

medialog

ZEITSCHRIFT DES UNIVERSITÄTSKLINIKUMS HALLE (SAALE)



UROLOGIE

Da Vinci: Verbindung zwischen Tradition
und Moderne

INNERE MEDIZIN

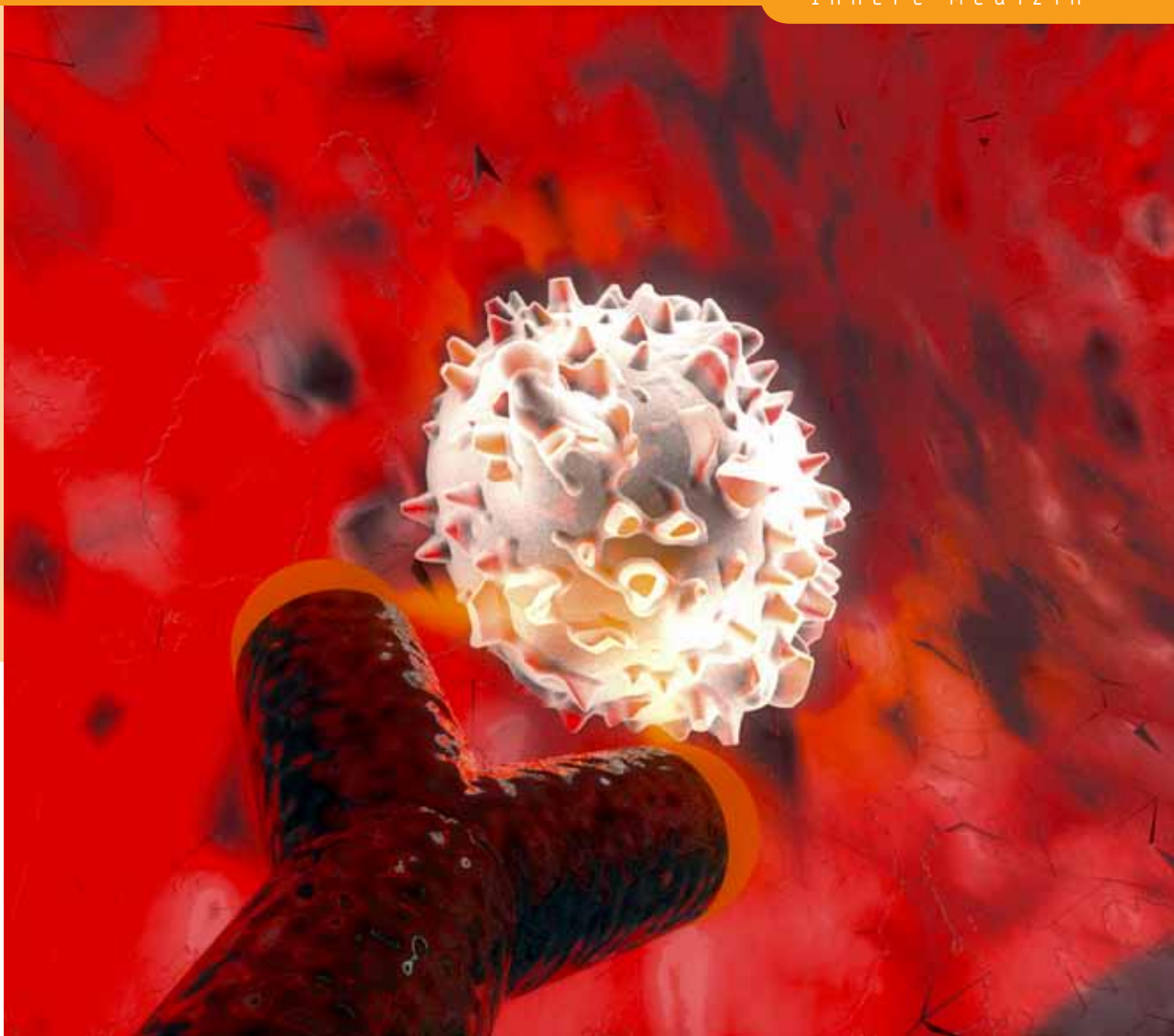
Blutdrucksenkung durch Verödung von
Nierennerven

