

Blutkrankheiten und deren Therapie: Was ist neu?

November 2013

Chronisch myeloische Leukämie (CML): Glivec für immer?

Die Entdeckung von Glivec (Imatinib = internationale Sachbezeichnung), welches CML-Zellen – nicht aber gesunde Blutzellen - gezielt tötet, war eine Revolution in der medikamentösen Krebstherapie. Sehr viele CML-Patienten nehmen seither Glivec oder eines der neueren Folgepräparate und haben inzwischen normale Blutwerte und kaum mehr nachweisbare Fingerabdrücke der CML-typische Chromosomenanomalie (BCR-ABL). Darf man daran denken, Glivec abzusetzen, zumal es Nebenwirkungen hat und sehr teuer ist? Inzwischen weiss man, dass CML-Stammzellen äusserst langlebig und therapieresistent sind, und, dass frühes Absetzen immer zum Rezidiv der CML führt.

Die Beobachtungszeit von Glivec-behandelten Patienten ist aber inzwischen so lang, dass verschiedene Absetzversuche gemacht wurden.

Aus grossen internationalen Studien geht hervor, dass 8 Jahre nach Therapiebeginn etwa die Hälfte der Patienten Glivec unkontrolliert vorübergehend gestoppt haben, aber immer noch leben. Dies rechtfertigte zwei kontrollierte Studien zum vorübergehenden oder langfristigen Glivec-Stop. Weil ältere Patienten häufiger an Nebenwirkungen von Glivec leiden, versuchte man bei 76 über 65-Jährigen die schon ≥ 2 Jahre Glivec genommen hatten und bei denen nur minimales Rest - BCR-ABL nachweisbar war, Glivec-Pausen einzulegen (1 Monat Therapie – ein Monat Pause).

Innert 4 Jahren stieg bei 13 der 76 Patienten der BCR-ABL-Wert wieder an, sank aber nach erneuter kontinuierlichen Glivec-Einnahme wieder auf die Vorwerte ab. Alle Patienten blieben in stabiler chronischer Phase der CML. (Quelle: D. Russo BLOOD 2013; 121; 5138-5144)

In zwei Studien – in Frankreich und Australien – wurde bei Patienten, bei denen schon mindestens 2 Jahre kein BCR-ABL mehr nachweisbar war, Glivec gestoppt. In beiden Studien wurde bei 40% der Patienten BCR-ABL früh nach Absetzen wieder positiv. Nach Wiederaufnahme von Glivec wurde es wieder negativ und bei keinem schritt die Krankheit fort.

Die Botschaft ist also: Absetzen von Glivec ist grundsätzlich möglich, hat aber ein Risiko, das nur unter strengen Kontrollbedingungen eingegangen werden soll. (Quelle: DM Ross BLOOD 2013; 122; 515-522)

Weitere interessante Resultate der australischen Studie sind:

- Bei Patienten, die vor oder zusammen mit Glivec Interferon erhalten hatten, war das Absetzen gefahrloser (Man kommt heute immer mehr auf diese „altmodische“ Substanz – in Kombination mit Glivec – zurück).
- Bei den häufigen Kontrollen, die vor und nach Absetzen notwendig sind, ist eine Blutentnahme genügend, d.h. es braucht nicht jedes Mal eine KM-Punktion.

Cytomegalievirus (CMV) – Infektion nach Stammzelltransplantation: ausschliesslich ein Schreckgespenst?

CMV-Infektionen nach Stammzelltransplantation sind häufig und nach wie vor gefährlich, obschon Diagnostik und Therapie laufend Fortschritte machen. Bei den meisten Patienten handelt es sich um die Reaktivierung einer vorbestehenden, vor der Transplantation „stummen“ CMV-Infektion - seltener wird der Patient durch einen CMV-positiven Spender angesteckt. Diese Reaktivierung des CMV hat vor allem negative Folgen: Das Immunsystem wird geschwächt, Infektionen mit Bakterien und Pilzen und schwere Lungenentzündungen sind häufig. Aber es fiel auf und wurde in mehreren kleinen Studien belegt, dass bei Patienten mit CMV Leukämie-Rezidive seltener sind.

