

## Neues über die Graft-versus-Host-Krankheit (GvHD)

Mai 2017 - Catherine Nissen

# Neues über die Graft-versus-Host-Krankheit (GvHD)

Mai 2017

Prof. em. Dr. med. Catherine Nissen - Druey

Wenn nach einer Stammzelltransplantation (STZT) der Empfängerpatient die Spenderzellen als „fremd“ erkennt, stösst er das Transplantat ab. Wenn aber die Immunzellen des Spenders die Gewebe des Empfängers als „fremd“ erkennen, versuchen sie diese abzustossen, was auch „umgekehrte Abstossungsreaktion“ genannt wird, auf Englisch Graft-versus-Host (GvH)-Reaktion. Die angegriffenen (bis zerstörten) Empfängergewebe verursachen die akuten und/oder chronischen Symptome der GvH-Krankheit (GvHD). Die heute gebräuchlichen Therapien der GvHD sind in vielen Fällen ungenügend; hier einige Neuigkeiten über Ursachen, Diagnose, Vorbeugung und Therapie der GvHD.

### Was kann GvHD verursachen?

Bisher unerkannte Gewebsmerkmale

Weil die meisten Patienten keinen passenden Geschwisterspender für eine STZT haben, hat sich die Transplantation von einem passenden Fremdspender rasch entwickelt. Weshalb ein „passender“ Fremdspender mehr GvHD verursacht als ein „passender“ Geschwisterspender liess schon lange vermuten, dass bei der heute gebräuchlichen Verträglichkeitsprüfung (HL-A- (human leukocyte-antigens)-Typisierung) nicht alle Eigenschaften erfasst werden, welche GvHD verursachen können. Die Bedingungen für die Gewebeverträglichkeit in der Praxis wurden anhand von HL-A-Merkmalen zwischen

## Neues über die Graft-versus-Host-Krankheit (GvHD)

Mai 2017 - Catherine Nissen

Geschwistern festgelegt. Dabei werden kleinere HL-A-Merkmale, die zusammen mit den Hauptmerkmalen vererbt werden, nicht erfasst. Nun konnte in einer aufwändigen, sehr grossen Studie gezeigt werden, dass diese bisher unerkannten HL-A-Merkmale existieren und klinisch wichtig sind.

Gefroren aufbewahrte Blutproben von über 3'000 Spender-Empfängerpaaren vor der Transplantation wurden mit den neuesten gentechnischen Methoden untersucht, und die Resultate wurden mit dem Auftreten von GvHD nach der Transplantation verglichen.

Resultate: Zusätzlich zu den klassischen HL-A-Merkmalen wurden 19'000 kleine HL-A's gefunden, die sich zwischen Spender und Empfänger unterscheiden können. Auch etwa 10% der „passenden“ Geschwisterpaare unterschieden sich in diesen „kleinen“ HL-A-Merkmalen, aber die Unterschiede zwischen Fremdspender-Empfänger-Paaren waren fast doppelt so häufig. Je grösser diese Unterschiede waren, desto häufiger erkrankten die Empfänger nach der Transplantation an GvHD, vor allem des Darmes. „Passend“ ist also ein relativer Begriff. Inwieweit diese Resultate die Routine-HL-A-Typisierung beeinflussen, d.h. verbessern werden, ist noch offen.

Quelle: Blood 2017 129; 6 S.791

### Die Rolle der Darmbakterien

Wie hier schon neulich erwähnt, ist eine Störung der Darmbakterien (Darmflora) für die Entstehung vor allen der GvHD des Darmes mitverantwortlich. Da praktisch alle Transplantationspatienten Medikamente gegen Bakterien- und Pilzinfektionen brauchen, ist eine Veränderung der Darmflora unumgänglich. Neue Studien haben gezeigt, dass gewisse – sehr oft verwendete – Antibiotika wie Ciprofloxacin (Markenname Ciproxin<sup>®</sup>) und Metrodinazol (Markenname Flagyl<sup>®</sup>) die Darmflora stärker schädigen als z.B. Rifaximin (Markenname Xifaxan<sup>®</sup>). Letzteres soll dann womöglich vorgezogen werden.

## Neues über die Graft-versus-Host-Krankheit (GvHD)

Mai 2017 - Catherine Nissen

Weil viele Patienten nach der Transplantation appetitlos sind, werden sie häufig intravenös (parenteral, d.h. am Darmtrakt vorbei) ernährt. Dies verschlechtert die Zusammensetzung der Darmflora zusätzlich, weil die Darmbakterien für ihr Überleben Kalorien aus geschluckter Nahrung brauchen. Transplantierte sollen darum wenn möglich nicht auf normales Essen und Trinken verzichten.

Quelle: Blood 2017 129; 8 S.927

Dass ausserdem eine normale Darmflora für die normale Blutbildung notwendig ist, überzeugt zusätzlich, dass diese bei Transplantation geschont werden muss.

