



UniversitätsKlinikum Heidelberg

GVHD nach allogener Stammzelltransplantation – die Zähmung der nützlichen Bestie



Prof. Dr. Peter Dreger
Innere Medizin V
Universitätsklinikum Heidelberg



Hämatopoetische Stammzellen

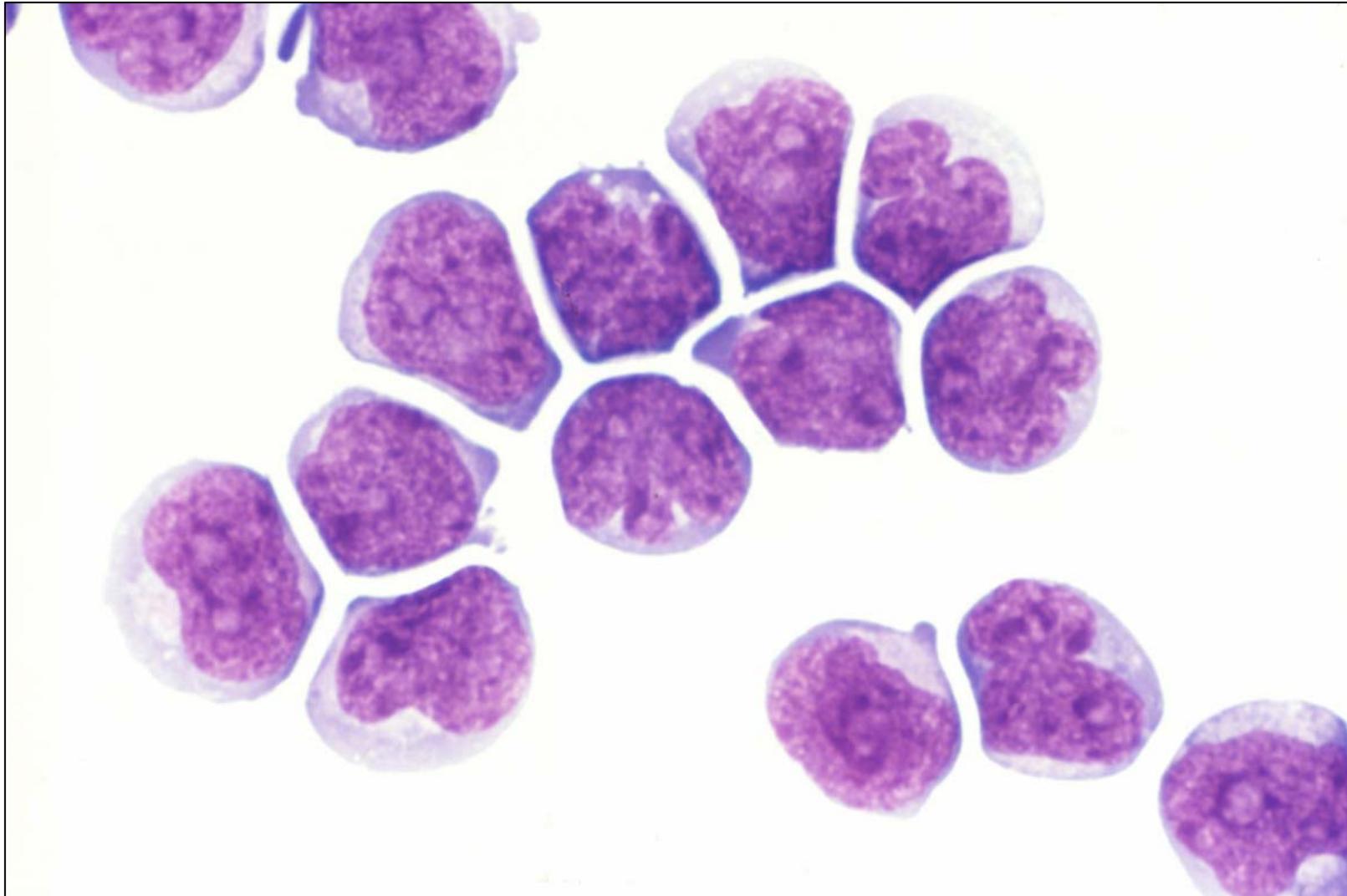
Hämatopoetische Stammzellen:

- Quelle der Blutbildung
- Befinden sich üblicherweise im Knochenmark

Hämatopoetische Stammzellen sind nicht zu verwechseln mit Embryonalen Stammzellen!



Hämatopoetische Stammzellen





Stammzelltransplantation (SZT)

