. Munksgaard, Copenhagen 1985, p. 167–192.
83. Schmidt, G. M., D. A. Horak, J. C. Niland, S. R. Duncan, S. J. Forman, J. A. Zaja: A randomized, controlled trial of prophylactic ganciclovir for cytomegalovirus pulmonary infection in recipients of allogeneic bone marrow transplants; The City of Hope-Stanford-Syntax CMV Study Group. New Engl. J. Med. 324 (1991), 1005–1011.
84. Schmitz, N., P. Dreger, M. Suttrop, E. B. Rohwedder, T. Haferlach, H. Löffler, A. Hunter, N. H. Russell: Primary transplantation of allogeneic peripheral blood progenitor cells mobilised by filgrastim (granulocyte colony stimulating factor). Blood 85 (1995), 1666–1672.
85. Schmitz, N., D. C. Linch, P. Dreger, A. H. Goldstone, M. A. Boogaerts, A. Ferrant, H. M. S. Demuyne, H. Link, A. Zander, A. Barge, K. M. Borkett: Randomised trial of filgrastim-mobilised peripheral blood progenitor cell transplantation versus autologous bone-marrow transplantation in lymphoma patients. Lancet 347 (1996), 353–357.
86. Sheridan, W. P., C. G. Begley, C. A. Juttner, J. Szer, L. B. To, D. Maher, K. McGrath, G. Morstyn, R. M. Fox: Effect of peripheral-blood progenitor cells mobilised by filgrastim (G-CSF) on platelet recovery after high-dose chemotherapy. Lancet 339 (1992), 640–644.
87. Shulman, H. M., K. M. Sullivan, P. L. Weiden, G. B. McDonald, G. E. Striker, G. E. Sale, T. Hackman, M. S. Tsoi, R. Storb, E. D. Thomas: Chronic graft versus host syndrome in man, a long-term clinicopathologic study of 20 Seattle patients. Amer. J. Med. 69 (1980), 204–217.
88. Siena, S., M. Bregni, B. Brando, N. Belli, F. Ravagnani, L. Gandola, A. C. Stern, P. M. Lansdorf, G. Bonadonna, A. M. Gianni: Flow cytometry for clinical estimation of circulating hematopoietic progenitors for autologous transplantation in cancer patients. Blood 77 (1991), 400–409.
89. Soiffer, R. J., C. Murray, P. Mauch, K. C. Anderson, A. S. Freedman, S. N. Rabinow, T. Takvorian, M. J. Robertson, N. Spector, R. Gonin, K. B. Miller, R. A. Ridders, A. Freeman, K. Blake, F. Coral, L. Nadler, J. Ritz: Prevention of graft-versus-host disease by selective depletion of CD6-positive T lymphocytes from donor bone marrow. J. clin. Oncol. 10 (1992), 1191–1200.
90. Storb, R., H. J. Deeg, M. Pepe, F. Appelbaum, C. Anasetti, P. Beatty, W. Bensinger, R. Berenson, C. D. Buckner, R. Clift, K. Doney, G. Longton, J. Hansen, R. Hill, T. Loughran Jr, P. Martin, J. Singer, J. Sanders, P. Stewart, K. Sullivan, R. Witherspoon, E. D. Thomas: Methotrexate and cyclosporine versus cyclosporine alone for prophylaxis of graft-versus-host disease in patients given HLA-identical marrow grafts for leukemia: Long-term follow-up of a controlled trial. Blood 73 (1989), 1729–1734.
91. Storb, R., M. Pepe, C. Anasetti, F. R. Appelbaum, P. Beatty, K. Doney, P. Martin, P. Stewart, K. M. Sullivan, R. Witherspoon, W. Bensinger, C. D. Buckner, R. Clift, J. Hansen, G. Longton, T. Loughran, F. B. Petersen, J. Singer, J. Sanders, E. D. Thomas: What role for prednisone in prevention of acute graft-versus-host disease in patients undergoing marrow transplants. Blood 76 (1990), 1037–1045.
92. Sullivan, K. M., H. J. Deeg, J. E. Sanders, A. Klosterman, D. Amos, H. Shulman, G. E. Sale, P. Martin, R. P. Witherspoon, F. R. Appelbaum, K. Doney, P. Stewart, J. Meyers, G. B. McDonald, P. Weiden, A. Fefer, C. D. Buckner, R. Storb, E. D. Thomas: Hyperacute graft-versus-host disease in patients not given immunosuppression after allogeneic marrow transplantation. Blood 67 (1986), 1172–1175.
