

# Blutkrankheiten und deren Therapie

## Was ist neu?

Januar 2017

Catherine Nissen

## Wer hätte das gedacht?...

Ein Blick zurück: Die Stammzelltransplantation ist zu einer geläufigen Therapie geworden. Man vergisst gerne deren schwere Frühzeit: 1971 wurde der erste Erfolg publiziert: In Seattle (USA) wurde 1 von 7 Patienten durch Knochenmarkstransplantation von Leukämie geheilt, die anderen 6 starben an Abstoßung, Rückfall der Leukämie oder GvHD (Graft versus Host-Disease).  
Quelle: BLOOD 2016; „flashback 1971“, 128/12

Ein anderer Blick zurück: Als AIDS als Ursache von Immunschwäche bekannt wurde, waren diese Patienten geächtet, es gab keine lebensrettende Therapie und oft starben sie an Lymphdrüsenkrebs. Heute ist nicht nur die Therapie des verursachenden Virus (HIV) unglaublich erfolgreich, auch der sekundär auftretende Lymphdrüsenkrebs kann durch autologe (eigene) Stammzelltransplantation geheilt werden.  
Quelle: BLOOD 2016; 128/8: S.1050

Und ...: Noch vor nicht langer Zeit war die chronisch myeloische Leukämie (CML) eine tödliche Blutkrankheit. Die Entwicklung der Medikamente, durch welche die Krankheitsursache unter Schonung des gesunden Gewebes gezielt vernichtet wird, ist zum Musterbeispiel für die Entwicklung weiterer gezielt wirkender Medikamente geworden. Heute ist die Langzeittherapie der CML – auch ohne Transplantation – derart erfolgreich, dass gewisse Patienten – unter laufender Kontrolle – die Therapie beenden können.  
Quelle: BLOOD 2016; 128/1: S.17

# Fortschritte in der Gentherapie

Die Gentherapie ist in Verruf geraten, seit bekannt wurde, dass sie als „Nebenwirkung“ bei Kindern Leukämie verursachen kann. Nicht das eingepflanzte gesunde Gen selbst, sondern dessen Trägervirus war dafür verantwortlich.

Die Entwicklung neuer Techniken für das Einbringen von Genen in gesunde oder kranke Zellen hat der Gentherapie zu sensationellem Erfolg verholfen. Nicht nur Kinder mit seltenen angeborenen Krankheiten, auch Patienten mit häufigen erworbenen Blutkrankheiten können geheilt werden.

1. Die heute am besten bekannte Gentherapie sind die sog. CAR-Ts (Chimeric Antigen Receptor T-Cells), über die auf unserer Homepage 2016 schon berichtet wurde. Kurz: lebende T-Zellen (Immunzellen) des Patienten werden mit Gentherapie so verändert, dass sie Merkmale auf der Oberfläche von Leukämiezellen erkennen, diese töten und sich selber vermehren, sodass neuauftretende Leukämiezellen vernichtet werden und der Patient geheilt wird.

Am bekanntesten sind heute CAR-Ts, die so umgebaut wurden, dass sie das Oberflächenmerkmal CD19 auf Leukämiezellen erkennen und diese töten. So werden Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie (CLL) sehr erfolgreich behandelt. Inzwischen sind auch viele Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie (ALL) und Lymphdrüsenkrebs mit Chemotherapie und anschließenden CAR-Ts geheilt worden, wie mit den Resultaten von 225 Patienten in 11 weltweiten Studien berichtet wird. 167 dieser 225 vormals erfolglos behandelten Patienten (auch nach Stammzelltransplantation) erreichten eine komplette Remission. Bei allen traten die erwarteten, in der Regel gut behandelbaren Nebenwirkungen auf. Anfänglich verschwanden die CAR-Ts im Patientenblut nach kurzer Zeit; dank technischer Verbesserung hat sich ihre Lebensdauer – und damit ihre Wirksamkeit – im Patienten verbessert.

