

Blutkrankheiten und deren Therapie: Was ist neu?

November 2014

Neues über die Stammzelltransplantation

Zu Beginn der Stammzelltransplantation in den 70er Jahren kam nur ein gewebeverträgliches (HLA-identisches) Geschwister als Spender in Frage. Inzwischen haben sich so viele andere Stammzellquellen bewährt, dass die Wahl zur Qual werden kann. Hier einige Neuigkeiten über alternative Stammzellquellen und über ein vielversprechendes neues Therapiekonzept.

Transplantation von einem Fremdspender

Für alle Patienten, die keinen passenden Geschwisterspender haben, nimmt die Wahrscheinlichkeit stetig zu, dass ein passender Fremdspender gefunden wird. Dies dank besserer Information über das Stammzellenspenden und dessen Ungefährlichkeit – an welcher wir vom SVBST mitgewirkt haben.

Für einen Patienten europäischer Abstammung ist die Wahrscheinlichkeit, einen passenden Fremdspender zu finden, stark gestiegen. Das zeigt eine neue grosse Studie aus den USA. Wenn der Spender in allen 8 untersuchten Gewebemerkmale, (HLA-Antigenen) also 8/8 übereinstimmt, ist die Wahrscheinlichkeit 75%; wenn er nur in 7/8 Antigenen übereinstimmt, ist sie sogar 100%. Solche 7/8 - identische Spender gelten auch als „passend“, obschon deren Stammzellen mehr Komplikationen im Empfänger verursachen.

Für Patienten nicht-europäischer Abstammung ist die Wahrscheinlichkeit unterschiedlich, jedoch weit unter 75%. Mit 16% ist sie für Patienten südamerikanischer und afrikanischer Abstammung am niedrigsten.

Kommentar

So wie in unseren Gegenden die Werbetrommel für das Stammzellen-Spenden erfolgreich geschlagen wurde, sollten auch die Menschen in weniger entwickelten Ländern besser über die Möglichkeit des Stammzellenspendens orientiert werden.

Quelle: NEJM 2014, Vol. 371, S.1685

Wir wissen jedoch, dass auch Transplantationen von 8/8-passenden Fremd Spendern nicht immer komplikationslos verlaufen. Warum verursachen sie Graft-versus-Host-Disease (GvHD, umgekehrte Abstossungsreaktion)?

Die 8 HLA-Antigene, die für eine erfolgreiche Transplantation übereinstimmen müssen, gehören zu den Gruppen A, B, C und DR. Der Mensch hat jedoch noch weitere HLA-Antigene, die bei einer differenzierten Typisierung mitbestimmt werden. Sie gehören zu den Gruppen DP und DQ. Lange glaubte man, dass diese Antigene bei der Stammzelltransplantation (STZT) keine Rolle spielen. In letzter Zeit – vor allem seit die Fremdspendertransplantation häufiger wird – ist klar geworden, dass die DP-Antigene massgeblich an der Gewebeverträglichkeit beteiligt sind. Es wurde beobachtet, dass DP-Antigene des Spenders (vor allem der Gruppe DPB1), die nicht mit jenen des Patienten übereinstimmen, manchmal tödliche GvHD verursachen. Dass nach STZT von einem DPB1 nicht-passenden Spender weniger Leukämierückfälle auftreten fiel besonders auf.

Diese Beobachtungen veranlassten eine grosse, rückblickende Studie an über 2000 Patienten, die zwischen 1999 und 2012 HLA-typisiert und von einem Fremdspender transplantiert wurden. Ihr Krankheitsverlauf wurde mit den HLA-Typen von Patient und Spender verglichen.

Resultate

Nicht alle Antigene der DPB1-Gruppe beeinflussen im gleichen Mass das Resultat der STZT. Einige von ihnen verursachen – falls sie nicht übereinstimmen – schwere GvHD, sie werden „verbotene Antigene“ genannt. Daneben gibt es „erlaubte“ DPB1-Antigene, die keine GvHD verursachen, aber dennoch Leukämierückfälle verhüten. Die Rolle der DPB1-Antigene ist also wichtiger als bisher angenommen.

Empfehlung

- Falls man die Wahl hat, wäre ein Spender, der nicht nur 8/8 – wie bisher - übereinstimmt, sondern zusätzlich keine „verbotenen“ HLA-DPB1-Antigene hat, zu bevorzugen, weil das GvHD-Risiko kleiner ist.
- Patienten mit sehr bösartigen Leukämien – z.B. akute myeloische Leukämie (AML), die ungenügend auf Chemotherapie anspricht – würden eher von einem HLA-DPB1-unpassenden Spender profitieren, weil das Rückfallrisiko dann geringer ist.