93. Sullivan, K. M., P. L. Weiden, R. Storb, R. P. Witherspoon, A. Fefer, L. Fisher, C. D. Buckner, C. Anasetti, F. R. Appelbaum, C. Badger, P. Beatty, W. Bensinger, R. Berenson, C. Bigelow, M. A. Cheever, R. Clift, H. J. Deeg, K. Doney, P. Greenberg, J. A. Hansen, R. Hill, T. Loughran, P. Martin, P. Neiman: Influence of acute and chronic graft-versus-host disease on relapse and survival after bone marrow transplantation from HLA-identical siblings as treatment of acute and chronic leukemia. Blood 73 (1989), 1720–1728.
94. Takae, Y., Y. Kawano, T. Abe, Y. Okamoto, T. Suzue, T. Shimizu, S. Saito, J. Sato, A. Makimoto, R. Nakagawa, T. Watanabe, M. Ito, Y. Kuroda: Collection and transplantation of peripheral blood stem cells in very small children weighing 20 kg or less. Blood 86 (1995), 372–380.
95. Thomas, E. D., R. E. Rameber, G. E. Sale: Direct evidence for a bone marrow origin of the alveolar macrophage in man. Science 192 (1976), 1016–1018.
96. Thomas, E. D., R. Storb, R. A. Clift, A. Fefer, F. L. Johnson, P. E. Neiman, K. G. Lerner, H. Glucksberg, C. D. Buckner: Bone marrow transplantation (2nd of two parts). New Engl. J. Med. 292 (1975), 895–902.
97. Thomas, E. D., R. Storb, R. A. Clift, A. Fefer, F. L. Johnson, P. E. Neiman, K. G. Lerner, H. Glucksberg, C. D. Buckner: Bone marrow transplantation (1st of two parts). New Engl. J. Med. 292 (1975), 832–843.
98. van der Meer, J. W. M., H. F. L. Guio, P. J. van den Broek, R. van Furth: Infections in bone marrow transplant recipients. Semin. Hemat. 21 (1984), 123–140.
99. van Leeuwen, J. E., M. J. van Tol, A. M. Joosten, P. T. Schellekens, R. L. van den Bergh, J. L. Waaijer, N. J. Oudemans Gruber, C. P. van der Weijden Ragas, M. T. Roos, E. J. Gerritsen et al.: Relationship between patterns of engraftment in peripheral blood and immune reconstitution after allogeneic bone marrow transplantation or (severe) combined immunodeficiency. Blood 84 (1994), 3936–3947.
100. Verdonck, L. F., A. W. Dekker, G. C. de Gast, M. L. van Kempen, H. M. Lokhorst, H. K. Nieuwenhuis: Allogeneic bone marrow transplantation with a fixed low number of T cells in the marrow graft. Blood 83 (1994), 3090–3096.
101. Vogelsang, G. B., E. R. Farmer, A. D. Hess, V. Altamonte, W. E. Beschoner, D. A. Jabs, R. L. Corio, L. S. Levin, O. M. Colvin, J. R. Wingard et al.: Thalidomide for the treatment of chronic graft-versus-host disease. New Engl. J. Med. 326 (1992), 1055–1058.
102. Vogelsang, G. B., A. D. Hess: Graft-versus-host disease: New directions for a persistent problem. Blood 84 (1994), 2061–2067.
103. Vole Plater, B., G. Stingl, K. Wolff, W. Hinterberg, W. Schnedl: Cytogenetic identification of allogeneic epidermal Langerhans cells in a bone-marrow-graft recipient (letter). New Engl. J. Med. 310 (1984), 1123–1124.
104. Wagner, J. E., N. A. Kernan, M. Steinbuch, H. E. Broxmeyer, E. Gluckman: Allogeneic sibling umbilical-cord-blood transplantation in children with malignant and non-malignant disease. Lancet 346 (1995), 214–219.
105. Weiden, P. L., N. Flournoy, E. D. Thomas et al.: Anti-leukemic effect of graft-versus-host disease in human recipients of allogeneic marrow grafts. New Engl. J. Med. 300 (1979), 1068–1073.
106. Weiden, P. L., K. M. Sullivan, N. Flournoy, R. Storb, E. D. Thomas: Antileukemic effect of chronic graft-versus-host disease. New Engl. J. Med. 304 (1981), 1529–1533.

