

Zelltransplantation

Kurativer Therapieansatz bei einer Vielzahl von hämatologischen Erkrankungen

Basel, 30.9. 2011 – Seit der ersten erfolgreichen Knochenmarktransplantation vor 36 Jahren in den USA hat sich die Stammzelltransplantation zu einem festen Bestandteil in der Behandlung bösartiger Bluterkrankungen entwickelt. Insbesondere im pädiatrischen Bereich gibt es aber auch eine Reihe von zwar nicht bösartigen, aber dennoch lebensbedrohlichen Erkrankungen, wie z. B. angeborene Anämien oder Immundefekte, die mit einer Stammzelltransplantation geheilt werden können. Die Transplantation allogener hämatopoetischer Stammzellen ist heute ein etabliertes Therapieelement bei hämatologischen Neoplasien mit hohem Rückfallrisiko sowie bei Patienten mit angeborenem oder erworbenem Knochenmarksversagen und Immundefekt. Diese Therapieform ist jedoch mit einer hohen Morbidität und Mortalität verbunden. Hauptursachen hierfür sind neben opportunistischen Infektionen und der Venocclusiven Erkrankung (VOD) – die Graft-versus-Host Erkrankung (GvHD) und ein Rezidivieren der zugrundeliegenden Grunderkrankung.

Stammzelltransplantation

Die Zukunft der Transplantationsmedizin wird vor allem auf dem Gebiet der Zelltransplantationen liegen, erläuterte Professor Dietmar Abendroth von der Universität Ulm. In der Therapie des Diabetes mellitus oder des Schlaganfalls sind sie jedoch erst im experimentellen Stadium. Die Transplantation allogener hämatopoetischer Stammzellen ist hingegen heute ein etabliertes Therapieelement bei hämatologischen Neoplasien mit hohem Rückfallrisiko sowie bei Patienten mit angeborenem oder erworbenem Knochenmarksversagen und Immundefekt, sagte Prof. Dr. Ernst Holler aus Regensburg.

Waren noch in den 80-iger Jahren Zellspenden nur zwischen Verwandten möglich, so kann heute durch die mit molekular-biologischen Methoden verbesserte Typisierung des HLA-Systems (Human Leucocyte Antigen) in 80 Prozent der Fälle die Fremdspendertransplantation erfolgreich eingesetzt werden. Dabei wird die erhöhte Wahrscheinlichkeit von Antigen-Differenzen in Kauf genommen, da mit ihr auch positive Effekte wie die Graft-versus-Leukämie Reaktion (GvL) verbunden sein können. Die gesunden Spenderzellen greifen dann die von ihnen als fremd erkannten Tumorzellen des Patienten an und vernichten sie. Auch kann eine antiinfektiöse Immunität des Spenders im günstigen Falle mit transfundiert werden.

Graft versus Host Disease (GvHD)

Die negative Folge der allogenen Stammzelltransplantation kann eine überschießende Immunreaktion gegen Organe des Patienten sein, betonte Prof. Dr. Jürgen Finke von der medizinischen Fakultät der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg. Sie kann sich als so genannte Graft versus Host Disease (GvHD) an der Haut, der Leber, dem Darm, oder der Lunge manifestieren und in starker Ausprägung lebensbedrohlich sein. Daher ist die adäquate Prophylaxe der GvHD von entscheidender Bedeutung für den Erfolg der Transplantation, so Finke.

Erst kürzlich wurde mit ATG-Fresenius S[®] in Deutschland der erste polyklonale Antikörper für die Indikation „Graft versus Host Disease Prophylaxe bei Fremdspender-Stammzelltransplantationen in Erwachsenen“ zugelassen. Kurz darauf wurde ATG-Fresenius S[®] in Österreich zugelassen. Prof. Finke stellte die Daten der Zulassungsstudie vor.

Zwischen 2003 und 2007 wurde eine prospektive randomisierte multizentrische Phase-III Studie mit 202 Patienten mit Leukämien durchgeführt, um den Stellenwert einer zusätzlichen Gabe von ATG-Fresenius zur Standard GvHD-Prophylaxe mit Cyclosporin und MTX zu prüfen. Alle Patienten wurden von einem HLA-kompatiblen nicht-verwandten Spender transplantiert. Die Ergebnisse zeigten mit einem medianen Follow-Up von zwei Jahren zum Zeitpunkt der Publikation (Finke et. al., Lancet Oncology 2009; 10: 855-864) eine signifikante Reduktion aller Formen der GvHD (aGvHD Grad 3-4 11,7 % in der ATG-F Gruppe versus 24,5 % in der Kontrollgruppe).

Insbesondere die extensive chronische GvHD sank auf 12,2 % im ATG-Fresenius Arm versus 42,6 % im Kontrollarm. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich Rezidivrisiko, therapieassoziierter Mortalität, Gesamtüberleben oder lebensbedrohlicher infektiöser Komplikationen.

Im längeren Verlauf (median 3 Jahre) konnte darüber hinaus gezeigt werden (Socie et. al. Blood 2011,) dass das Risiko einer extensiven chronischen GvHD aller Organmanifestationen reduziert werden sowie die Chance eines Überlebens ohne längerfristige Immunsuppression signifikant erhöht werden konnte.