Alle diese Patienten erhielten Hochdosis-Chemotherapie. Ob die obigen Empfehlungen auch für Patienten mit „Mini“ (reduzierte Chemotherapiedosis) - Transplantation gelten, muss noch abgeklärt werden.

Quelle: BLOOD 2014, No. 124, . 247 und 2596.

Nabelschnurblut als Stammzellquelle

Nabelschnurblut (englisch cord blood = CB) ist für Kinder und jugendliche Patienten eine gute Stammzellquelle, weil bei niedrigem Körpergewicht eine geringere Zahl von Stammzellen für die Transplantation genügt. Die Wahrscheinlichkeit, für einen Patienten unter 20 Jahren ein passendes CB in einer der Weltbanken zu finden, ist heute 100%.

Auch Erwachsene können mit CB transplantiert werden (s. unser früherer Beitrag in dieser Reihe). Für über 20-jährige Patienten ist die Chance, ein passendes CB zu finden, etwa 80% (Quelle: NEJM 2014, Vol.371, S.339). Bisher wurde empfohlen, für Erwachsene mit höherem Körpergewicht zwei CB-Einheiten (die untereinander nur teilweise passend sind) zu transplantieren. Ob auch Kinder und Jugendliche von einer solchen Doppel-CB-transplantation profitieren, wurde in einer vergleichenden Studie an 224 1-21-jährigen Patienten untersucht. Bei im Übrigen vergleichbaren Bedingungen bekamen 111 ein Doppel-CB und 113 ein einfaches CB.

Resultate

In beiden Gruppen überlebten gleich viel Patienten (ca.70%), jedoch erholten sich die Blutplättchen (Thrombozyten) deutlich rascher nach der Transplantation von nur einem CB, zudem erkrankten diese Patienten viel seltener an akuter, und vor allem an chronischer GvHD. 1 Jahr nach der Transplantation hatten 9% von ihnen eine schwere chronische GvHD, verglichen mit 15% nach Doppel-CB.

Empfehlung

Für Kinder und Jugendliche die Doppel-CB nicht empfehlenswert. Inwiefern diese Resultate auch die CB-transplantation beim Erwachsenen betreffen, wird mit weiteren Studien untersucht werden müssen.

Quelle: NEJM 2014, Vol 371, S.339

Kommentar

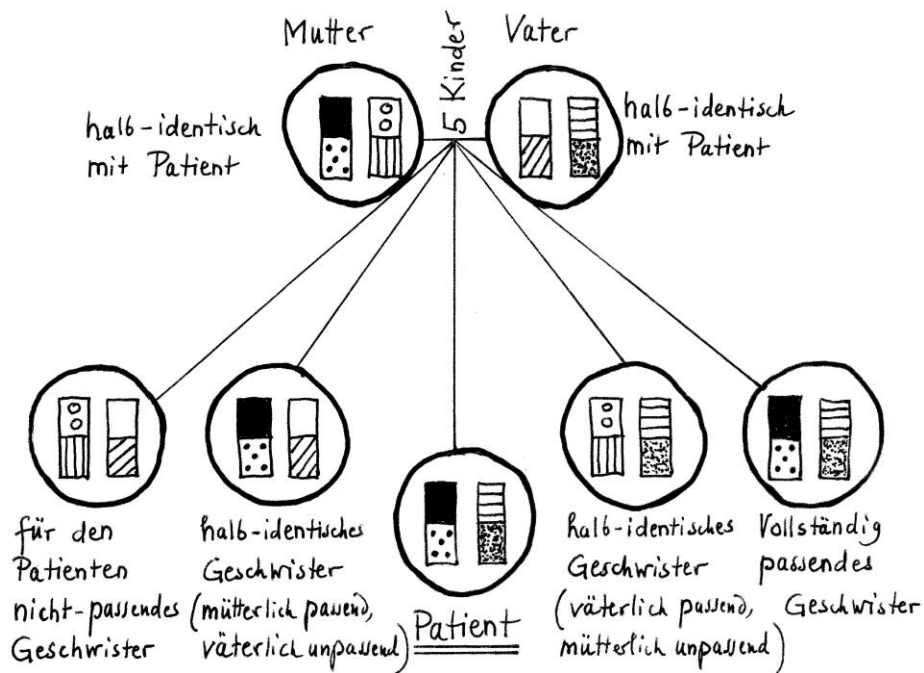
Leider ist es so, dass heute in der Schweiz nur ganz vereinzelt in speziell eingerichteten Geburtskliniken CB gesammelt und tiefgekühlt wird. Wenn die Nabelschnurbanken weiter wachsen würden, könnten noch mehr Erwachsene von einer CB-Transplantation profitieren.

