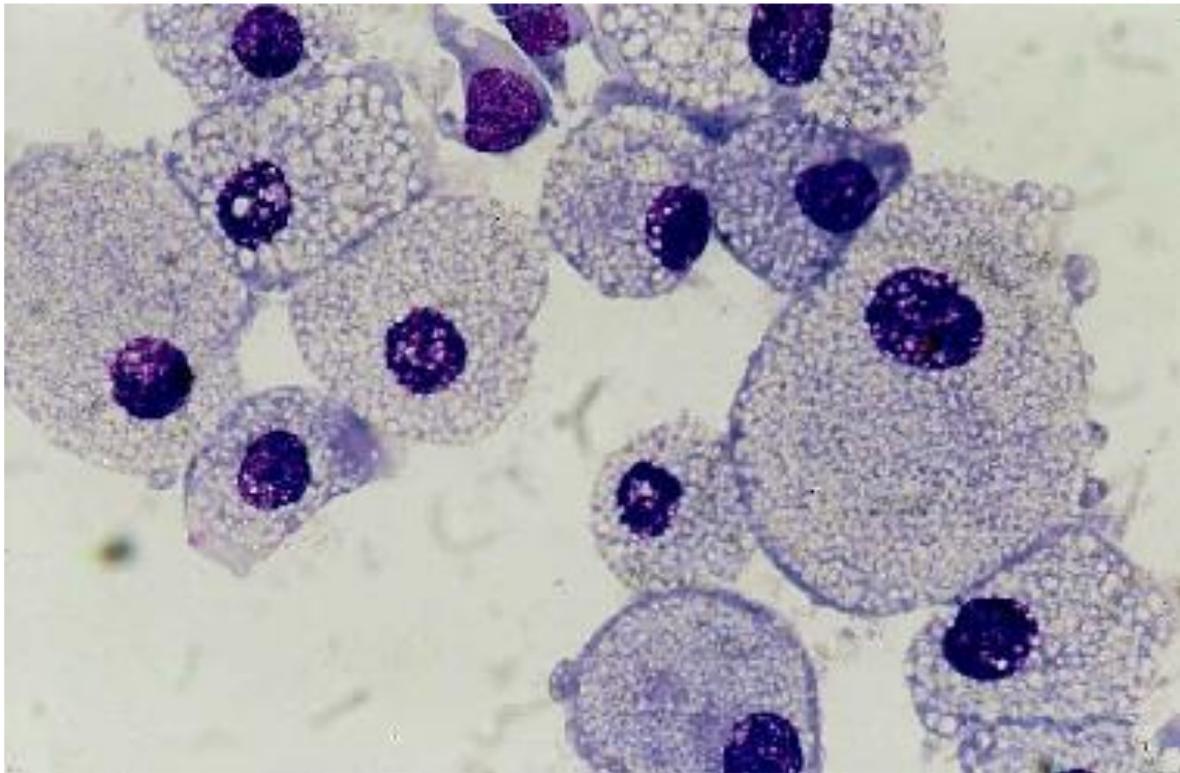


Fach-NEWS Hämatologie-Stammzelltransplantation Januar 2020

von Catherine Nissen (Prof. em. Hämatologie Univ.-Klinik Basel)



Starke Blut- und Immunzellen brauchen wir

Kein Penicillin wegen Allergie?

Patienten mit Blutkrankheiten – besonders nach Stammzelltransplantation (STZT) – brauchen sehr häufig Antibiotika wegen Infektionen. Das billigste „UR“-Antibiotikum Penicillin hat einen schlechten Ruf, weil es bei vielen Patienten vor Jahren – am häufigsten in der Kindheit – einen Hautausschlag oder eine andere allergische Reaktion verursacht hat. Sie bleiben dann mit „Penicillin-Allergie“ gebrandmarkt und brauchen bei Infektionen andere, teurere, oft weniger wirksame Antibiotika. Diese „Penicillin-Allergiker“ wurden in grossen Studien mit entsprechenden Tests nachuntersucht, und es wurde festgestellt, dass mehr als 95% von ihnen Penicillin gut vertragen würden. Dies nicht nur wegen der Verbesserung der Penicillin-Produkte, die Penicillin-Allergie verschwindet auch mit den Jahren. Mit einem einfachen Test kann die für die Patienten – und für die Gesundheitskosten – ungute Etikette „Penicillin-Allergie“ entfernt werden.