INNERE MEDIZIN

Fortschritte in der Leukämietherapie



Gezielte Therapien verbessern Behandlung der Leukämie. Monoklonale Antikörper erkennen gezielt leukämische Zellen und stellen bei vielen Erkrankungen eine wichtige neue Therapieoption dar. Zahlreiche Antikörper befinden sich zudem in der klinischen Entwicklung.
Bild: © Prof. Anton Markus Pasing



Fortschritte in der Leukämietherapie

Erfreulicherweise gibt es beachtliche Fortschritte in der Therapie der Leukämien. Durch die Weiterentwicklung von Therapien, durch neue gezieltere Therapien und durch die allogene Stammzelltransplantation haben sich die Aussichten der Behandlung deutlich verbessert.

PROF. DR. CARSTEN MÜLLER-TIDOW
PD DR. LUTZ MÜLLER

Ungeachtet dessen zählen insbesondere die akuten Leukämien weiterhin zu den bedrohlichsten Erkrankungen und erfordern eine rasche Therapieeinleitung. Doch auch hier ist die personalisierte Medizin dabei, die Therapie der Leukämien zu revolutionieren.

Leukämien waren die ersten Krebserkrankungen bei denen Remissionen durch medikamentöse Therapie - Chemotherapie - erreicht wurden. Chemotherapie ist für viele Leukämieformen, insbesondere für die akute myeloische Leukämie (AML), die akute lymphatische Leukämie (ALL) sowie für die chronisch lymphatische Leukämie (CLL) weiterhin die wichtigste Therapieform. Allerdings ist es in den vergangenen Jahren möglich geworden, sowohl die Wirksamkeit als auch die Verträglichkeit dieser Chemotherapien entscheidend zu verbessern.

Abb.2 (Seite 12)

Prof. Carsten Müller-Tidow (stehend) und PD Dr. Lutz Müller (am Mikroskop) bei der Begutachtung von Knochenmarksausstrichen, die eine Grundlage der Diagnostik von Leukämieerkrankungen bilden. Die Zytologie wird ergänzt durch Zytogenetik, Durchflußzytometrie und molekulargenetische Diagnostik; Verfahren, die alle am Universitätsklinikum Halle durchgeführt werden.

Abb.3 (Seite 13)

PD Dr. Lutz Müller (links) Leitender Oberarzt für allogene Stammzelltransplantation und Prof. Dr. Müller-Tidow (rechts), Direktor der Klinik für Innere Medizin IV im Gespräch.



Zunehmend eingesetzt werden Antikörper, die spezifisch Leukämiezellen erkennen und entfernen können. Diese werden insbesondere bei den lymphatischen Leukämien eingesetzt und sind im Allgemeinen gut verträglich. Die Prognose der Erkrankungen wird durch diese Antikörpertherapien deutlich verbessert. Sogenannte bispezifische Antikörper führen körpereigene Abwehrzellen, insbesondere T-Zellen an CD20 tragende Leukämiezellen heran, induzieren damit ein Absterben der malignen Zellen und induzieren bei vielen Patienten Remissionen. Auch die Kopplung von zytotoxischen Substanzen an spezifische Antikörper gegen B-Zellantigene (z.B. CD22) oder gegen myeloische Antigene (CD33) ist in klinischen Studien wirksam und verspricht eine verbesserte Therapie.

Spezifische Inhibitoren, die oral verabreicht werden und wenige Nebenwirkungen verursachen, sind die große Hoffnung für die Zukunft. Bereits jetzt gibt es außerordentlich wirksame Therapien bei der CML, bei Unterformen der ALL und bei der Akuten Promyelo-

zytenleukämie (APL) als Unterform der AML. So besteht die Standardtherapie der chronisch myeloischen Leukämie (CML) in der kontinuierlichen Therapie mit Tyrosinkinaseinhibitoren. Diese Substanzen zielen auf spezifische genetische Veränderungen die in den malignen Zellen der CML vorliegen. Die Therapie erfolgt als tägliche Tabletteneinnahme, ist meist gut verträglich und hat mittlerweile aggressive Chemotherapien bei der CML nahezu komplett ersetzt.

