

Blutkrankheiten und deren Therapie: Was ist neu?

Mai 2014

Eisenüberlastung durch Bluttransfusionen bei Stammzelltransplantierten Patienten

Vielen Patienten geht es ähnlich: nachdem sie lebensrettende Bluttransfusionen gebraucht haben, sind plötzlich Aderlässe angesagt – wegen Eisenüberlastung der Gewebe als Folge der Transfusionen.

Die Medizin hat vor allem aus den Erfahrungen mit den erblichen Eisenüberlastungsstörungen gelernt, dass in den Geweben abgelagertes Eisen – vor allem in Leber und Herz – lebensgefährlich ist. Dank regelmässigen Aderlässen und/oder eisenbindenden Medikamenten haben heute Patienten mit erblich bedingter vermehrter Eisenaufnahme aus dem Darm (Hämochromatose) und Patienten mit erblichen Störungen der Hämoglobinbildung, welche über das ganze Leben Transfusionen brauchen, eine bessere Prognose. Auch Patienten mit unheilbaren erworbenen Blutkrankheiten brauchen oft über lange Zeit Transfusionen.

Eine Studie aus einem grossen Stammzelltransplantationszentrum in den USA widmet sich der Frage, wie gefährlich Eisenüberlastung durch Transfusionen für Transplantierte ist.

Die Autoren verglichen zunächst zwei Messmethoden für die Eisenüberlastung: Ferritin im Serum und das in der Leber enthaltene Eisen mittels MRI (schmerzlos und ungefährlich). Bei 88 Patienten, die wegen einer bösartigen Blutkrankheit Transfusionen erhalten hatten und die für eine Stammzelltransplantation vorgesehen waren, wurde die Eisenüberlastung mit beiden Methoden gemessen. Bei 60 von diesen 88 stellten sie vor der Transplantation eine Eisenüberlastung fest. Die Eisenwerte dieser 60 wurden nach der Transplantation regelmässig über ein Jahr kontrolliert und die Werte wurden mit dem klinischen Verlauf verglichen.

Resultate:

- 1) Das Lebereisen ist ein besseres Mass für die Eisenüberlastung als das Ferritin im Serum. Falls labortechnisch möglich, sollte das Lebereisen gemessen werden. Dieses ist für Eisen spezifisch, während das Ferritin im Serum sich z.B. im Verlauf von Infektionen auch verändert.
- 2) Weder das Gesamtüberleben der 60 Patienten noch deren Transplantationskomplikationen zeigten einen Zusammenhang mit der gemessenen Eisenüberlastung.

Die Autoren sind sich darüber klar, dass die Beobachtungszeit von einem Jahr zu kurz ist, um bei Transplantierten mit Eisenüberlastung schon von Aderlässen abzuraten. Ein bisschen freuen darf man sich aber doch: Die für angeborene Eisenüberlastungsstörungen typischen Gewebeschäden waren bei Transplantierten nicht nachweisbar.

Quellen:

Blood 2012, Vol.120, S.3657

NEJM 2013, Vol.368, S.2325

Blood 2013, Vol.122, S.1678

Alternative Stammzellquellen - für Patienten ohne passenden Familien- oder Fremdspender

Viele Formen von Leukämie sind nur durch Transplantation von nicht-eigenen (allogenen) Stammzellen heilbar. Für eine solche allogene Transplantation haben aber nicht alle Patienten einen Spender. Für diese gibt es erfolgversprechende alternative Stammzellquellen.

A) Stammzellen von einem nur zur Hälfte passenden (haploidentischen) Familienspender (vorzugsweise von der Mutter, aber auch von anderen haploidentischen Familienspendern)

B) Stammzellen aus Nabelschnurblut (cord blood (CB))

A) Die haploidentische Transplantation

Wenn der Spender nur zur Hälfte gewebsverträglich ist, kann man seine Stammzellen dem Empfänger nicht ungereinigt transplantieren. Die im Transplantat vorhandenen Immunzellen (T-Zellen) würden – falls das Transplantat angeht - im Empfänger schwerste GvH (Graft-versus-Host = Abstossungsreaktion) verursachen. Transplantate, aus denen die T-zellen entfernt wurden, gehen aber schlecht an, und die Gefahr eines Leukämierückfalls nach der Transplantation ist sehr gross. Diese Nachteile der haploidentischen Transplantation sind schon länger bekannt. Die folgenden Massnahmen haben die Resultate der haploidentischen Transplantation wesentlich verbessert. a) Eine Riesendosis T-zellfreier Stammzellen und/oder b) Transplantation von ungereinigten Stammzellen gefolgt von einer starken Immunsuppression unmittelbar NACH der Transplantation.

Nach wie vor ungelöst ist aber das Grundproblem aller allogenen Transplantationen: T-Zellen sind ein Gemisch von immun-hemmenden und immun-stimulierenden Zellen, die im Verlauf der Transplantation zu verschiedenen Zeitpunkten „gut“ oder „böse“ wirken. Diese Untergruppen von T-Zellen können dem Transplantat separat entnommen und dem Empfänger zum bestmöglichen Zeitpunkt verabreicht werden. Diese Methode hat sich – nach aufwändigen Mausexperimenten - bei 45 haploidentisch transplantierten Patienten mit Leukämie bewährt. Sie erhielten – zusätzlich zu gereinigten Stammzellen – zuerst hemmende, und 4 Tage später stimulierende T-Zellen. Nach der Transplantation entwickelten diese Patienten kaum akute, und keine

chronische GvH. Nur zwei der überlebenden Patienten erlitten innerhalb der folgenden 46 Monate einen Rückfall der Leukämie.

