

# Blutkrankheiten und deren Therapie: Was ist neu?

## Chronische Graft-versus-Host-Krankheit (cGVHD) nach Stammzelltransplantation: Lichtblicke in der Therapie

Die cGVHD hat verblüffende Ähnlichkeiten mit vielen – schon lange bekannten – selbstzerstörenden (Autoimmun-) Krankheiten, welche die Forschung anregen. Was sind die Ursachen, und wie kann man sie bekämpfen? Sowohl Patienten mit cGVHD wie solche mit Autoimmunkrankheiten können von dieser Forschung profitieren.

Zwei Beispiele:

### Chronische Verhärtung und Straffung der Haut (Sklerodermie)

Wie der Mensch entwickelt auch die Maus nach Stammzelltransplantation ein Krankheitsbild, das von der Autoimmunkrankheit Sklerodermie nicht zu unterscheiden ist. Bei diesen Mäusen wurde einer der verursachenden Faktoren gefunden, und es wurde ein Hemmstoff gegen diesen Faktor entwickelt. Dieser ist gegen die Hautveränderungen bei der Maus hochwirksam und wird zur Zeit klinisch an cGVHD-Patienten (Novartis No. LDE223) getestet. (Blood 2012, No.120: S. 2909)

(<http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/120/14/2909.abstract>)

### Chronische Augen- und Mundtrockenheit (Sjögren-Syndrom)

Wer eine Stammzelltransplantation hinter sich hat, weiss, was das bedeutet. Das Sjögren-Syndrom kann auch bei sonst gesunden Menschen auftreten, als schwer behandelbare Krankheit. Um neue Therapien zu entwickeln, wurde ein Sjögren-Mausmodell entwickelt. Die Mäuse wurden mit einer besonderen Art von Stammzellen – sogenannten mesenchymalen Stammzellen – (Hemzellen für verschiedene Immunzellen) aus dem Knochenmark erfolgreich behandelt. Auch bei Patienten mit Sjögren-Syndrom verbesserte die Infusion von mesenchymalen Stammzellen (aus Nabelschnurblut) den Tränen- und Speichelfluss. Diese Therapie hatte keine Nebenwirkungen und zeigt – wie schon frühere Studien - den Wert mesenchymaler Stammzellen in der Behandlung der cGVHD. (Blood 2012, No.120, S.3142)

(<http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/120/15/3142.abstract>)

(<http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/suppl/2012/08/27/blood-2011-11-391144.DC1/blood-2011-11-391144-1.pdf>)

## **Der rote Blutfarbstoff (Hämoglobin) ungeborener Kinder: ein Segen für viele Patienten**

Die Hauptaufgabe unseres Hämoglobins (Hb) ist der Sauerstofftransport aus der Lunge in die Gewebe. Bei sinkendem Hb sinkt die Leistungsfähigkeit. Wir Menschen – als Säugetiere – haben ein kompliziertes Hb-System, welches auf die unterschiedlichen Bedürfnisse während der Entwicklung zugeschnitten ist: Das ungeborene Kind (der Fötus) im Mutterleib atmet selber nicht, es wird via Mutterblut mit Sauerstoff versorgt. Während der Schwangerschaft kann der Fötus ohne den stärksten Sauerstofftransporter, das Erwachsenen-Hb, auskommen. Er bildet stattdessen fötales Hb, welches sich genetisch vom Erwachsenen-Hb unterscheidet. Fötales Hb ist für den Sauerstofftransport etwas weniger geeignet. Mit einsetzender Atmung nach der Geburt wird die Produktion von fötalem Hb durch den Körper „abgeschaltet“ und die Bildung von Erwachsenen-Hb „hochgeschaltet“.

Wenn aber ein Mensch als Folge einer erblichen Hb-Bildungsstörung kein Erwachsenen-Hb bilden kann, wäre es für sein Überleben wichtig, wenn er „wenigstens“ weiterhin fötales Hb bilden könnte. In der Tat geht es Patienten mit diesen Hb-Erbkrankheiten klinisch besser, wenn sie auch nach der Geburt weiterhin fötales Hb bilden. (Weil diese Erbkrankheiten vor Malaria schützen, sind sie im Süden viel häufiger als bei uns; als Folge der Migration werden sie aber auch im Norden immer häufiger).

