

## Einleitung

In den alten Lehrbüchern über Graft-versus-Host (GvH)-Krankheit steht: „GvH ist die umgekehrte Abstossungsreaktion nach der Transplantation von fremden (nicht eigenen) Blutstammzellen. Sie wird durch T-Lymphozyten (immunaktive Zellen) des Spenders verursacht und äussert sich als Hautausschlag, Durchfall, Leberschaden und seltener andere Organschäden. Dieselben T-Lymphozyten des Spenders töten aber auch verbleibende Leukämiezellen im Empfänger nach der Transplantation (sog. Graft-versus-Leukämie – GvL-Effekt). D.h. man muss ein gewisses Mass an GvH in Kauf nehmen, wenn man mit der Transplantation Leukämieheilung anstrebt. Cortison und Medikamente, die das Immunsystem hemmen (Immunsuppressiva) sind die Therapie der Wahl. Manche Patienten entwickeln trotz Cortison und Immunsuppression eine schwere chronische Form der GvH, die zu Verhärtung (durch Fibrose) der Gewebe, vor allem der Haut, aber auch der inneren Organe (Lunge, Leber u.a.) führt. Diese GvH-verursachte Fibrose ist kaum therapierbar.“

In einem aktuellen Lehrbuch über GvH müsste Information über Neues zu den folgenden 5 Themen stehen:

- 1) Es gibt verschiedene Unterformen von T-Lymphozyten, nicht alle verursachen im Empfänger GvH. Nicht nur T-Lymphozyten, auch antikörperbildende B-Lymphozyten des Spenders spielen als Verursacher der GvH – vor allem der chronischen Form – eine Rolle, und sogar die Immunzellen des Empfängers sind nicht „unschuldig“.
- 2) Die GvL gegen verbleibende Leukämiezellen im Empfängerpatienten kann auch ohne GvH – als Nebenwirkung – gefördert werden.
- 3) Die „Blickdiagnose“ von Haut-GvH und von GvH der inneren Organe mit gängigen Messmethoden ist ergänzt und stark verbessert worden: Für vielerlei Krankheiten – namentlich für den Prostatakrebs beim Mann – gibt es sogenannte „Biomarker“, das sind körpereigene Substanzen, die als Spuren der Krankheit diagnostisch hilfreich sind. Neuerdings wurden auch GvH-typische „Biomarker“ in Körperflüssigkeiten gefunden und als diagnostisch empfohlen.
- 4) Cortison (mit seinen bekannten gefürchteten Nebenwirkungen) und Immunsuppressiva sind durch andere/neue direkt am Krankheitsprozess angreifende, bekannte Medikamente oder neu entwickelte Substanzen ergänzt oder ersetzt worden.
- 5) Die GvH-Fibrose ist keine unheilbare Krankheit mehr.

Hier wird kurz über diese 5 Themen berichtet:

## 1) GvH-verursachende Immunzellen

Lange glaubte man, die T-Lymphozyten im Transplantat seien allein verantwortlich für die GvH im Empfänger. Diese töten fremde Zellen durch direkten Zellkontakt. Dass die B-Lymphozyten des Spenders, die ihre Zielzellen durch lösliche Antikörper töten, bei der chronischen GvH eine wichtigere Rolle spielen als die T-Lymphozyten, konnte durch neue Therapieerfolge bewiesen werden: Medikamente, die bisher gegen leukämisch wuchernde B-Lymphozyten erfolgreich eingesetzt wurden, wirken auch gegen chronische GvH. Ibrutinib (Imbruvica®) wurde bei Cortison-resistenter chronischer GvH eingesetzt und bewirkte bis 71% der Patienten Besserung und Unabhängigkeit von Cortison.

Quelle: Blood 2018; 131: S.1399

Es gibt verschiedene Subtypen der T-Lymphozyten, die maschinell getrennt werden können. Nicht alle verursachen GvH (s. auch Abschnitt 2 davon).

Quelle: Blood 2018; 131: S.1063

Eine neue Erkenntnis ist, dass auch die Immunzellen des Empfängers für die GvH-Schäden mitverantwortlich sind. Man muss sich vorstellen, dass in den ersten Phasen der Transplantationstherapie noch alle weissen Blutkörperchen des Empfängers im Kreislauf zirkulieren. Wenn nun die Behandlung einsetzt – vor allem die Bestrahlung – werden alle inneren Organe – vor allem die Darmwand – geschädigt. Die noch lebenden weissen Blutkörperchen des Empfängers bewegen sich zu den geschädigten Stellen, um die Schäden zu bekämpfen. Wenn dann nach der Transplantation die Immunzellen des Spenders auf diese Empfängerzellen stossen, verursachen sie – vor allem im Darm – GvH. Mit Medikamenten (hier ruxolitinib, Jakavi®), die diese weissen Blutkörperchen gezielt vernichten (ohne das gesamte Immunsystem zu hemmen) konnte in einem Mausmodell die akute GvH massiv abgeschwächt werden, wenn es prophylaktisch vor der Transplantation verabreicht wurde. Bevor es bei Menschen prophylaktisch eingesetzt wird, muss aber abgeklärt werden, wie ruxolitinib das gesamte Transplantationsergebnis beeinflusst.