Bei jeder Suche nach einem erwachsenen Spender wird gleichzeitig nach einem passenden CB gesucht. Letzteres hat den Vorteil, dass es sofort verfügbar ist. Wir alle können hier mithelfen!

Die halb (haplo)- identische Stammzelltransplantation

Für Patienten, die keinen vollständig passenden (8/8 HLA-Antigene) Geschwister - oder Fremdspender haben, kommt ein halbidentischer (mindestens 4/8 gleiche HLA-Antigene) Familienspender in Frage, d.h. die Mutter, der Vater oder ein zur Hälfte passendes Geschwister. Auch kann ein Kind sowohl seiner Mutter wie seinem Vater spenden.

Angenommen, ein Patient habe seine Eltern noch, und vier Geschwister, dann wäre – nach der Wahrscheinlichkeit – eines der Geschwister gar nicht passend, zwei zur Hälfte passend – bei einem der beiden stimmten die von der Mutter geerbten Merkmale überein, beim anderen jene des Vaters – und ein Geschwister wäre vollständig identisch (d.h. wäre ein idealer Spender).



Abbildung

Vererbung der Gewebeverträglichkeitsmerkmale (HLA-Antigene).

Jeder Mensch erbt jeweils die Hälfte seiner HLA-Antigene (hier vereinfacht dargestellt) von der Mutter und vom Vater. Das Bild zeigt die Kombinationsmöglichkeiten bei den Kindern

In Europa haben sich einige Zentren auf die haploidentische Transplantation spezialisiert (v.a. Perugia in Italien). Im Unterschied zur Transplantation von einem vollständig passenden Spender werden die T-Lymphozyten, welche im halbidentischen Empfänger schwere GvHD verursachen würden, aus dem Transplantat entfernt. Der Patient erhält nach der Transplantation eine starke antileukämische und immunsuppressive Therapie (Endoxan®). Mit dieser Methode hat sich die Mutter als haploidentische Spenderin am besten bewährt, vermutlich, weil sich Mutter und Kind während der Schwangerschaft immunologisch „kennlernen“.

Nun berichtet eine Studie aus China über 1210 Patienten (mehr als in irgendeiner anderen Studie) über z.T. überraschende Resultate der haploidentischen Transplantation aus einem einzigen Zentrum. Dort ist eine Methode entwickelt worden, die wenig aufwändig, kostengünstig auch in kleineren Zentren durchführbar wäre: der Spender wird mit G-CSF(Granulozytenkolonien-stimulierender Faktor, Markenname Neupogen®) vorbehandelt. Dadurch werden die Stammzellen im Blut vermehrt, und die Aggressivität der T-Zellen wird vermindert. Anschliessend werden ihm Knochenmark und peripheres Blut entnommen und beide werden ohne Entfernung der T-Zellen dem Patienten verabreicht. Nach der Transplantation bekommt er kein Endoxan®. Im Übrigen ist die Technik ähnlich wie an europäischen Zentren.

Resultate

Diese sind zum Teil sehr überraschend:

- a) Der Vater ist der bessere Spender als die Mutter, allgemein sind männliche Spender besser als weibliche, sie verursachen weniger GvHD und das Überleben ist besser.
- b) Jüngere Spender (unter 30) sind besser als ältere, Kinder sind für ihre Eltern sehr gute Spender.
- c) Von den halbidentischen Geschwistern sind jene am besten, deren Gewebemerkmale mit dem Vater (nicht mit der Mutter) übereinstimmen.

Das leukämie-freie Überleben ist mit durchschnittlich 67% hoch, jedoch ist auch die Häufigkeit von GvHD (ca. 30% akute und 50% chronische GvH) höher als in europäischen Studien. Das Angehen der Transplantate war unproblematisch und die Patienten hatten im Mittel schon nach 30 Tagen normale Blutwerte, d.h. verhältnismässig früh. Das Rückfallrisiko für Leukämie innert 3 Jahren war 15-20%, also vergleichsweise niedrig.

Kommentar

Was können wir Mitteleuropäer aus dieser beeindruckenden Studie lernen? Transplantationszentren, die mit T-zellfreien halbidentischen Transplantaten arbeiten (bei denen sich die Mutter als beste Spenderin bewährt hat) werden ihre Technik kaum umstellen. Jedoch wird die einfachere und kostengünstigere „chinesische“ Methode sich vermutlich rasch verbreiten, sodass die haploidentische Transplantation auch für Patienten in weniger entwickelten Weltregionen zugänglich wird.

Quelle: BLOOD 2014, Vol.124, S. 843

Rückfall der Leukämie nach Stammzelltransplantation: neue therapeutische Aussichten

Es gibt hierüber Schlagzeilen – sogar in der „NZZ am Sonntag“ vom 16. November 2014.