Quelle: BLOOD 2016; 127/26: S.3312

Diese Erfolge stimulieren die Entwicklung neuer CAR-Ts, welche die Oberflächenmarker von anderen Tumoren erkennen, und damit auch für deren Therapie (nicht nur CLL, ALL und Lymphdrüsenkrebs) eingesetzt werden können. Ein Beispiel dafür ist das Multiple Myelom (MM). MM-Zellen tragen auf der Oberfläche ein Molekül, welches für die Ausreifung von Plasmazellen (dem Ursprung der MM-Zellen) unentbehrlich ist. In einer ersten Dosisfindungs-Studie an 12 Patienten mit therapieresistentem MM erreichten die beiden Patienten, die mit der höchsten CAR-T-Dosis behandelt wurden, eine komplette Remission.

Quelle: BLOOD 2016; 128/13: S.1688

Die CAR-Ts werden weiterentwickelt mit dem Ziel, dass sie nicht nur Merkmale auf der Zelloberfläche, sondern auch krebserzeugende Anomalien im Inneren der Zelle erkennen und vernichten, ein grosser Lichtblick für die Krebstherapie!

Quelle: BLOOD 2016; 127/26: S.3305

2. Die neuen genetischen Schneide- und Einbaumethoden erlauben das präzise Ausschneiden gewisser Gene. Das beste Beispiel dafür ist die neueste (noch im Experimentalstadium) Therapie gegen AIDS. Das HIV (Aids-Virus) benützt gezielt eine schon lange bekannte Eintrittspforte für das Eindringen in die Immunzellen. Das Gen für diese Eintrittspforte kann in T-Zellen oder Stammzellen von AIDS-Patienten ausgeschnitten werden, sodass sie weniger oder keine Anti-AIDS-Therapie brauchen.

Quelle: BLOOD 2016; 127/21: S.2546

3. Eine sehr schwere, invalidisierende angeborene Muskelkrankheit (Duchenne'sche Krankheit) kann heute dank den neuen Gentechniken geheilt werden. Es wird mit „dem Ende des Rollstuhls“ kommentiert.

Quelle: Science; 351/6271: S.400

4. Die schwere, angeborene Immunschwäche (Severe Combined Immunodeficiency (SCID)), die unbehandelt wegen schwerer Infektionen tödlich verläuft, die bisher nur mit Stammzelltransplantation behandelbar war, kann heute mit Gentherapie geheilt werden.

Quelle: BLOOD 2016; 128/1: S.45

5. Bis jetzt musste man für Gentherapie dem Patienten Zellen entnehmen, um sie ausserhalb des Körpers zu „behandeln“. Eine neue Technik macht eine direkte intravenöse Gentherapie möglich.

Quelle: BLOOD 2016; 128/18: S.2206

## Neues über die Nabelschnurtransplantation (CB = Cord Blood)

Bis vor Kurzem galt die CB als „letzte Möglichkeit“ für Patienten, die keinen geeigneten Familien- oder Fremdspender haben. Eine neue Studie an 582 Patienten zeigt unerwartet gute Erfolge der CB-Transplantation. Alle Patienten wurden wegen Restleukämie nach Chemotherapie transplantiert, 140 mit CB, 344 von einem vollpassenden (HLA-identischen), und 98 von einem nur teilweise passenden Fremdspender. Das leukämiefreie Überleben der CB-Transplantierten war gleich gut wie jenes der Empfänger von einem passenden Fremdspender. Es war besser als nach Transplantation von einem nicht vollidentischen Spender.

Quelle: NEJM 2016; 375/10: S.944

### Eine oder zwei Einheiten Nabelschnurblut (CB), was ist besser?

Die Anzahl Stammzellen in einer Nabelschnurspende ist für viele Erwachsene zu klein für die Transplantation. Deshalb werden oft zwei Einheiten kombiniert, in der Annahme, dass das leukämiefreie Überleben nach einer Doppel-CB-Transplantation besser ist. Es wurde aber auch berichtet, dass nach Doppel-CB-Transplantation GvHD häufiger und stärker ist. In einer grossen neuen Studie wurden die Resultate von Transplantationen von einer oder zwei CB-Einheiten verglichen: Eine Einheit war besser als zwei, sofern sie das notwendige Minimum an Stammzellen für ein Kind oder einen nicht übergewichtigen Jugendlichen enthielt.