Quelle: Blood 2018; 131: S.1838

## 2) GvL- Effekt

Wie im Abschnitt 1) erwähnt, ist heute bekannt, dass von den T-Lymphozyten des Spenders nicht alle „böse“ sind. Wenn man aus einem Transplantat die  $\alpha$ - und  $\beta$ -T-Lymphozyten entfernt, behält dieses die Fähigkeit, Leukämie Zellen im Empfänger zu vernichten (GvL-Effekt), ohne GvH zu verursachen. Diese Erkennung ist besonders wichtig in Bezug auf Transplantationen von nicht 100% passenden, oder nur halbidentischen (Vater, Mutter, Geschwister, Kind) Spendern. Die Entfernung von  $\alpha$ - und  $\beta$ -T-Zellen aus dem Transplantat von halb (haplo-)identischen Spendern war entsprechend erfolgreich zugunsten des GvL-Effektes (Verhinderung eines Leukämierückfalls nach der Transplantation). Die  $\gamma$ - und  $\delta$ -T-Lymphozyten können auch medikamentös oder in Kultur durch Stimulation vermehrt werden.

Quelle: Blood 2018; 131: S.1063

Inzwischen sind auch gentherapeutische Techniken entwickelt worden, mit denen T-Lymphozyten so umfunktioniert werden, dass sie Leukämiezellen erkennen ohne gesundes Gewebe zu schädigen. Schon lange gilt die Infusion von Spender-Lymphozyten (donor lymphocyte infusion, DLI) als Mittel der Wahl bei drohendem – oder schon nachweisbarem – Leukämierückfall nach Transplantation. DLIs verursachen aber oft GvH und verhindern lange nicht immer den Leukämierückfall. Neuerdings können dann CAR-Ts zum Einsatz kommen. Wie früher hier berichtet, hat man mit gentechnisch umfunktionierten T-Lymphozyten (CAR-Ts) grosse Therapieerfolge bei manchen Leukämieformen erzielt. Neu ist, dass man auch fremde T-Zellen – z.B. die des Stammzellenspenders – genetisch so umfunktionieren kann, dass sie stark

leukämietötend sind, ohne GvH zu verursachen, der uralte Traum der Stammzelltransplantation: „GvL ohne GvH“ ist damit wahr geworden.

Quelle: Blood 2018; 131: S.1045

### 3) GvH-typische „Biomarker“

Wenn zwei Wochen nach Stammzelltransplantation ein Hautausschlag oder Durchfall auftritt, ist die wahrscheinlichste Diagnose: GvH. Sicher ist sie aber nicht. Heute kennt man viele diagnostische „Biomarker“ für akute, und neuerdings auch für chronische GvH. Diese hinterlassen messbare Spuren in den Körperflüssigkeiten – vor allem Blutplasma – und erlauben die Unterscheidung zwischen GvH und anderen krankmachenden Ursachen. Aus einer grossen Zahl solcher Substanzen, die bei stammzelltransplantierten Patienten mit GvH gefunden wurden, sind nun etwa 20 für GvH als diagnostisch anerkannt worden. Heute braucht es für den Nachweis noch Speziallaboratorien, jedoch einige werden bald zu Routineuntersuchungen werden. Einige dieser Biomarker sind organ-spezifisch, d.h. sie erlauben z.B. die Unterscheidung zwischen GvH der Leber und einer anderen Leberkrankheit. Weil die meisten dieser Biomarker bei Patienten mit GvH gemessen wurden, haben sie zwar diagnostischen Wert, erlauben jedoch nicht die Voraussage, ob ein Patient an GvH erkranken wird oder nicht. Dazu sind weitere Studien notwendig. Wenn aber ein Patient schon an GvH erkrankt ist, gibt es gewisse Biomarker, von denen man weiss, dass sie mit einer bestimmten Therapie behandelbar sind. Dies gilt z.B. für das schon erwähnte Medikament Imbruvica®, welches schon seit einiger Zeit bei chronischer GvH eingesetzt wird. Bei 42 Patienten mit chronischer GvH, die nicht auf Cortison, jedoch auf Imbruvica® ansprachen, verminderten sich die Biomarker für chronische GvH.

Wie im nächsten Abschnitt beschrieben, hat sich gezeigt, dass einige dieser Biomarker pathologische Wirkung haben. Es wurden neue therapeutische Substanzen gegen sie entwickelt.

Quelle: Blood 2018; 131: S.2193

### 4) Alternativen für Cortison

Die immunrepressiven Medikamente zur Verhütung von GvH sind nach wie vor einer der Pfeiler der allogenen Stammzelltransplantation. Zusätzliches Cortison bei schwerer GvH kann aber heute durch neue zielgerichtet wirkende Substanzen oft umgangen oder ergänzt werden.