Es handelt sich um die gentechnische „Bewaffnung“ von T-Zellen des Immunsystems gegen Leukämiezellen. (Vor einem Jahr haben wir in diesem Rahmen über die sog. „Chimären Antigen-Rezeptoren“ (CAR) auf T-Zellen berichtet). In Kürze: Dem Patienten wird Blut entnommen, aus welchem T-Zellen isoliert werden. Diese werden im Labor gentechnisch so verändert, dass sie die Leukämiezellen des Patienten erkennen; anschliessend werden sie dem Patienten zurückgegeben. Die manipulierten T-Zellen vermehren sich dann rasch und töten so viele Leukämiezellen, dass der Körper mit den anfallenden toten Zellen kaum fertig wird. Dies verursacht eine oft schwer verlaufende, fieberhafte Reaktion des Körpers.

Resultate

Die erzielten Erfolge sind beeindruckend: Nicht nur bei Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), wie früher hier berichtet, auch bei Kindern mit einer aggressiven Form der akuten lymphatischen Leukämie (ALL) wurden langfristige Heilungen bewirkt. Bei 27 von 30 Kindern verschwand die ALL. 15 von ihnen hatten vorgängig ohne Erfolg eine Stammzellentransplantation erhalten. Langfristig wurde die Leukämie bei 67% der Kinder geheilt. Alle litten nach der Therapie vorübergehend an der raschen Zellzerstörung, weil diese eine übermässige Ausschüttung von gesunden, körpereigenen Wirkstoffen (Cytokine) verursacht. In den meisten Fällen konnten diese mit entsprechenden Antikörpern behoben werden. Bei Patienten mit geringer Leukämiebelastung war diese Komplikation weniger stark.

Quelle: Shannon L. Maude et al. NEJM 2014; Vol 371, S. 1507

Kommentare

Wenn auch diese Methode bisher nur bei stark leukämisch belasteten Patienten experimentell verwendet wurde, bei denen schwere Nebenwirkungen eher in Kauf genommen werden, ist die Hoffnung gross, dass sie in Zukunft auch für Patienten mit nur geringer Leukämiebelastung zugänglich wird. Der genannte NZZ-Artikel spricht dafür. Weil die Methode bei Novartis weiterentwickelt wird, ist zudem zu hoffen, dass sie schon bald für Schweizer Patienten in Schweizer Kliniken zugänglich wird.

Vorerst bleibt aber die Transplantation das Mittel der Wahl bei Patienten mit medikamentös nicht heilbaren Blutkrankheiten.

Stammzelltransplantation am ungeborenen Kind (Embryo) im Mutterleib

Viele erbliche Blutkrankheiten – z.B. fehlerhafte Bildung des roten Blutfarbstoffs Hämoglobin und angeborene Schwächen der Infektabwehr können heute mit einer Stammzelltransplantation (STZT) geheilt werden. Je schwerer die Krankheit, desto früher sollte die STZT erfolgen. Die genannten Erbkrankheiten können schon im Embryo diagnostiziert werden. Deshalb ist schon vor vielen Jahren die Idee aufgekommen, das Kind schon im Mutterleib zu transplantieren. Das Einbringen von Stammzellen in den Embryo ist technisch leicht machbar, jedoch ist das „Angehen“ des Transplantates im Knochenmark des Kindes ein grosses Problem. Bis heute konnten deswegen die Vorteile der vorgeburtlichen Transplantation nicht genutzt werden. Weil das Kind vor der Geburt schwache Abwehrreaktionen hat, verträgt es transplantierte Stammzellen besser als nach der Geburt, es tritt kaum GvHD auf. Ursache für das schwache Angehen sind die eigenen Blutvorläuferzellen des Kindes, welche die Knochenmarksräume ausfüllen, sodass die transplantierten Stammzellen sich dort nicht einnisten können. Vorbereitende Chemotherapie, die das Knochenmark entleeren und Platz schaffen würde, hätte jedoch beim Ungeborenen und seiner Mutter nicht verantwortbare Nebenwirkungen.

In einer neuen Studie am Mausmodell wurde gezeigt, dass dieses Problem gelöst werden könnte. Mit einem niedrig dosierten, speziell gegen Stammzellen gerichteten Antikörper konnte im Knochenmark der Embryonen Platz für ein Transplantat geschaffen werden, welches dann in allen Fällen anging, ohne dass die Blutwerte von Mutter und Kind nennenswert absanken.

Kommentar

Es besteht die Hoffnung, dass dieses Mausmodell sich am Menschen bestätigt. Die STZT am ungeborenen Kind hätte dann – nach einer langen Pause – wieder Aussicht auf Erfolg.

Quelle: Blood 2014, No 124, S.973