Quelle: Blood 2017 129; 2 S.171 und  
Blood 2017 126; 6 S. 729

### Wie kann GvHD vermieden / behandelt werden?

Die klassischen Methoden zur Verhütung und Therapie der GvHD richten sich gegen die T-Zellen, die hauptverantwortlichen Immunzellen des Spenders, vor allem für die *akute* GvHD. Um der GvHD vorzubeugen, können diese aus dem Transplantat entfernt oder nach der Transplantation im Empfänger medikamentös inaktiviert werden. Das klassische Medikament gegen akute GvHD ist Cyclosporin A (Markenname Sandimmun®). Die *chronische* GvHD tritt oft bei laufender Sandimmun-Therapie auf; sie spricht anfänglich gut auf Kortison an. Dieses hat jedoch viele Nebenwirkungen, welche den Versuch anderer Therapie-möglichkeiten rechtfertigen.

### Neue Therapien gegen chronische GvHD

Es hat sich gezeigt, dass die antikörperbildenden B-Lymphozyten im Transplantat wesentlich für die chronische GvHD mitverantwortlich sind. Entsprechend kann man mit Medikamenten, die gegen B-Lymphozyten gerichtet sind, der chronischen GvHD sowohl vorbeugen wie diese auch behandeln. Das klassische Medikament gegen B-Zellen (ein

## Neues über die Graft-versus-Host-Krankheit (GvHD)

Mai 2017 - Catherine Nissen

Antikörper) ist Rituximab (Markenname Mab Thera<sup>®</sup>), mit welchem man viel klinische Erfahrung hat, weil es schon seit Jahren bei chronisch lymphatischer Leukämie (CLL) erfolgreich angewendet wird. Mab Thera wirkt sowohl vorbeugend wie auch therapeutisch gegen chronische GvHD.

Neu und überraschend ist die Beobachtung, dass der natürliche Immunstimulator Interleukin-2 (IL-2) in niedriger Dosierung die Immunreaktionen hemmt. Niedrig dosiertes IL-2 hatte bei 61% der Patienten mit chronischer GvHD eine positive Wirkung.

Seit einiger Zeit wird auch die Photopherese (Phototherapie des Patientenblutes ausserhalb des Körpers) erfolgreich gegen chronische GvHD eingesetzt. Ihre Wirkung beruht darauf, dass die natürlichen Hemmzellen des Immunsystems (die bei GvHD vermindert sind) vermehrt werden. Es wurde ein für die Photopherese neues Produkt entwickelt (TH9402), welche diese Hemmzellen noch stärker vermehrt als die bisher verwendeten Substanzen.

### Ein ganz neuer therapeutischer Weg

Statt die GvHD-verursachenden T-Immunezellen zu entfernen oder zu töten, kann man ihnen den Weg zu und ihr Andocken an die Zielzellen im Empfänger blockieren. Die natürlichen Substanzen, die bei den normalen Immunreaktionen den T-Zellen den Weg weisen und die Haftung an ihre Zielzellen gewährleisten, sind schon lange bekannt. Es sind auch Antikörper gegen diese Substanzen schon längere Zeit auf dem Markt, so z.B. ein Antikörper gegen das Haftungsmolekül CCR5: Maraviroc (Markenname Celsentri<sup>®</sup>).

Maraviroc wurde nun probeweise 35 Stammzelltransplantierten – zusätzlich zur Standardprophylaxe gegen GvHD – gegeben. Diese entwickelten deutlich weniger GvHD (vor allem von Leber

## Neues über die Graft-versus-Host-Krankheit (GvHD)

Mai 2017 - Catherine Nissen

und Darm) als Kontrollpatienten ohne Maraviroc. Dieses hatte keine Nebenwirkungen auf das Immunsystem.

Quelle: Blood 2017 129; 7 S.906

### Wieviel Immunsuppression brauchen Stammzelltransplantierte überhaupt?

Zur Zeit gelten für die Verhütung von GvHD Standardmethoden mit festgelegten Dosierungen von Medikamenten. Unklar ist aber, ob wirklich alle Patienten dieses Mass an vorbeugender Immunsuppression brauchen.

Dass diese Frage berechtigt ist, zeigt die Erfahrung mit der haploidentischen – mit einem zur Hälfte passenden Familienspender – Transplantation. Empfänger von solchen halb-passenden Transplantationen erhalten kurz nach der Transplantation eine einmalige hohe Dosis des immunsuppressiven Medikamentes Endoxan<sup>®</sup> als Vorbeugung gegen Abstossung und GvHD – ohne weitere Immunsuppression, wie sie nach der Transplantation üblich ist. Diese Methode hat sich bei der haploidentischen Transplantation bewährt, weshalb sie nun auch bei 339 Patienten versucht wurde, die von einem passenden Spender transplantiert wurden. Resultate: Bei 50% der Empfänger von einem Familienspender und bei 30% der Empfänger von einem Fremdspender genügte das hochdosierte Endoxan<sup>®</sup> - d.h. es musste später kein Sandimmun<sup>®</sup> zusätzlich gegeben werden.

Entsprechend erholte sich das Immunsystem bei diesen Patienten schneller.

Quelle: Blood 2017 129; 10 S. 1389