Eine dieser Substanzen ist das natürlich im Körper gebildete  $\alpha$ 1-Antitrypsin. Alle unserer Gewebe werden ständig auf- und abgebaut. Für das Gleichgewicht sind körpereigene Substanzen verantwortlich, die Auf- und Abbau stimulieren und kontrollieren.  $\alpha$ 1-Antitrypsin hemmt den natürlichen Abbau von Geweben. Entsprechend verursacht fehlendes  $\alpha$ 1-Antitrypsin Selbstzerstörung der körpereigenen Gewebe (Autoimmunkrankheiten). Da GvH den Autoimmunkrankheiten stark gleicht, war es sinnvoll  $\alpha$ 1-Antitrypsin therapeutisch gegen GvH einzusetzen. 40 Patienten mit Cortison-resistenter GvH wurden zweimal wöchentlich mit  $\alpha$ 1-Antitrypsin i.v. behandelt. 65% zeigten eine Verbesserung der GvH, bei 35% verschwand sie vollständig und kam auch nicht nach Absetzen der Therapie nicht zurück.  $\alpha$ 1-Antitrypsin ist besonders attraktiv, weil es eine natürliche – und damit gut verträgliche – Substanz ist.

Quelle: Blood 2018; 131: S.1372

GvH verursacht vor allem Hautveränderungen, von oberflächlichen Hautausschlägen bis zu tiefer Verhärtung des Hautbindegewebes. Cortison bringt akut Verbesserung, die aber – wie man heute weiss – nur oberflächlich ist. GvH greift nämlich die tiefliegenden Stammzellen der Haut an, die auch für den Haarwuchs verantwortlich sind. Cortison schützt diese Hautstammzellen nicht. Das Medikament ruxollitinib (Jakavi®), das schon seit einiger Zeit als Medikament gegen GvH empfohlen wird, wurde in einer Studie an Mäusen mit Haut-GvH als Salbe erfolgreich angewendet; Versuche an Patienten sind geplant.

Quelle: Blood 2018; 131: S.2074

## 5) GvH-Fibrose

Wie erwähnt ist die Verhärtung (durch Fibrose) der Empfängergewebe das gefürchtete Resultat der chronischen GvH. In der Haut führt sie vor allem zu unwiderrufflicher Verhärtung und Haarausfall, in den Schleimhäuten zu Verengungen im Mund- und Vaginalbereich, in der Lunge zu Versteifung der luftführenden Bronchien und dadurch gestörtem Gasaustausch. Cortison verhindert diese Symptome nicht.

Man kann die „bösen“ einwandernden Spenderzellen, die GvH verursachen, quasi als Tumorzellen betrachten, und Therapien, die gegen Tumoren wirksam sind, dagegen einsetzen. Jedes Zellwachstum im Körper wird durch natürliche Bremsmechanismen gehemmt. Diese „Bremsen“ zu überwinden ist eine Eigenart von Tumorzellen, und auch von GvH verursachenden Spenderimmunzellen. Wiederherstellung dieser natürlichen „Bremse“ ist in einem Mausmodell durch Blockierung der natürlichen Substanz „microRNA-17-92“ gelungen. Die GvH-Fibrose von Haut und Lunge konnten stark verbessert werden. Mit Spannung erwartet man, ob diese Therapie auch bei Transplantierten mit Bronchial- und Lungenfibrose wirksam ist.

Quelle: Blood 2018; 131: S.1974

Die Einzelzellen unserer Gewebe, die normalerweise weich sind, werden durch den natürlichen „Klebstoff“ Kollagen zusammengehalten. Wenn zu viel Kollagen gebildet wird, verhärtet sich (fibrosiert) das Gewebe. Für den Aufbau von Kollagen braucht es eine Vorsubstanz (heat shock protein 47), die in den Fibroblasten (Zellen des verhärteten Gewebes) vermehrt vorhanden ist. Mit einer neuen, mit Vitamin A verkoppelten Substanz erreichte man in einem Mausmodell durch Hemmung von heat shock protein 47 eine Lösung der GvH-bedingten Fibrose. Diese Substanz hat keine immunsuppressive Wirkung und ist darum eine absolute Neuheit in der Fibrosebehandlung. Ihre Wirkung ist ähnlich dem Medikament Pirfenidon (Esbriet®), das heute schon für primär (nicht GvH-bedingt) Lungenfibrose eingesetzt wird.

Quelle: Blood 2018; 131: S.1476

Unter den vielen Biomarkern für GvH ist einer bekannt, der die Gefäßschäden bei GvH verursacht: CCL15. In einem Mausmodell mit chronischer GvH vieler Organe konnte CCL15 therapeutisch unwirksam gemacht und damit die chronische GvH erfolgreich behandelt werden. Bei Patienten mit chronischer GvH war CCL15 im Serum erhöht, und zwar überraschenderweise schon vor den klinischen GvH-Symptomen. Man hofft, dass es bald erfolgreiche Therapien durch Inaktivierung von CCL15 geben wird. Dieser ist also einer der klinisch wichtigsten Biomarker der chronischen GvH.

Quelle: Blood 2018; 131: S.1743