Fortsetzung auf Seite 505.

Für die Verfasser:
Prof. Dr. Hartmut Link,
Zentrum Innere Medizin,
Abteilung Hämatologie und Onkologie,
Medizinische Hochschule,
D-30623 Hannover,

Telefon (05 11) 5 32 63 93,
Fax (05 11) 5 32 51 33.

Fortsetzungen

von Seite 468

Claudia Wallrauch, Elmar Elsner,
Danica Milatovic, Josef Cremer,
Ilja Braveny
**Antibiotikaresistenz der Entero-
kokken in Deutschland**

18. McNamara, E. B., E. M. King, E. G. Smyth: A survey of antimicrobial susceptibility of clinical isolates of enterococcus spp. from Irish hospitals. *J. antimicrob. Chemother.* 35 (1995), 185–189.
19. Murray, B. E.: The life and times of the enterococcus. *Clin. microbiol. Rev.* 3 (1990), 46–65.
20. Murray, B. E.: β -Lactamase-producing enterococci. *Antimicrob. Agents Chemother.* 36 (1992), 2355–2359.
21. Murray, B. E., K. V. Singh, S. M. Markowitz, H. A. Lopardo, J. E. Patterson, M. J. Zervos, E. Rubeglio, G. M. Eliopoulos, L. B. Rice, F. W. Goldstein, S. G. Jenkins, G. M. Caputo, R. Nasnass, L. S. Moore, E. S. Wong, G. Weinstock: Evidence for clonal spread of single strain of β -lactamase-producing *Enterococcus faecalis* to six hospitals in five states. *J. infect. Dis.* 163 (1991), 780–785.
22. National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS): Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically, 3rd edn.: Approved standard. M7-A3 13, 25 (1993), 1–31.
23. Noskin, G. A., V. Stosor, I. Cooper, L. R. Peterson: Recovery of vancomycin-resistant enterococci on fingerprints and environmental surfaces. *Infect. Con. Hosp. Epidem.* 16 (1995), 577–581.
24. Pallares, R., M. Pujol, C. Pena, J. Ariza, R. Martin, F. Gudiol: Cephalosporins as risk factor for nosocomial *Enterococcus faecalis* bacteremia. *Arch. intern. Med.* 153 (1993), 1581–1586.
25. Rhinehart, E., N. E. Smith, C. Wennersten, E. Gorss, J. Freeman, G. M. Eliopoulos, R. C. Moellering Jr., D. A. Goldmann: Rapid dissemination of β -lactamase-producing aminoglycoside-resistant *Enterococcus faecalis* among patients and staff on an infant-toddler surgical ward. *New Engl. J. Med.* 323 (1990), 1814–1818.
26. Schaberg, D. R., D. H. Culver, R. P. Gaynes: Major trends in the microbial etiology of nosocomial infection. In: Martone, W. J., T. S. Garner (eds.): Proceedings of the 3rd Decennial Int. Conf. on Nosocomial Infections. *Amer. J. Med.* 91, 3B (1991), 72–76.
27. Uttley, A. H., J. Naidoo, R. C. George: Vancomycin-resistant enterococci. *Lancet* 1 (1988), 57–58.