Quelle: New England Journal of Medicine 2019 383; 24 S. 2338

Neues über die Therapie der akuten myeloischen Leukämie (AML)

a) Neues Medikament gegen prognostisch ungünstige AML

Patienten mit AML haben – abhängig von deren genetischen Anomalien – sehr unterschiedliche Krankheitsverläufe. Lange bekannte genetische Anomalien mit schlechter Prognose sind Mutationen des FLT3-Gens. Patienten mit einer solchen FLT3-Mutation erreichen schon bei der ersten Chemotherapie selten den Grad der Besserung, die für eine weitere, allenfalls heilende Therapie – z.B. Stammzelltransplantation – notwendig wäre. Medikamente, die speziell gegen solche FLT3-Mutationen gerichtet sind, gibt es schon seit längerer Zeit, sind aber nicht bei allen

Patienten wirksam. In einer internationalen Studie wurde an 247 solchen Patienten ein neues Medikament, GILTERITINIB (Markenname in Deutschland Xospata®), getestet. Dieses wirkt gezielter gegen die FLT3-Mutation als die bisherigen Medikamente und hat daher stärkere Wirkung und weniger Nebenwirkungen. Verglichen mit der Gruppe von Patienten, die wie bisher behandelt wurden, erreichten Patienten mit GILTERITINIB, als Tablette eingenommen, mehr als doppelt so häufig eine vollständige oder Teilremission ihrer AML. Dies bedeutet, dass für sie eine Stammzelltransplantation geplant werden könnte.

Quelle: New England Journal of Medicine 2019 389; 18 S. 1728

b) Zukunftsaussichten für die AML-Therapie

Die bisherigen Therapien gegen AML hatten zum Ziel, die Leukämiezellen zu töten. Für vielerlei bösartigen Tumoren hat man inzwischen entdeckt, dass die Tumorzellen ein für sie wachstumsförderndes Umfeld brauchen. Neue Untersuchungen bestätigen dies auch für die AML. Eine neue Studie hat gezeigt, dass die Stammzellen der AML für ihr Wachstum vom – im Körper überall vorhandenen - Eiweiss Cystein abhängig sind. Cystein ist quasi der Futternapf für AML-Stammzellen. Der therapeutische Abbau von Cystein führt zum Tod der Leukämiestammzellen, ohne das Wachstum von normalen Blutzellen zu beeinflussen. Neue Medikamente gegen AML (z.B. Venetoclax, Markenname Venclyxto®) wirken z.T. durch Cystein-Verminderung, weitere neue Wirkstoffe dieser Art sollen entwickelt werden.

Quelle: Blood 2019 134; 4 S. 389

Neues über die chronisch-myeloische Leukämie (CMLs)

a) Glivec® – oder Folgeprodukt – STOP?

Manche Patienten stoppen ihr erfolgreiches CML-Medikament (Klassiker: Glivec®) in eigener Verantwortung, andere – und ihre Ärzte – befürchten einen Rückfall der Leukämie jedoch nach Stoppen des Medikamentes.

Nach der bisherigen Erfahrung können über 50% der Patienten das Medikament ohne Rückfall absetzen, sofern die genetische Anomalie, welche die CML verursacht, BCR-ABL regelmässig mit neuesten Methoden kontrolliert wird. Weltweit haben jedoch nur wenige CML-Patienten Zugang zu diesen notwendigen Kontrollen, sei es aus organisatorischen oder finanziellen Gründen. Das bedeutet, dass viele Patienten das CML-Medikament entweder unkontrolliert absetzen, oder dieses unnötigerweise lebenslänglich einnehmen.

Eine neue Studie in Australien hat zum Ziel, das Absetzen des CML-Medikamentes zu vereinfachen, damit es von mehr Ärzten und Patienten, welche die teuren BCR-ABL Untersuchungen scheuen, gewagt wird. In ihrem Zentrum wurden in den letzten Jahren bei 107 Patienten das CML-Medikament probeweise gestoppt, und das BCR-ABL nach bisherigen Richtlinien häufig getestet. Rückblickend konnte festgestellt werden, dass ungefähr die Hälfte der teuren BCR-ABL-Untersuchungen unnötig gewesen wären, dass Rückfälle der CML auch mit weniger häufigen Tests früh genug erfasst worden wären.

Man hofft also, dass „Glivec®STOP“ in Zukunft immer häufiger wird!

Quelle: BLOOD 2019 134; 1: S. 8s

Neues über die Stammzelltransplantation

a) Kinderwunsch nach Stammzelltransplantation

Wenn bei einem jungen Menschen eine schwere Blutkrankheit diagnostiziert wird, ist die Wahl der bestmöglichen Therapie am wichtigsten. Ob sie oder er nach erfolgreicher Transplantation noch Kinder zeugen können, ist jedoch keine nebensächliche Frage, zumal es heute

Möglichkeiten gibt, Fortpflanzungszellen für einen späteren Gebrauch zu konservieren. Dies gilt sowohl für weibliche Eizellen wie für männliche Spermienzellen.