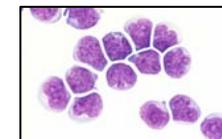
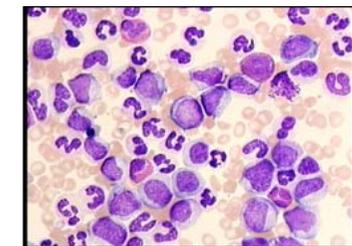
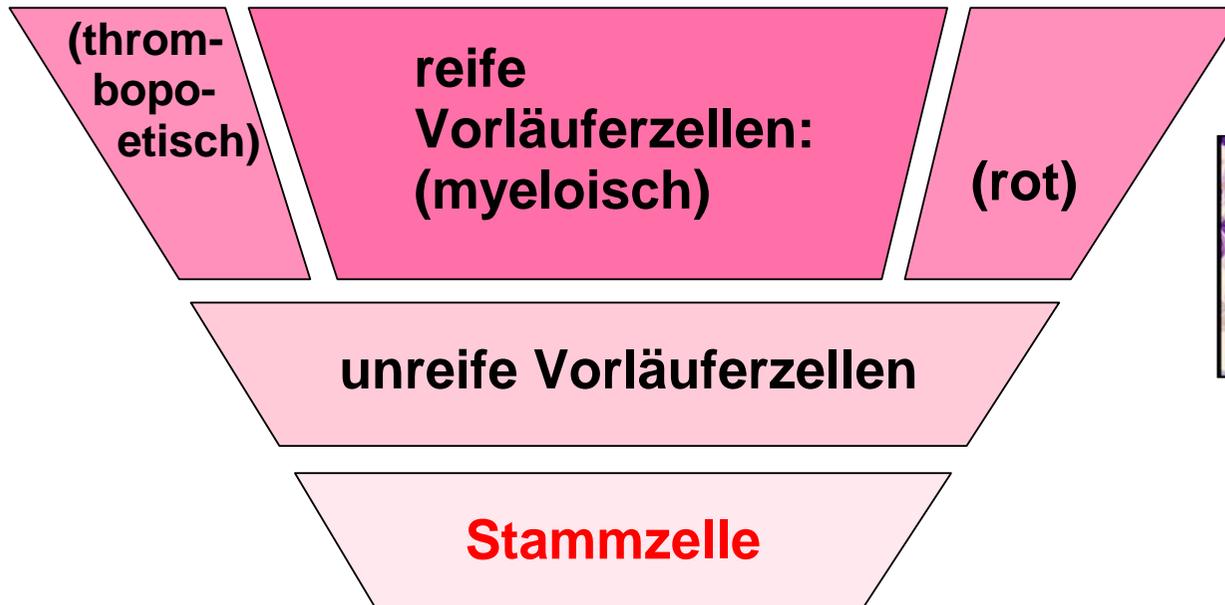
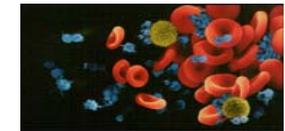
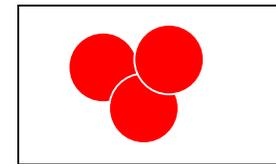
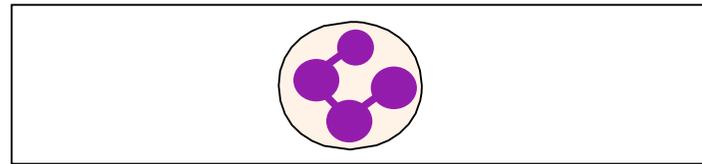
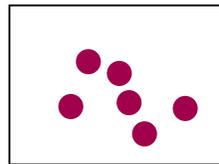
= Übertragung blutbildender
Stammzellen nach Zerstörung der
Knochenmarkfunktion

Stammzelltransplantation: wozu?