28. Watanakunakorn, Ch., R. Patel: Comparison of patients with enterococcal bacteremia due to strains with and without high-level resistance to gentamicin. *Clin. infect. Dis.* 17 (1993), 74–78.
29. Willey, B. M., B. N. Kreiswirth, A. E. Simor, G. Williams, S. R. Scriver, A. Phillips, D. E. Low: Detection of vancomycin resistance in enterococcus species. *J. clin. Microbiol.* 30 (1992), 1621–1624.
30. Zoerders, J. Z., J. Bates, D. T. Griffiths: Faecal carriage and nosocomial spread of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *J. antimicrob. Chemother.* 34 (1994), 515–528.

von Seite 472

Ekke Haupt, Uwe Panten
**Die Stellung der Biguanide in der
Therapie des Diabetes mellitus**

64. Taylor, K. G., W. G. John, K. A. Matthews, A. D. Wright: A prospective study of 12 months treatment on serum lipids and apolipoproteins A-1 and B in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 23 (1982), 507–510.
65. Teupe, B., K. Bergis: Prospective randomized two-years clinical study comparing additional metformin treatment with reducing diet in type 2 diabetes. *Diabète et Metab.* 17 (1991), 213–217.
66. Trischitta, V., D. Gallo, V. Pezzino, R. Vigneri: Metformin normalizes insulin binding to monocytes from obese nondiabetic subjects and obese type 2 diabetic patients. *J. clin. Endocr.* 57 (1983), 713–718.
67. UK prospective study of therapies of maturity onset diabetes. 1. Effect of diet, sulphonylurea, insulin or biguanide therapy on fasting plasma glucose and body weight over one year. *Diabetologia* 24 (1983), 404–411.
68. UK prospective diabetes study. II. Reduction in HbA1c with basal insulin supplement, sulphonylurea, or biguanide therapy in maturity-onset diabetes. *Diabetes* 34 (1985), 793–798.
69. UKPDS Study Group, R. C. Turner, R. R. Holman et al.: UKPDS VIII. Study design, progress and performance. *Diabetologia* 34 (1991), 877–890.
70. UKPDS Study Group, R. R. Holman, C. A. Cull, C. Fox, R. C. Turner et al.: UKPDS 13. Relative efficacy of randomly allocated diet, sulphonylurea, insulin or metformin therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes followed for three years. *Brit. med. J.* 310 (1995), 83–88.

von Seite 491

Hartmut Link, Hans-Jochen Kolb,
Wolfram Ebell et al.
**Die Transplantation
hämatopoetischer Stammzellen**

107. Weisdorf, D., R. Hakke, B. Blazar, W. Miller, P. McGlave, N. Ramsay, J. Kersney, A. Filipovich: Risk factors for acute graft-versus-host disease in histocompatible donor bone marrow transplantation. *Transplantation* 51 (1991), 1197–1203.
108. Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer: Richtlinien für die allogene Knochenmarktransplantation mit nichtverwandten Spendern. *Dtsch. Ärztebl.* 91 (1994), 761–766.
109. Witherspoon, R. P., H. J. Deeg, R. Storb: Secondary malignancies after marrow transplantation for leukemia or aplastic anemia. *Transplantation* 57 (1994), 1413–1418.
110. Witherspoon, R. P., R. Storb, H. D. Ochs, N. Flournoy, K. J. Kopecky, K. M. Sullivan, H. J. Deeg, R. Sosa, D. Noel, K. Atkinson, E. D. Thomas: Recovery of antibody production in human allogeneic marrow graft recipients: influence of time posttransplantation, the presence or absence of chronic graft-versus-host disease, and antithymocyte globulin treatment. *Blood* 58 (1981), 360–368.
111. Young, J. W., E. B. Papadopoulos, I. Cunningham, H. Castro Malaspina, N. Flomenberg, M. H. Carabasi, S. C. Gulati, J. A. Brochstein, G. Heller, P. Black, N. H. Collins, B. Shank, N. A. Kernan, R. J. O'Reilly: T-cell-depleted allogeneic bone marrow transplantation in adults with acute nonlymphocytic leukemia in first remission. *Blood* 79 (1992), 3380–3387.