Diese Beobachtung veranlasste eine grosse Studie an 2454 transplantierten Patienten mit dem Ziel, die negativen und positiven Effekte einer CMV-Infektion gegeneinander abzuwägen. Frührezidive (bis Tag 100) waren bei Patienten mit CMV halb so häufig. Für die 761 der 2454 Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (AML) - der weitaus grössten Gruppe - war der positive CMV-Effekt signifikant. Bei Patienten mit anderen Leukämien oder Lymphomen war er – wahrscheinlich wegen kleinerer Patientenzahlen – zwar vorhanden, aber nicht signifikant. Das Gesamtüberleben von Patienten mit CMV war jedoch – wegen der negativen Auswirkungen der Virusinfektion – nicht besser. Dennoch ist die Beobachtung, dass eine Virusinfektion antileukämisch wirken kann, hochinteressant. Der Effekt wird Immunzellen des Spenders zugeschrieben, welche – ohne GvHD zu verursachen – virusinfizierte Zellen und verbleibende Leukämiezellen gleichermassen erkennen und töten. Weitere Forschung ist notwendig, um abzuklären, ob dieser antileukämische Effekt von CMV durch antivirale Therapie aufgehoben wird. Immerhin erhielt das Cytomegalievirus in der Zeitschrift BLOOD den Titel: „Krieger gegen Leukämie“. (Quelle: Green ML et al BLOOD 2013; 122: 1316-1324)

Mutter werden nach Stammzelltransplantation?

Nach Stammzelltransplantation sind bei Frauen spontane Schwangerschaften selten und nicht voraussehbar. Es ist schon lange bekannt, dass von männlichen Patienten Samen vor der Therapie eingefroren werden kann, und, dass dieser nach erfolgreicher Therapie befruchtungsfähig ist. Gibt es für Patientinnen ähnliche Möglichkeiten? Wenn eine Frau mit Leukämie oder Lymphom nach der Ersttherapie in Remission gekommen ist und für Hochdosischemotherapie/Bestrahlung mit oder ohne Stammzelltransplantation vorgesehen ist, kann versucht werden, die Eizellenbildung mit einer zwei- bis vier - wöchigen Hormontherapie zu stimulieren. Falls diese Eizellen ausreifen, können sie entnommen,

eingefroren und später verwendet werden. Auf diese Art haben schon viele Patientinnen nach Stammzelltransplantation gesunde Kinder geboren. Heute kann mit spezialisierter Technik auch vollständiges Eierstockgewebe operativ entnommen und nach erfolgreicher Therapie mit einem mikrochirurgischen Eingriff wieder in den Eierstock eingepflanzt werden. Diese Methode hat den Vorteil, dass es keine vorhergehende Hormontherapie braucht. Letztere hat unangenehme Nebenwirkungen und verzögert zudem die Hochdosistherapie um mehrere Wochen. Im Unterschied zur Entnahme von Eizellen, die nur bei erwachsenen Frauen in Frage kommt, kann Eierstockgewebe auch bei Mädchen vor der Geschlechtsreife entnommen und später wieder eingepflanzt werden. Weltweit sind heute über 20 Patientinnen auf diese Art erfolgreich behandelt worden: Ihre Eierstockfunktion normalisierte sich, sie hatten normale Menstruationszyklen, wurden auf natürliche Art schwanger, gebaren gesunde Kinder und blieben leukämiefrei.

In einer Studie wurde eingefrorenes Eierstockgewebe von 25 (2-16-jährigen) Patientinnen Mäusen mit nicht funktionierendem Immunsystem gespritzt. Keine der Mäuse entwickelte Leukämie, obschon in einigen Proben zwar keine vermehrungsfähigen Leukämiezellen, aber deren molekulare Spuren nachweisbar gewesen waren. Die Entwarnung ist also noch nicht komplett, jedoch – so betonen die Autoren – seien die Chancen sehr gross, dass die Immunzellen des zukünftigen Spenders diese minimalen Leukämiespuren vernichten würde.

Das erste Schweizerkind einer Mutter, welcher vor Hochdosischemotherapie eines Lymphoms Eierstockgewebe entnommen und nachher wieder eingepflanzt wurde, kam im November 2011 zur Welt. (Quellen:1. T Greve et al BLOOD 2012;120: 4311-4316 und 2. M Fahy-Deshé Schweiz Med Forum 2012; 12: 593-594)