Dies bedeutet, dass die Frage „T-Zellen ja oder nein?“ zu einfach ist; mit „massgeschneiderten“ Transplantaten könnten die Resultate nicht nur der haploidentischen, sondern auch jene der vollidentischen Transplantation verbessert werden.

Quelle:

Blood 2014, Vol.123, S.1102

B) Die Nabelschnurtransplantation

Seit den ersten Transplantationen von Nabelschnurblut (CB) vor 25 Jahren bei Kleinkindern, die Nabelschnurblut von einem neugeborenen Geschwister erhielten, sind weltweit über 30'000 Nabelschnurtransplantationen bei Kindern und Erwachsenen durchgeführt worden. Zur Zeit sind über 600'000 CB-Einheiten unter international geltenden Qualitätskriterien eingefroren worden. Deren Qualität wird laufend überprüft; 20 Jahre in tiefgefrorenem Zustand haben dem CB nicht geschadet. Vor- und Nachteile von CB als Stammzellquelle sind mittlerweile bekannt: Es ist kein Spender notwendig, das Transplantat ist jederzeit verfügbar und verursacht weniger GvH als Transplantate von Kindern und Erwachsenen; dafür ist das Angehen des Transplantates schwieriger und langsamer, die Erholung des Immunsystems nach der Transplantation ist problematisch und die Zellzahl in einer CB-Einheit ist für die Transplantation eines Erwachsenen zu klein. Entsprechend sind die Resultate der CB-Transplantation bei Kindern besser als bei Erwachsenen.

Wie konnten die Resultate auch für Erwachsene verbessert werden?

Vergrößerung der Zellzahl ist ein Hauptziel. Statt nur eine CB-Einheit zwei Einheiten – falls verfügbar - zu transplantieren, ist die einfachste Methode. Sie ist heute für erwachsene Patienten gebräuchlich.

Eine weitere Methode ist, das *Angehen des Transplantates im Empfänger zu fördern*. Dies kann z.B. durch Bebrüten der Stammzellen mit „Hilfszellen“ aus menschlichem Knochenmark (z.B. von einem/einer Verwandten des Patienten) erreicht werden. Bei 31 erwachsenen Empfängern von CB war die Erholung der Blutwerte fast doppelt so rasch wie mit unbehandeltem CB. Weitere Techniken, die keine zusätzlichen Zellen erfordern, werden zur Zeit erforscht.

Verbesserung der Resultate wurde auch durch *Injektion des Transplantates direkt in den Knochen* – statt in eine Vene – erreicht. Eine Studie zeigte, dass bei dieser Technik eine einzelne CB-Einheit für einen erwachsenen Empfänger genügt.

Gute Übereinstimmung der Gewebemerkmale (HLA-Antigene) ist auch bei der CB-Transplantation von entscheidender Bedeutung. Seitdem in manchen Geburtskliniken nicht nur das Nabelschnurblut des Kindes, sondern *auch die*

Mutter auf ihre Gewebemerkmale untersucht (HLA-typisiert) wird, weiss man, dass die mütterlichen Merkmale für eine spätere Transplantation des CB von Bedeutung sind. Das Kind erbt nur die Hälfte der mütterlichen Gewebemerkmale, mit der anderen Hälfte ist es aber während der ganzen Schwangerschaft in enger Berührung und gewöhnt sich an sie. Einem späteren Empfänger dieses CB-Transplantates geht es gut, wenn er der Mutter des Neugeborenen ähnlich ist. Der Transplantationserfolg steigt von 38% auf 55%, wenn die mütterlichen Gewebemerkmale berücksichtigt werden.

Quellen:

Blood 2013, Vol. 122, S. 391

NEJM 2012, Vol. 367, S. 2305

Wenn bei der Verwendung dieser beiden alternativen Stammzellquellen so grosse Fortschritte gemacht wurden, welche von beiden ist dann besser, wenn man für einen erwachsenen Patienten die Wahl hat? Haploidentischer Familienspender oder ein Doppel-Nabelschnurblut?

Die neusten Resultate besagen, dass mit beiden Methoden in etwa 50% eine Heilung erreicht wird, also etwa gleich viel wie nach einer Fremdspendertransplantation.

Diese Resultate sind ermutigend für Patienten, die keinen Spender für eine klassische Transplantation haben. Verständlicherweise kann nicht jedes Transplantationzentrum alle genannten Spezialtechniken routinemässig anbieten, aber der Austausch zwischen den verschiedenen Zentren erlaubt es, dass bei der Spendersuche auch unkonventionelle Methoden erwogen werden können.

Quellen:

Blood 2012, Vol. 116, S. 1972

Blood 2012, Vol. 120, S. 259