Hämatopoetische Stammzellen: Bedeutung für die Blutbildung

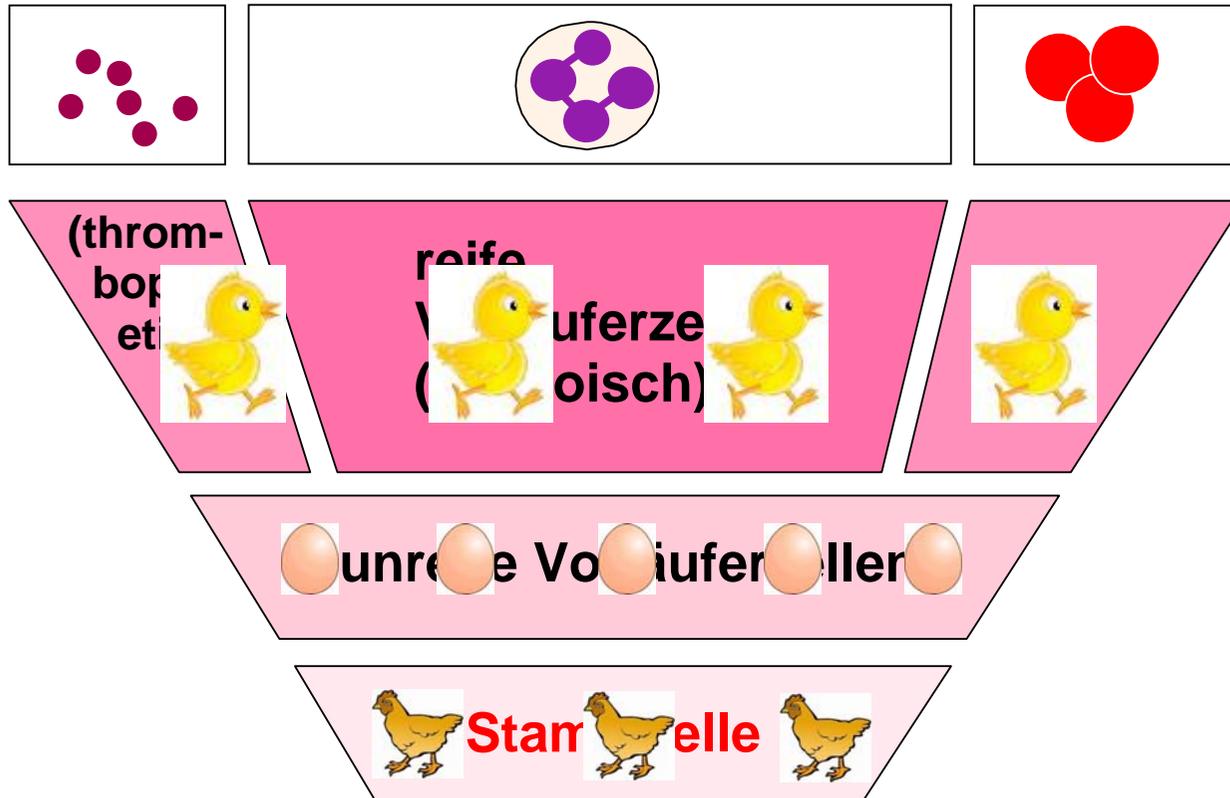
reife
Zellen





Hämatopoetische Stammzellen: Proliferationsaktivität

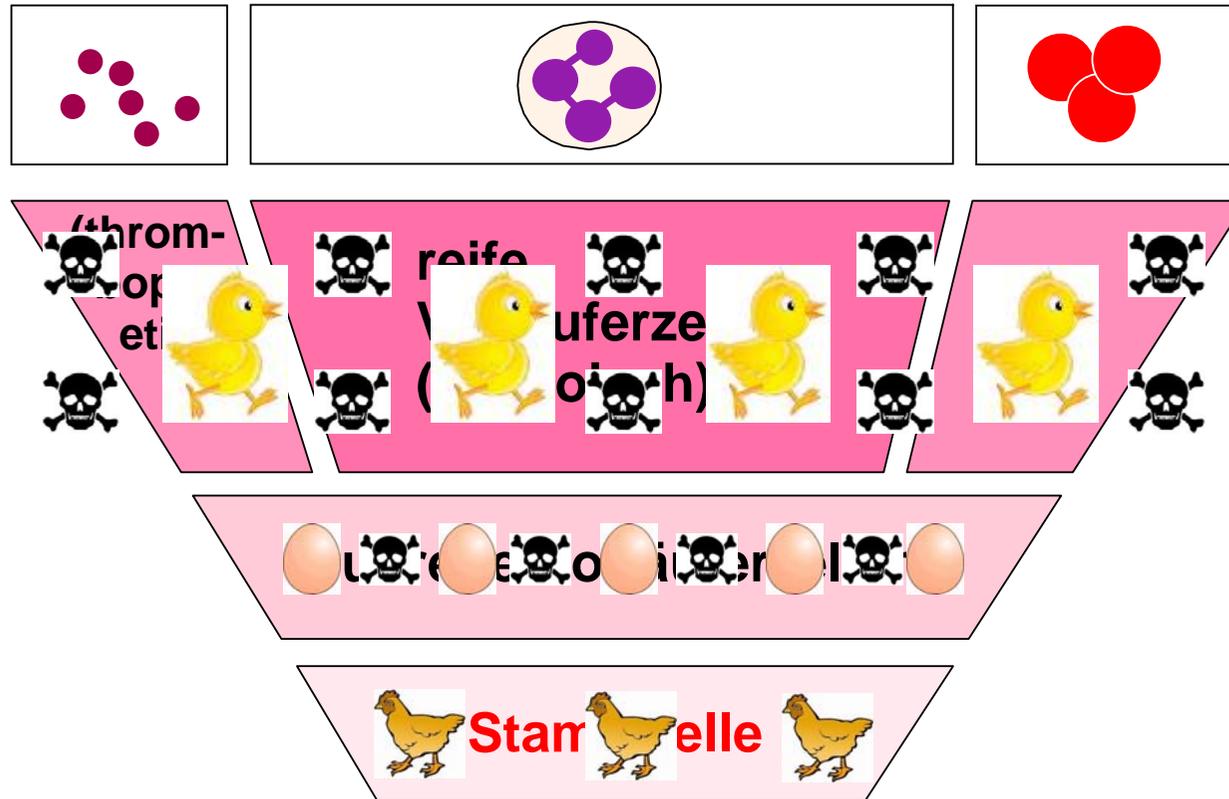
reife
Zellen





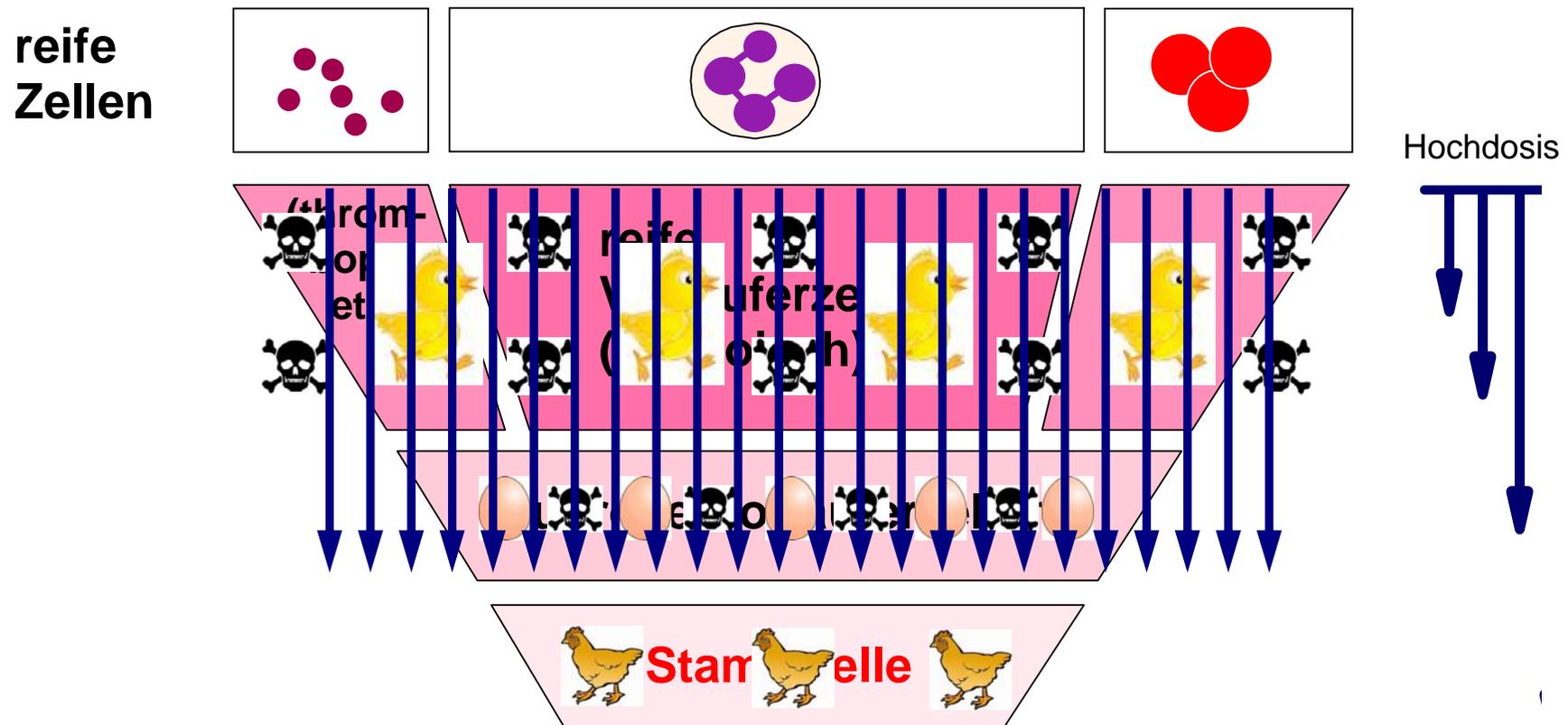
Tumor mit hoher Proliferationsaktivität: Z.B. Standard-Risiko-AML