Quelle: BLOOD 2016; 127/26: S.3302

Damit ist aber die Diskussion über „eine oder zwei Nabelschnur-Einheiten?“ noch nicht abgeschlossen. Die Beobachtung – über die hier schon berichtet wurde -, dass nach einer Doppel-CB-Transplantation nie die Zellen beider Patienten langfristig überleben, hat neue Forschung angeregt. Der Kampf zwischen den beiden CB-Einheiten erzeugt anti-leukämische Wirkung gegen überlebende Leukämiezellen im Empfängerpatienten. Dies erklärt die Beobachtung, dass Patienten nach Doppel-CB-Transplantation weniger Leukämie-Rückfälle haben.

Quelle: BLOOD 2016; 128/17: S.2165

Nach einer allogenen (nicht eigenen) Stammzelltransplantation bekämpfen Immunzellen des Spenders allfällige Restleukämie des Empfängers. Erstaunlicherweise tun sie das bedeutend weniger, wenn der Spender ein eineiiger Zwilling, als wenn er ein 100% passendes Geschwister ist. Es braucht also eine gewisse „Fremdheit“ des Transplantates für diese antileukämische Wirkung. Die Natürlichen Killerzellen (NK-zellen, die zum Immunsystem gehören) spielen dabei eine wichtige Rolle. Seit langem weiss man, dass ganz bestimmte kleine Unterschieden zwischen NK-Zellen der Spenders und des Empfängers das Risiko eines Leukämierückfalls erheblich senken. Bisher wurde dieses Phänomen bei der CB-Transplantation nicht berücksichtigt. Nun zeigt aber eine neue Studie, dass es auch im CB NK-Zellen hat, die bei (inzwischen gut dokumentierten) Ungleichheiten mit dem Empfänger starke antileukämische Wirkung haben.

Bei gewissen (schlechten) NK - Kombinationen von CB-Spender und Empfänger ist die Wahrscheinlichkeit eines Leukämie-Rückfalls nach CB-Transplantation beinahe 70% - verglichen mit 26% bei den restlichen Patienten.

1. Mit der bestmöglichen Kombination der NK- Merkmale von CB und Empfänger senkt sich das Rückfallrisiko auf 7%.

Das berichtet eine Studie an 110 Patienten.

Schade ist, dass diese Killermerkmale bei der Routineuntersuchung für Gewebeerträglichkeit zwischen CB und Empfänger normalerweise nicht mituntersucht werden, obschon ihre Wichtigkeit – unabhängig von allen anderen prognostischen Kriterien – eindeutig belegt wird.

Quelle: BLOOD 2016; 128/2: S.297

Eine weitere, gute Nachricht über das Nabelschnurblut:

Ausser den aktiven Immunzellen enthält es – wie alle Stammzelltransplantate – auch hemmende, regulierende Immunzellen. Im Nabelschnurblut wurde eine bestimmte Art solcher Hemmzellen nachgewiesen, die für die Verträglichkeit zwischen Mutter und Kind verantwortlich sind und sich nach der Geburt stark vermindern. Es sind diese Zellen, die erklären, warum Nabelschnurblut weniger GvHD verursacht als Erwachsenenblut. Der Nachweis dieser speziellen Hemmzellen könnte ganz allgemein für die Stammzelltransplantation von Nutzen sein.

Quelle: BLOOD 2016, 128/10, S.1346

## Neues über GvHD (Graft-versus-Host-Disease)

Für eine normale Darmfunktion braucht es unter anderem die richtige (normale) Zusammensetzung von Darmbakterien. Bei akuter GvHD des Darmes ist diese gestört, sie hat nicht die normale Vielfalt, gewisse Bakterien fehlen, oft infolge einer notwendigen Antibiotika-Therapie. Zusammen mit der immunologischen Unverträglichkeit zwischen Spender und Empfänger verursacht diese Störung der Darmbakterien die Symptome der Darm-GvHD (Bauchkrämpfe, Durchfall, Darmblutungen). Dies ist schon lange bekannt, aber bisher hat niemand gewagt, diesen Patienten normale Bakterien aus Spenderstuhl zu „füttern“. Die Gefahr infektiöser Nebenwirkungen schien zu gross. Dank der Entwicklung neuer Nachweismethoden für alle normalen und abnormalen Darmbakterien kann Spenderstuhl heute zu diesem Zweck genau aufbereitet werden. Mit solchen Stuhl-Präparaten konnte – durch eine Nasensonde via Magen in den Darm geleitet – bei 3 von 4 stammzelltransplantierten Patienten eine schwere, cortison-resistente Darm-GvHD behoben werden. Die Therapie hatte langfristige Wirkung und keine infektiösen Nachwirkungen. Diese Methode wird jetzt an einer grösseren Patientenzahl getestet. Sie wird auch zur Behandlung anderer Krankheiten erfolgreich angewendet.