Für alle Leukämieformen sind zahlreiche neue Wirkstoffe in der Entwicklung, die in klinischen Studien angewendet und getestet werden. Klinische Studien mit neu entwickelten, noch nicht außerhalb von Studien verfügbaren Substanzen bieten für Patienten mit seltenen oder schwer behandelbaren Formen der Leukämien zusätzliche Optionen. Hierzu zählen auch Patienten bei denen eine Standardtherapie aufgrund des Alters oder von Nebenerkrankungen nicht empfohlen werden kann. Daher ist es sinnvoll, die Therapie von Patienten mit Leukämien in Zusammen-

arbeit mit Zentren durchzuführen an denen derartige Studien durchgeführt werden. Am UKH wird eine Vielzahl von Studien mit neuen Substanzen insbesondere für die Behandlung von Patienten mit akuten Leukämien durchgeführt. Hierzu zählen auch Studien für Patienten mit mehrfachem Rezidiv oder ältere Patienten, für die eine aggressive Chemotherapie nicht in Frage kommt. Eine klinische Studie am Universitätsklinikum Halle wird mit Förderung der Deutschen Krebshilfe eine vielversprechende neue Differenzierungstherapie anbieten, die kürzlich mit unserer Mitarbeit entwickelt wurde (Schenk et al., Nature Medicine 2012).

Die Therapie mit spezifischen Immunzellen, die gezielt Leukämiezellen erkennen und abtöten, ist eine vielversprechende Entwicklung, die bisher aber nur in klinischen Studien durchgeführt wird. Gerade bei lymphatischen Neoplasien gibt es hier eine rasche Entwicklung: autologe, d. h. vom Patienten selbst entnommene T-Zellen werden durch Gentransfer so programmiert, dass sie spezi-



fisch Tumorzellen erkennen und eliminieren können. Diese sogenannte CAR-Therapie (Chimeric-Antigen-Receptor) hat bereits bei einigen Patienten zu lang anhaltenden Remissionen geführt.

Die Knochenmarktransplantation ist eine weitere Therapieform, die für viele Patienten eine gute Aussicht auf Heilung der Erkrankung bietet. Heutzutage wird diese meistens als periphere Blutstammzelltransplantation durchgeführt. Das heißt, dass die Stammzellen aus dem Blut des Spenders entnommen werden und keine operative Knochenmarkentnahme notwendig ist. Man unterscheidet die autologe Stammzelltransplantation, bei der Stammzellen vom Patienten selbst gewonnen werden, von der allogenen Transplantation, bei der Stammzellen eines anderen Menschen benutzt werden. Die autologe Stammzelltransplantation hat bei Leukämien nur eine geringe Bedeutung. Bei der allogenen Transplantation wird eine Vorbehandlung durch Chemo- und/oder Strahlentherapie durchgeführt. Diese vernichtet verbliebene Leukämiezellen, unter-

drückt das Immunsystem des Patienten und ermöglicht damit das Anwachsen der fremden Stammzellen. Nach dieser Vorbehandlung werden die Stammzellen des Spenders wie eine Bluttransfusion übertragen. Wichtig ist, dass die Gewebemerkmale des Spenders zu den Gewebemerkmalen des Empfängers passen. Dies wird durch umfangreiche Untersuchungen festgestellt.