reife
Zellen



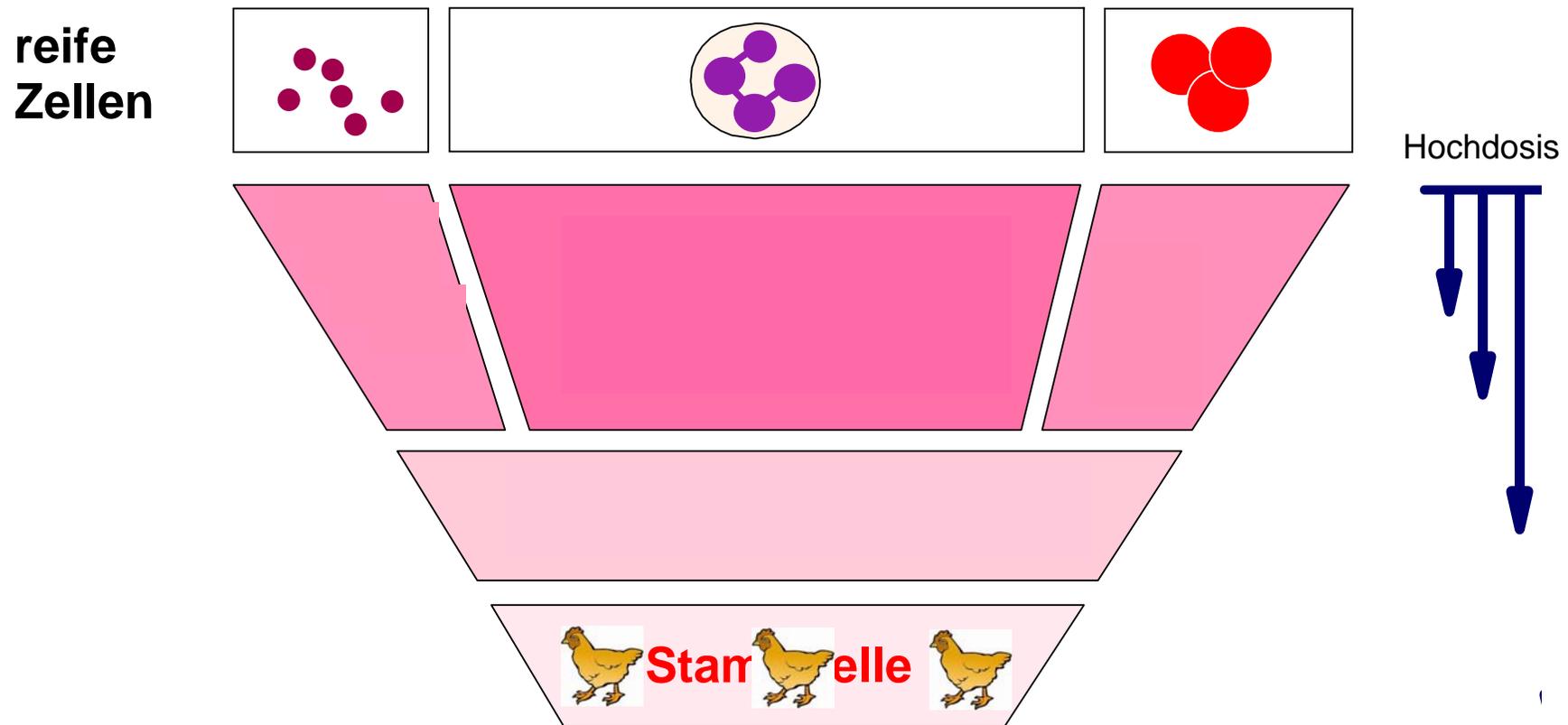


Tumor mit hoher Proliferationsaktivität: Hochdosis-Chemo





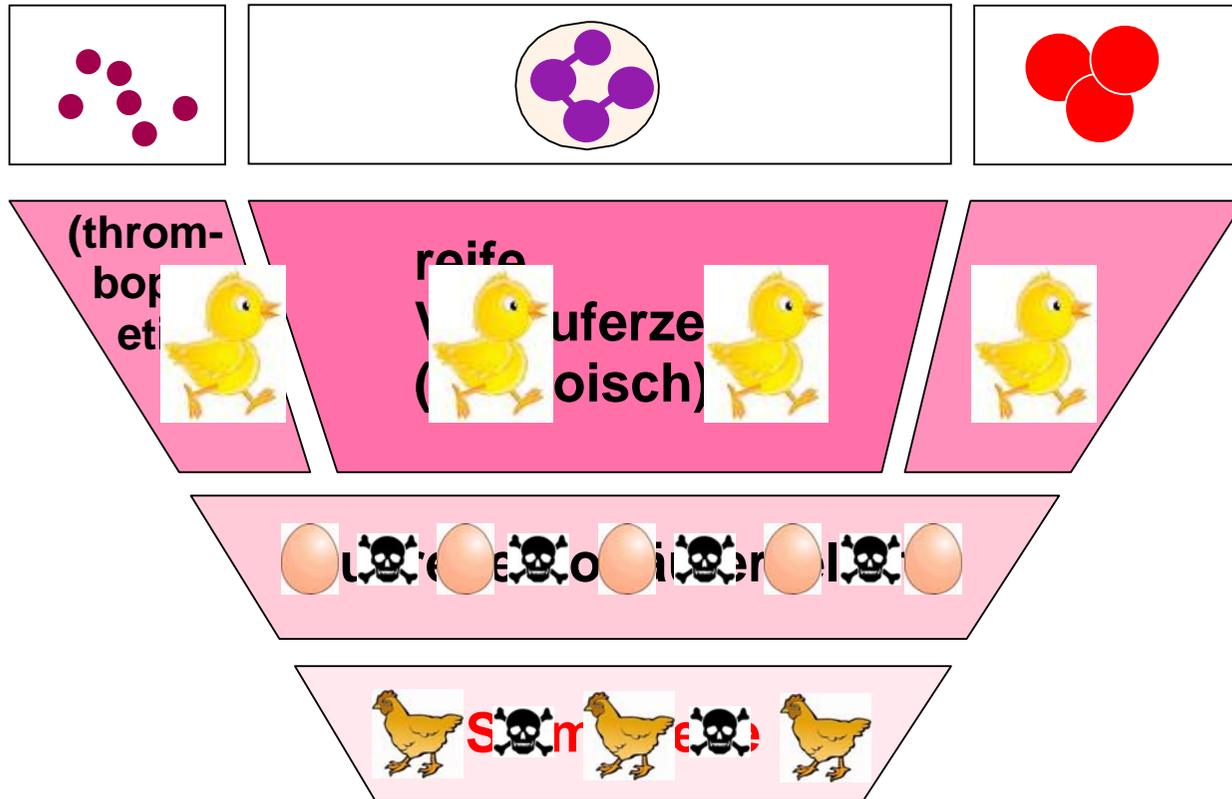
Tumor mit hoher Proliferationsaktivität: Wirkung von Hochdosis-Chemo