Virusinfektionen unter Immunsuppression

Bei Transplantationspatienten, deren Immunsystem zur Vermeidung von Abstoßungsreaktionen supprimiert werden muss, ist jedoch mit dem Problem von Viruserkrankungen zu rechnen. Besonderes Augenmerk gilt dabei dem Epstein-Barr-Virus (EBV), einem Herpesvirus, das fast alle infiziert. In seinem Wirt nistet sich das Virus in den B-Zellen ein, wo es lebenslang schlummert.

Unter gesunden Umständen hält das Immunsystem des Wirts EBV-infizierte B-Zellen zuverlässig in Schach, erklärte Prof. Dr. Reinhard Zeidler von der Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde der Ludwig-Maximilians-Universität München. Entfällt die Immunkontrolle, wird das Virus aktiviert und kann dafür sorgen, dass sich infizierte Zellen unkontrolliert vermehren.

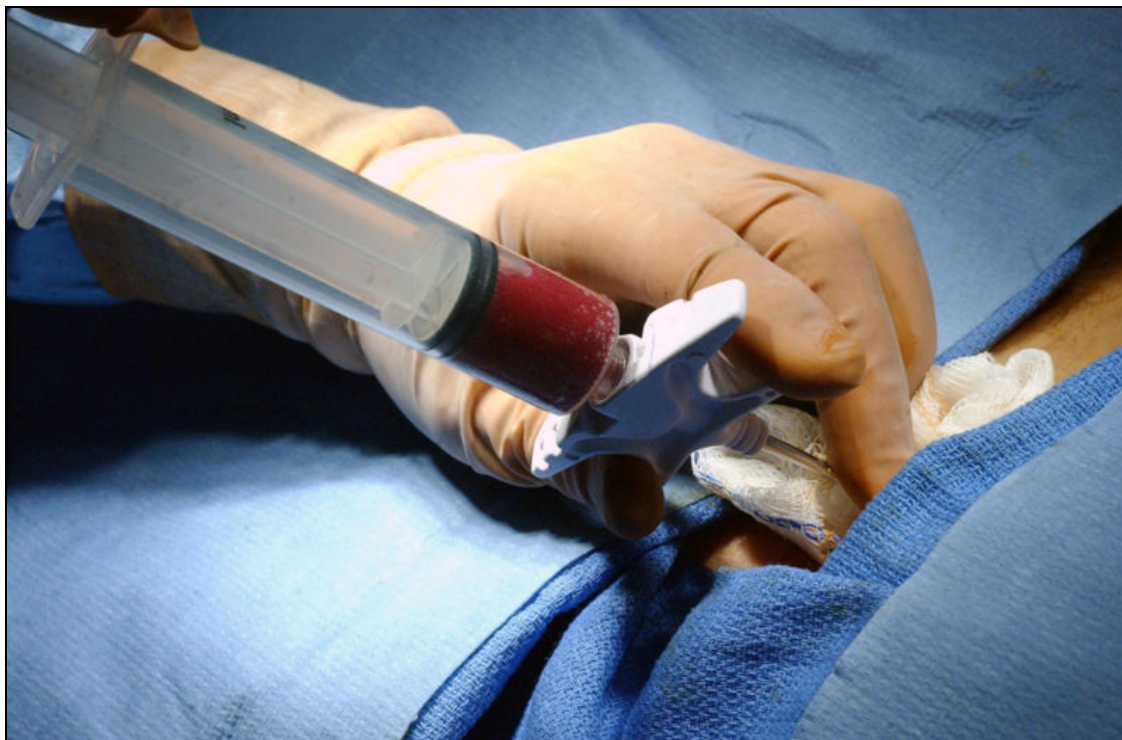
Bei immunsupprimierten Transplantationspatienten entsteht deshalb mit einer Häufigkeit von 0,5-10 % eine, durch EBV verursachte, sogenannte ‚post-transplant lymphoproliferative disorder‘ (PTLD). Zeidler berichtete, dass unter ATG die Rate der PLTD relativ niedrig ist. Der Grund dafür könnte ein in ATG enthaltener Antikörper gegen ein Molekül auf der Oberfläche von B-Zellen sein, der das Eindringen von EBV in diese Zellen verhindert.

Anti-Tumor Aktivität von ATG

Der Vorsitzende der Veranstaltung, Prof. Dr. Nicolaus Kröger vom Stammzelltransplantationszentrum der Universität Hamburg wies noch auf eine weitere wichtige und positive Eigenschaft von ATG-Fresenius S[®] hin. Bedingt durch die Art seiner Gewinnung enthält das Medikament Antikörper gegen zahlreiche hämatopoetische Zellen und verursacht dadurch den Untergang nicht nur gesunder T-, B-, NK- und dendritischer Zellen sondern auch von malignen Zellen aus der lymphatischen und – in einem geringeren Ausmaß – aus der myeloischen Zelllinie.

Die Anti-CLL-Wirkung von ATG wird derzeit in vitro untersucht und zeigt sich dabei als vergleichbar stark wie die von monoklonalen Antikörpern wie Rituximab und Alemtuzumab. Auch für das multiple Myelom wird ATG zukünftig eine Therapieoption darstellen, sagte Kröger.

Knochenmarkspunktion



© Wikimedia Commons

Quelle:

Wissenschaftliches Symposium anlässlich der Verleihung des MMW-Arzneimittelpreises 2011 während der gemeinsamen Jahrestagung 2011 der DGHO, ÖGHO, SGMO und SGH+SSH. Basel, 30. September 2011 – Veranstalter: Fresenius Biotech GmbH, Gräfelfing.

[**+++ ONKOLOGIE-TELEGRAMM +++**](#)