Patienten mit der schweren Form einer solchen Krankheit (z.B. der Mittelmeeraanämie oder der Sichelzellanämie) brauchen lebenslänglich Transfusionen oder eine Stammzelltransplantation.

Nun haben Forscher jene Faktoren gefunden, welche nach der Geburt die HbF-Produktion gezielt „abstellen“ zu Gunsten des Erwachsenen-Hb. Gegen diese Faktoren werden zur Zeit Substanzen entwickelt. Diese würden es möglich machen, dass diese Patienten auch nach der Geburt fötales Hb bilden können, ein enormer Fortschritt, auch für Patienten in den ärmsten Ländern, wo Transfusionen seltener, und Stammzelltransplantation kaum angeboten werden. (Blood 2012, No.120, S.2945)

## Blut oder Knochenmark für die Transplantation?

Diese Frage beschäftigt sowohl Spender als auch Empfänger. Beide Stammzellquellen haben Vor- und Nachteile, einerseits für den Spender, andererseits für den Verlauf der Transplantation. Werden dem Spender Stammzellen aus dem peripheren Blut (PB) entnommen, braucht er eine 5-tägige Vorbehandlung, die bei den meisten Menschen vorübergehend Knochenschmerzen verursacht; werden die Stammzellen aus dem Knochenmark (KM) entnommen, braucht es keine solche Vorbehandlung, dafür ist die Entnahmestelle im Knochen vorübergehend schmerzhaft und der Spender braucht eine Narkose.

Für den Empfängerpatienten spielt die Stammzellquelle auch eine Rolle. Langjährige Erfahrungen mit der Transplantation von einem passenden Geschwisterspender haben gezeigt, dass PB-Stammzellen rascher angehen als KM-Stammzellen, dafür mehr Graft-versus-Host (GvH) – Krankheit verursachen. Aus einzelnen kleineren Studien geht auch hervor, dass nach PB - Transplantation Leukämierückfälle seltener und damit die Überlebenschancen grösser sind.

Nun zeigt erstmals eine grosse Studie aus 54 Transplantationszentren die Vor- und Nachteile dieser beiden Stammzellquellen an 550 Patienten, die wegen akuter oder chronischer myeloischer Leukämie (AML oder CML), akuter lymphatischer Leukämie (ALL) oder Myelodysplastischem Syndrom (MDS) ein Transplantat von einem Fremdspender erhielten. Eine Hälfte der Patienten erhielt Stammzellen aus dem PB, die andere Hälfte – im Übrigen vergleichbar – erhielt KM. Die Spender waren einverstanden, entweder PB oder KM zu spenden, das Los entschied.

### Resultate

1. Nicht-angehen/ Abstossung war nach KM - Transplantation mit 9% signifikant häufiger als nach PB-transplantation (3%)
2. Nach PB - Transplantation stiegen alle Blutwerte des Empfängers signifikant rascher an als nach KM-Transplantation
3. Häufigkeit und Schweregrad der akuten GvH war in beiden Gruppen vergleichbar
4. Chronische GvH war 2 Jahre nach PB - Transplantation mit 53% häufiger als nach KM - Transplantation (41%)
5. Leukämierückfälle innerhalb von 2 Jahren waren mit etwa 30% in beiden Gruppen gleich häufig
6. Das Gesamtüberleben war in beiden Gruppen ungefähr 50%

Die Autoren schliessen daraus, dass Patienten mit einem höheren Abstossungsrisiko eher PB als KM erhalten sollten. Dazu gehören v.a. solche, deren Immunsystem nicht durch intensive Vortherapie geschwächt wurde. Dagegen seien für Patienten nach starker Chemo- und Bestrahlungstherapie KM - Stammzellen geeigneter, weil sie bei ihnen problemloser angehen, jedoch weniger chronische GvH verursachen (New England Journal of Medicine: Oktober 2012, S.1487) (Diese Richtlinien gelten für Patienten mit den erwähnten Diagnosen, nicht für andere Patienten, die z.B. Aplastische Anämie haben).

Nach wie vor soll aber jeder Spender frei wählen dürfen, ob er lieber PB oder KM spenden will.