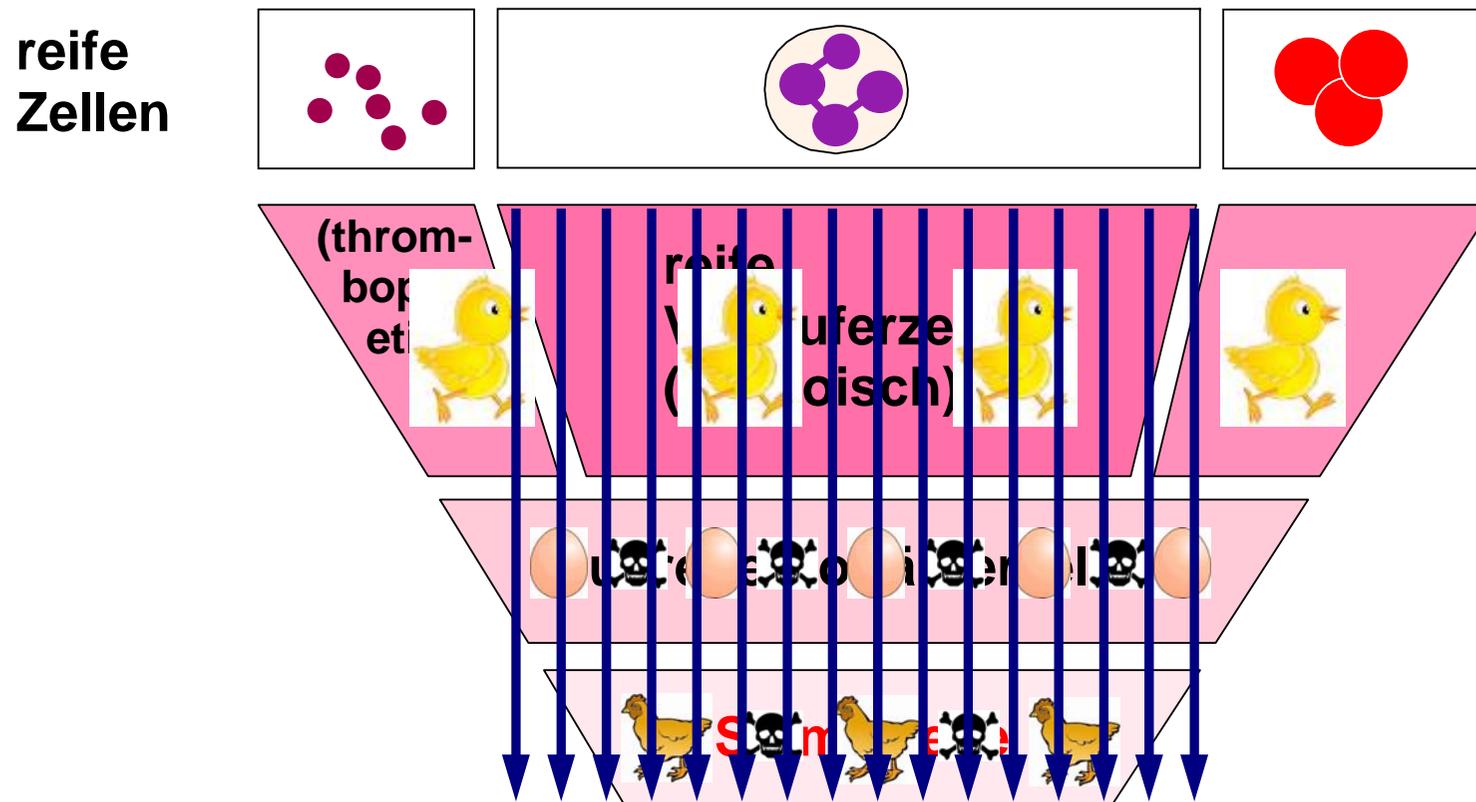
Tumor mit mittlerer Proliferationsaktivität: Z.B. Myelom