Quelle: BLOOD; 128/16: S.2083

### Interleukine

Die GvHD wird durch Transplantat-Immunzellen des Spenders ausgelöst. Diese wirken auf ihre „Gegner“ im Empfänger entweder durch direkten Zellkontakt oder indirekt durch ihre Produkte, die sog. „Cytokine“ oder „Interleukine“ (Akteure „zwischen den Leukozyten“). Interleukine können positive und negative Wirkungen haben. Weil die Interleukine bei vielen Krankheiten – unter anderen bei GvHD – eine wichtige Rolle spielen, gibt es schon lange verschiedene Therapien, welche von den Kenntnissen darüber Gebrauch machen: Einerseits können Interleukine – künstlich hergestellt – therapeutisch verwendet werden, andererseits können sie therapeutisch mit künstlich hergestellten Antikörpern vernichtet werden. Inzwischen sind (numerisch nach der Zeit ihrer Entdeckung geordnet) sehr viele Interleukine entdeckt worden. Beim Gesunden bewirken sie durch äusserst komplizierte Interaktionen ein Gleichgewicht zwischen Stimulation und Hemmung der Immunreaktionen.

Viele Interleukine haben sowohl stimulierende wie hemmende Eigenschaften, unter anderem abhängig von ihrer Konzentration.

Bei GvHD ist dieses Gleichgewicht in mancher Hinsicht gestört, jedoch immunologisch noch lange nicht vollständig aufgeklärt. Aber schrittweise werden Erfolge über die neuen Therapien publiziert, bei denen entweder die Verabreichung eines bestimmten Interleukins (hier IL-2) oder die Vernichtung eines anderen (hier IL-27) gegen GvHD eingesetzt werden.

a) IL-2 gegen chronische GvHD

Die chronische GvHD ist eine für den Patienten äusserst belastende Krankheit, welche die Haut und alle inneren Organe betreffen kann. Cortison und Cyclosporin A (Sandimmun) sind nach wie vor Standardtherapie. Nachdem eine Voruntersuchung gezeigt hatte, dass niedrig dosiertes IL-2 von Patienten mit chronische GvHD gut vertragen wird und klinisch wirksam ist, zeigt nun die Folgestudie, dass sich IL-2 bei chronischer GvHD auch langfristig bewährt: Bei 61% der Patienten mit chronischer GvHD, die nicht auf die Standardtherapie ansprach, besserten sich alle GvHD-Symptome erheblich und die Standardtherapie konnte vermindert werden. Nach fortgeführter Behandlung während 2 Jahren war der positive Effekt von IL-2 unverändert.

IL-2 stimuliert in niedriger Dosierung die Immun-Hemmzellen. Die Therapie ist umso wirksamer, je früher sie bei Auftreten von chronischer GvHD eingesetzt wird.

Quelle: BLOOD 2016; 128/1; S.130

b) GvHD-Vorbeugung durch Vernichtung von IL-27

Dank vorbeugender Therapie mit Cyclosporin A (Sandimmun) sind die Häufigkeit und der Schweregrad der GvHD heute wesentlich geringer als vor der Entdeckung dieses Wundermittels. Dennoch erkranken immer noch viele Transplantierte an GvHD, vor allem wenn das Transplantat nicht vollständig gewebsverträglich ist. Vorerst kann vorbeugende Therapie erst an Mausmodellen erprobt werden: Mäuse, die mit immunologisch unverträglichen Stammzellen transplantiert werden, bekommen GvHD. Diese kann verhindert werden, wenn entweder die Spendermaus genetisch vorbehandelt wird, so dass sie kein IL-27 produziert, oder wenn IL-27 durch gezielt wirkende Antikörper vernichtet wird. Es wird weiter geforscht, ob IL-27 auch bei Menschen GvHD fördernd wirkt und durch Antikörper vernichtet werden kann.

Quell: BLOOD 2016: 128/16: S.2068