In Fällen, bei denen kein Familienspender mit passenden Gewebemerkmalen verfügbar ist, wird heute ein unverwandter Spender gesucht. Hierzu gibt es große Dateien, in denen mehrere Millionen freiwilliger Spender registriert sind. In Deutschland ist es damit für mehr als 80 Prozent aller Patienten möglich, einen nicht verwandten Spender zu finden. Nach der Transplantation dauert es ca. zwei bis drei Wochen, bis die Zellen angewachsen sind und wieder eine normale Blutbildung vorliegt. In den ersten Wochen nach Transplantation werden die Patienten in besonderen Patientenzimmern mit Luftfilterung stationär betreut. Nach dem Anwachsen des

Knochenmarks ändert sich auch das Immunsystem des Patienten. Das sich aus dem neuen Knochenmark bildende neue Immunsystem erkennt die eventuell noch vorhandenen Leukämiezellen als fremd und greift diese an. Dieser Immuneffekt kann jedoch auch mit Risiken verbunden sein und eine regelmäßige Kontrolle des Patienten im Transplantationszentrum ist daher langfristig notwendig.

Neue Transplantationsverfahren erlauben in ausgewählten Fällen auch die Transplantation von Spendern die nur in einem Teil der Gewebemerkmale mit dem Patienten übereinstimmen (haploidentische Transplantation). Hierdurch können auch Patienten ohne passenden Spender transplantiert werden.

Bei Rezidiv der Leukämien nach der Transplantation kann dieser Immuneffekt durch die erneute Gabe von Immunzellen des Spenders, sogenannte Donorlymphozyten, gezielt hervorgerufen werden. Damit lässt sich auch in dieser schwierigen Situation bei einigen Patienten noch eine Heilungen der Erkrankung herbeiführen.



KONTAKT

**Universitätsklinik und Poliklinik
für Innere Medizin IV**
Prof. Dr. Carsten Müller-Tidow
Ernst-Grube-Str. 40
06120 Halle (Saale)
Tel.: (0345) 557-2924
Fax: (0345) 557-2950
innere4@uk-halle.de

Ansprechpartner und Anmeldung:

*Anmeldung von Patienten zur
Abklärung der Indikation für
eine Stammzelltransplan-
tation unter:*
(0345) 557-7260

*Zuweiserhotline des dienst-
habenden Oberarztes für
Aufnahmen, Leukämien und
Notfälle:*
(0345) 557-2925

*Anfragen zur
Patientenvorstellung und
sonstige Anfragen unter:*
innere4@uk-halle.de

Die allogene Stammzelltransplantation wird vor allem bei Patienten mit akuten Leukämien eingesetzt. Hier sind gerade bei der AML die Heilungsraten höher als bei Patienten, die nur mit Chemotherapie behandelt werden. Bei einem Rückfall von akuten Leukämien bietet die Stammzelltransplantation die beste Aussicht auf Heilung. Bei der CML wird nur noch selten eine Stammzelltransplantation benötigt. Diese kommt nur infrage, wenn es zu einem Fortschreiten der Erkrankung gekommen ist oder wenn die neuen Medikamente bei einzelnen Patienten nicht wirken. Bei der CLL ist eine Stammzelltransplantation nur bei jungen Patienten mit aggressivem Erkrankungsverlauf zu empfehlen.

Die Stammzelltransplantation hat sich in den letzten Jahren deutlich weiter entwickelt. Die Gefahren der Therapie sind deutlich vermindert worden und die Wirksamkeit hat sich verbessert. Durch die Möglichkeit, vor Transplantation eine schwächere Chemotherapie bzw. Strahlentherapie durchzuführen, ist die Stammzelltransplantation inzwischen auch für ältere Menschen eine wichtige Behand-

lungsoption bei Leukämien geworden. All diese neuen Entwicklungen und Therapieoptionen stehen am UKH zur Verfügung.

Während die aggressiven Chemotherapien für akute Leukämien und die Stammzelltransplantation unverändert einen stationären Aufenthalt erfordern, erlauben die dargestellten neuen Therapieformen für viele Patienten und insbesondere für nahezu alle Patienten mit CML und CLL eine ambulante Therapie. Zunehmende Bedeutung für die Therapieauswahl hat die Diagnostik von genetischen Veränderungen in den malignen Zellen der Leukämie. Diese Ergebnisse erlauben eine Abschätzung der Aggressivität der Erkrankung und damit auch die Auswahl der geeigneten Therapie.