reife
Zellen





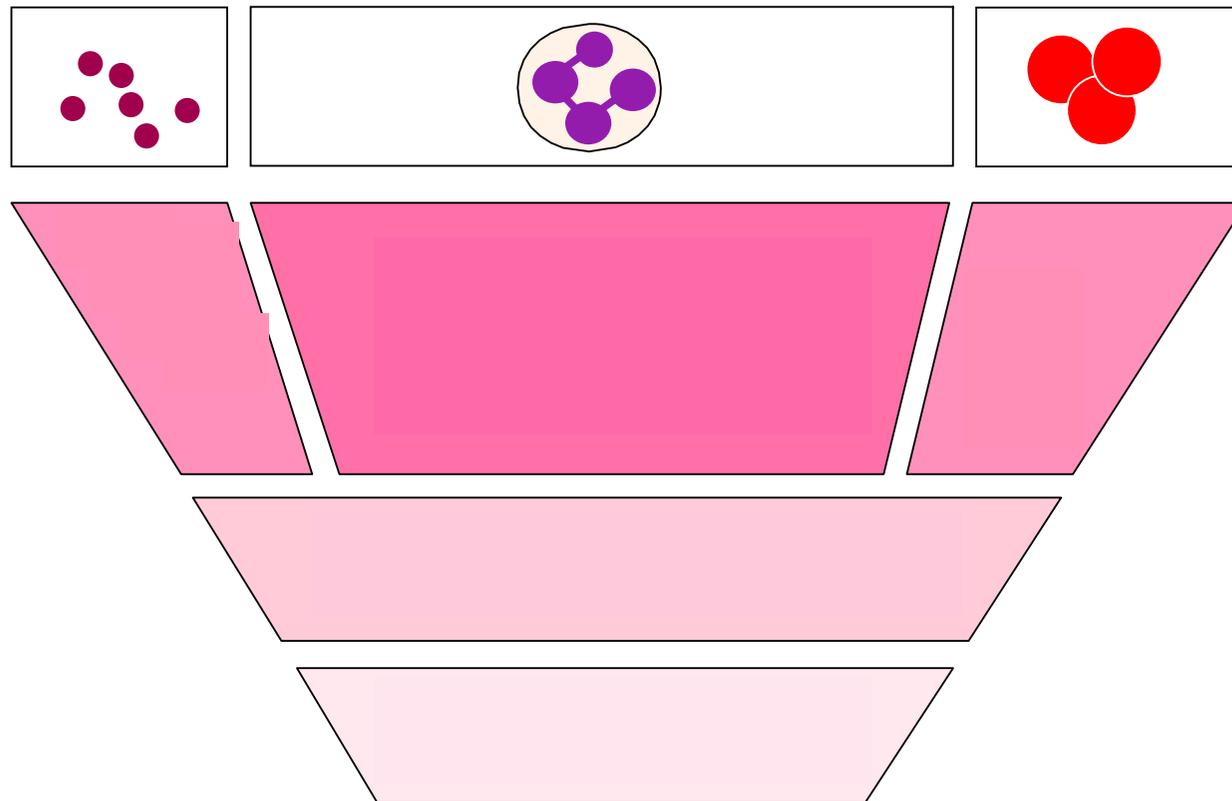
Tumor mit mittlerer Proliferationsaktivität: Hochdosischemo + autologe Transplantation





Tumor mit mittlerer Proliferationsaktivität: Hochdosischemo + autologe Transplantation

reife
Zellen





Woher neue Stammzellen nehmen?

autologe SZT

- Stammzellen kommen vom Patienten selbst



Wie kann man Stammzellen für die Transplantation gewinnen?



- direkt aus dem Knochenmark

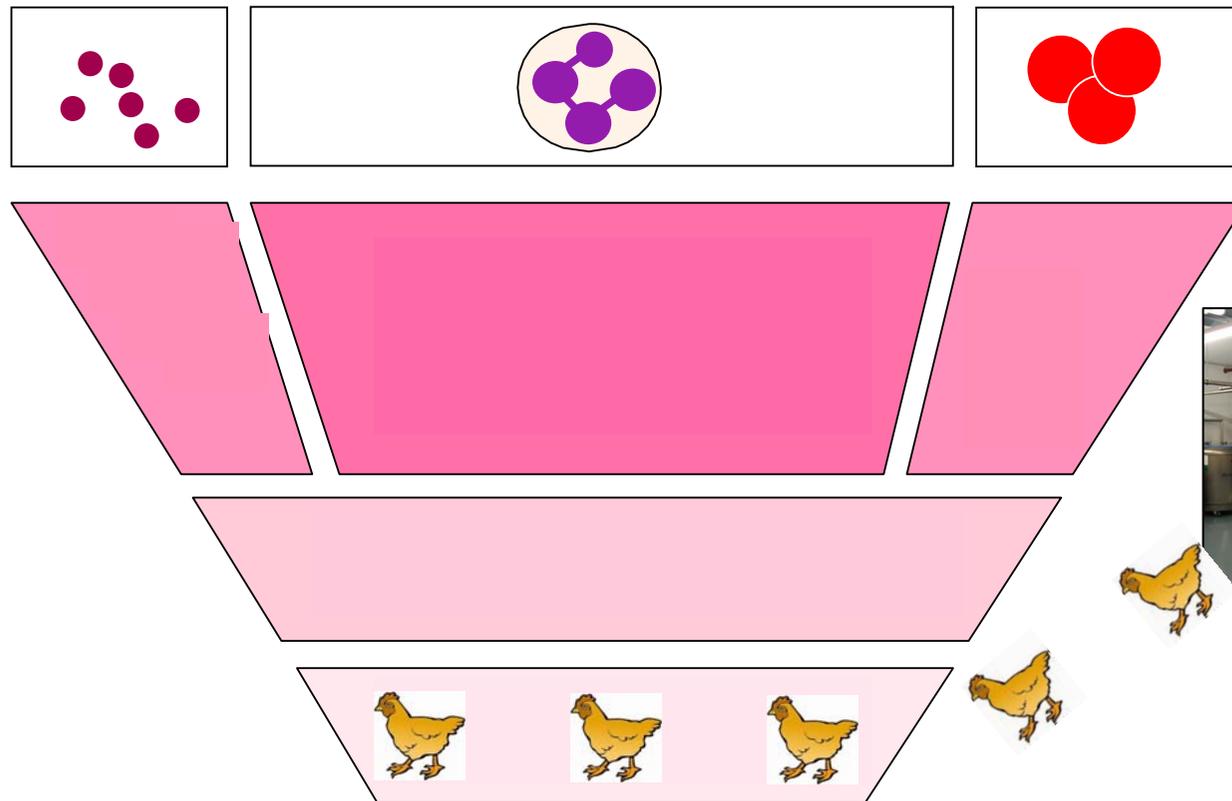
- aus dem Blut, nachdem durch Gewebshormone (Neupogen, Granocyte) Stammzellen aus dem Knochenmark ausgeschwemmt wurden