Für Frauen oder Mädchen gibt es heute verschiedene Möglichkeiten: Falls sie einen männlichen Partner haben, können Embryonen, die aus ihren Eizellen und den Spermienzellen des Partners in Kultur gezüchtet werden, für spätere Schwangerschaften eingefroren werden. Es können auch unbefruchtete Eizellen vor der Therapie mit einem einfachen Eingriff vor Beginn der Chemotherapie entnommen und aufbewahrt werden. Neuerdings kann auch bei Mädchen vor der Pubertät Eierstockgewebe operativ entnommen und eingefroren werden.

Für Männer und Knaben kann entweder Samenflüssigkeit eingefroren, oder es kann samenbildendes Gewebe entnommen und eingefroren werden.

Die technischen Möglichkeiten, gefrorene Zellen am Leben zu erhalten, sind in den letzten Jahren stark verbessert worden.

Diese Fragen sollten immer vor Beginn der Leukämiebehandlung – vor allem der Stammzelltransplantation – mit Spezialisten auf diesem Gebiet besprochen werden.

Quelle: BLOOD 2019 134; 9: S. 746

b) Muss der Fremdspender für eine Transplantation voll verträglich sein?

Dass Stammzellen von Spendern, die mit dem Empfänger nur 90% verträglich sind (9 von 10 der HLA-Marker stimmen überein), Unverträglichkeits-Reaktionen auslösen ist bekannt. Müssen sie deshalb wegen der Gefahr von GvHD (Immunreaktion des Empfängers auf das Transplantat) als Spender ausgeschlossen werden? Auch bekannt ist aber, dass Stammzellen von einem Familienspender, der mit dem Patienten nur 50% passend (haploidentisch) ist, kaum GvHD verursachen, wenn das Immunsystem des Empfängers nach der Transplantation genügend stark blockiert wird. Cyclophosphamid (Cy), welches stark zelltötend und immunschwächend wirkt, hat sich bei der haploidentischen STZT sehr bewährt, wenn es nach der Transplantation verabreicht wird. Diese Erfahrung wurde in einer neuen Studie an Patienten genutzt, deren Fremdspender nur in 9 von 10 HLA-Markern übereinstimmte (solche Patienten bekommen bis heute nur eine viel schwächere Immunsuppression nach der Transplantation). Das Resultat dieser grossen internationalen Studie, an der auch das Unispital Basel mitwirkte, zeigt, dass die Erfahrung mit der haploidentischen Transplantation übertragbar ist auf die STZT von einem 9/10-passenden Fremdspender. Patienten, die nach der Transplantation mit Cyclophosphamid behandelt wurden, hatten viel weniger GvHD als Patienten, die nur schwach immunsupprimiert wurden. Zudem hatten Cy-behandelte Patienten später weniger Leukämie-Rückfälle. Eine sehr gute Nachricht für Patienten, die einen nur 9/10-passenden Fremdspender haben.

Quelle: BLOOD 2019 134; 11: S. 892

Neues über Myelofibrose

Die Myelofibrose (abnorme Faserbildung im Knochenmark) kann entweder primär auftreten, oder als Spätkomplikation anderer sog. myeloproliferativer Syndrome wie Polyzythaemia vera oder essentielle Thrombozytose.

Obschon es heute erfolgreiche Medikamente gegen diese Krankheiten gibt, können sie nur mit Stammzelltransplantation geheilt werden. Jetzt wird ein neues Medikament entwickelt, welches speziell das Wachstum der faserbildenden Zellen blockiert. Die heute gebräuchlichen Medikamente hemmen das Wachstum aller abnormen Zellen, das heisst auch der meisten Blutzellen. In Kultur-Experimenten von Patientenzellen konnte die Faserbildung blockiert werden, interessanterweise mit einem Medikament, das schon im Handel ist für die Therapie des multiplen Myeloms (MM), einer mit der Myelofibrose nicht vergleichbaren Krankheit: Elotuzumab (Markenname Empliciti®). Nun sind klinische Versuche mit Patienten mit

myeloproliferativen Syndromen geplant. Eine Blockierung (oder Verzögerung) der Fibrose des Knochenmarks könnte allenfalls sogar einen Heileffekt auf die Grundkrankheit haben. Gut ist, dass Wirkungen und Nebenwirkungen von Elotuzumab schon bekannt sind dank der Anwendung beim MM.

Quelle: BLOOD 2019 134; 10: S. 814

Wer hätte das gedacht?

Viele Patienten brauchen ein Blutverdünnungs-Medikament zur Vorbeugung von Thrombose. Deren Nebenwirkungen - Blutungen – sind weit bekannt. Darum ist man stets weiter auf der Suche nach neuen Substanzen mit neuer, anderer Wirkungsart. Eine Überraschung ist es, dass eine solche Substanz im Speichel von Zecken gefunden wurde, Zecken brauchen sie, um sich den Weg zu ihrer Ernährung (Blut) zu bahnen. Vielleicht ein völlig neuer Gerinnungshemmer?

Quelle: BLOOD 2019 134; 8 S. 699