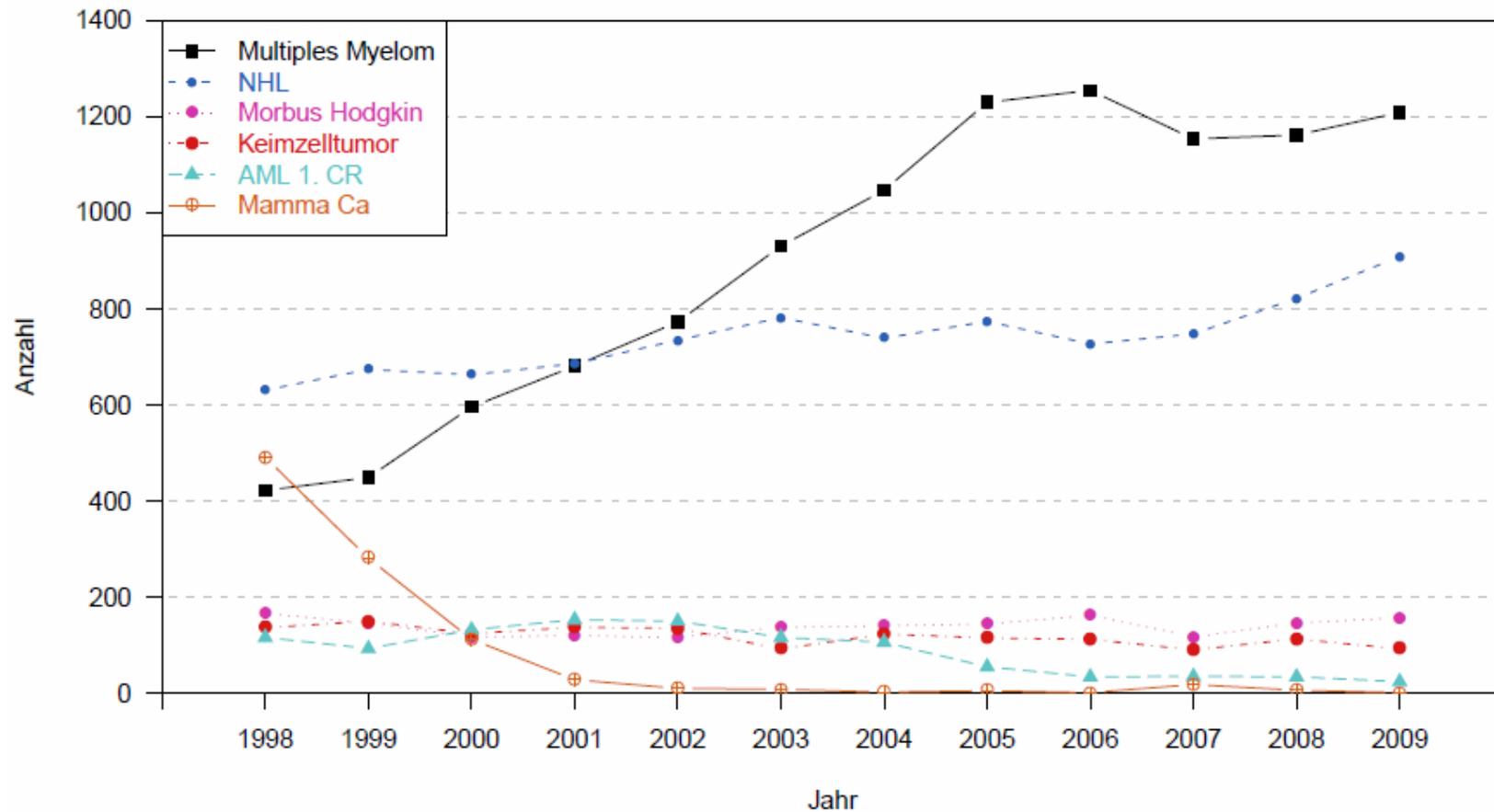


Tumor mit mittlerer Proliferationsaktivität: Hochdosischemo + autologe Transplantation

reife
Zellen



Autologe HSCT in Deutschland

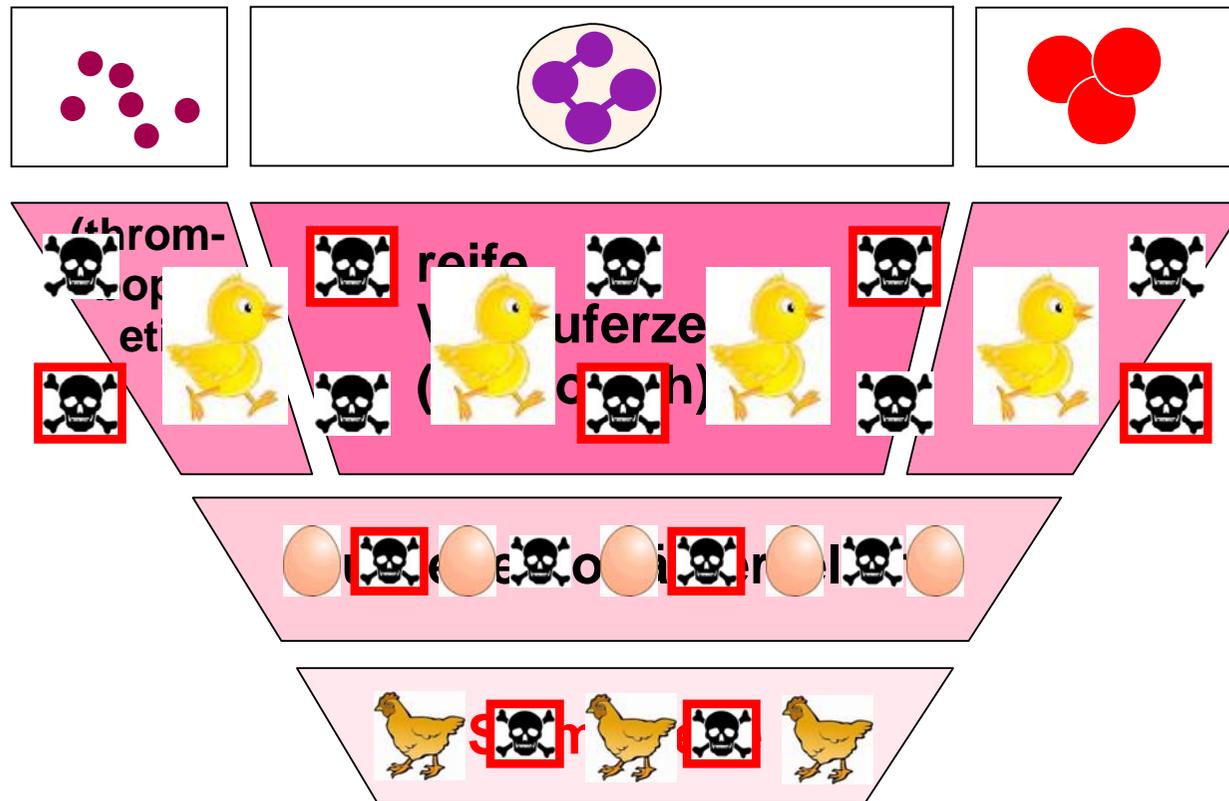


Aber was tun bei...



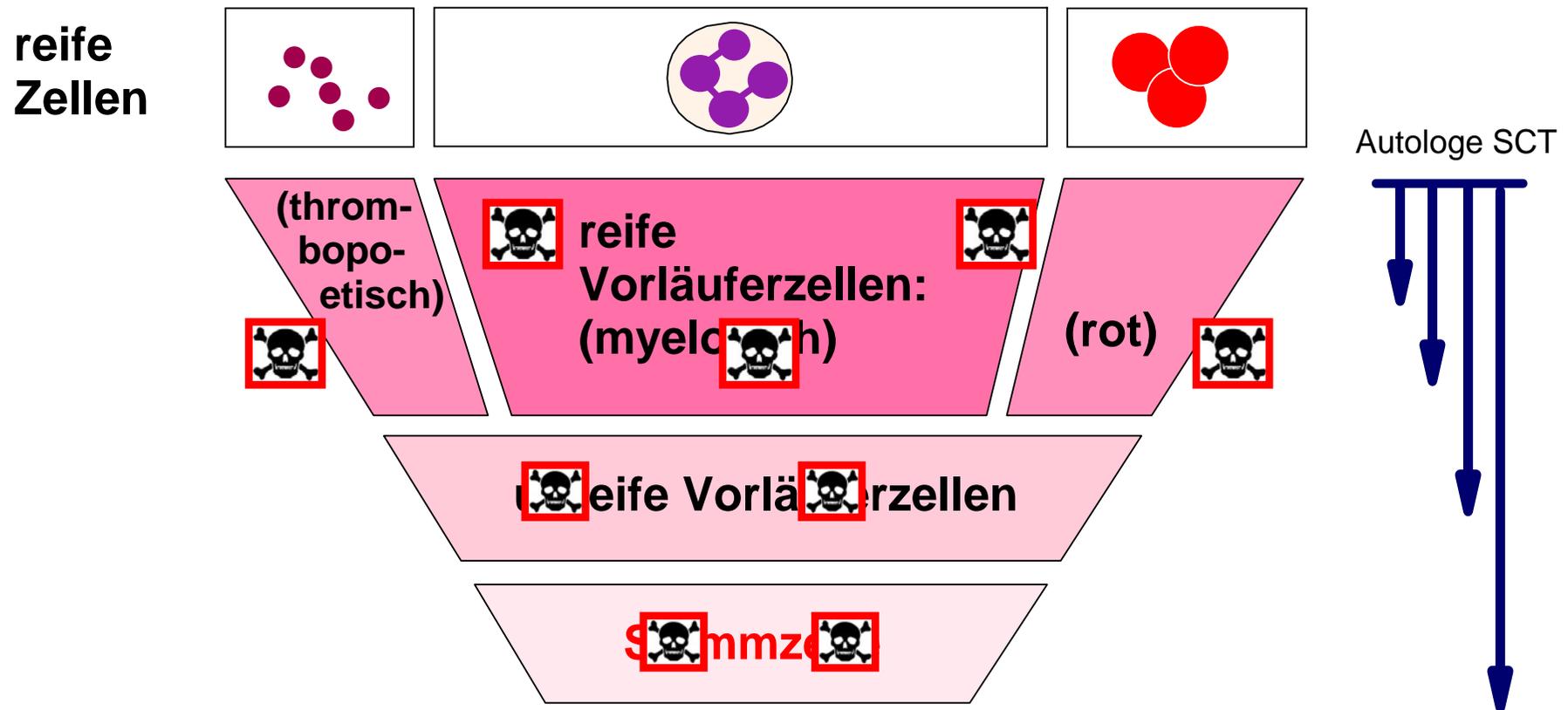
Tumor mit geringer Proliferation / Chemo-Resistenz: MDS, CLL, Hochrisiko-AML, u.a.

reife Zellen





Tumor mit geringer Proliferation / Chemo-Resistenz: Versagen der auto-SCT



Einsatz für die nützliche
Bestie !



Woher neue Stammzellen nehmen?

autologe SZT

- Stammzellen kommen vom Patienten selbst

allogene SZT

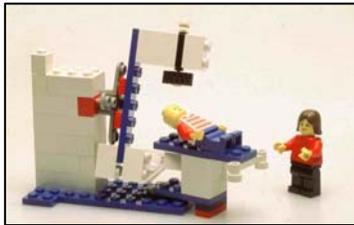
- Stammzellen kommen von einem gesunden Spender - **auch das Immunsystem wird übertragen!**



Prinzip der allogenen Stammzelltransplantation

Patient

Spender



Neupogen, Granocyte

4 Tage

Leukapherese (1-3x)

Tiefrieren -196°C

Hochdosistherapie +
Immunsuppression

SZ-Übertragung

Knochenmarksaplasie

Erholung der Blutbildung nach 2-3 Wochen





Folge der allogenen SCT: Genetischer „Chimärismus“



Chimäre von Arezzo, 4. Jh. V. Chr.

Chimäre:

Fabelwesen der altgriechischen Mythologie

Chimärismus:

Vorhandensein von Zellen mit dem genetischen Muster verschiedener Individuen in einem Individuum



Folge der allogenen SCT: Genetischer „Chimärismus“



Chimäre von Arezzo, 4. Jh. V. Chr.

Chimäre:

Fabelwesen der altgriechischen Mythologie

Chimärismus:

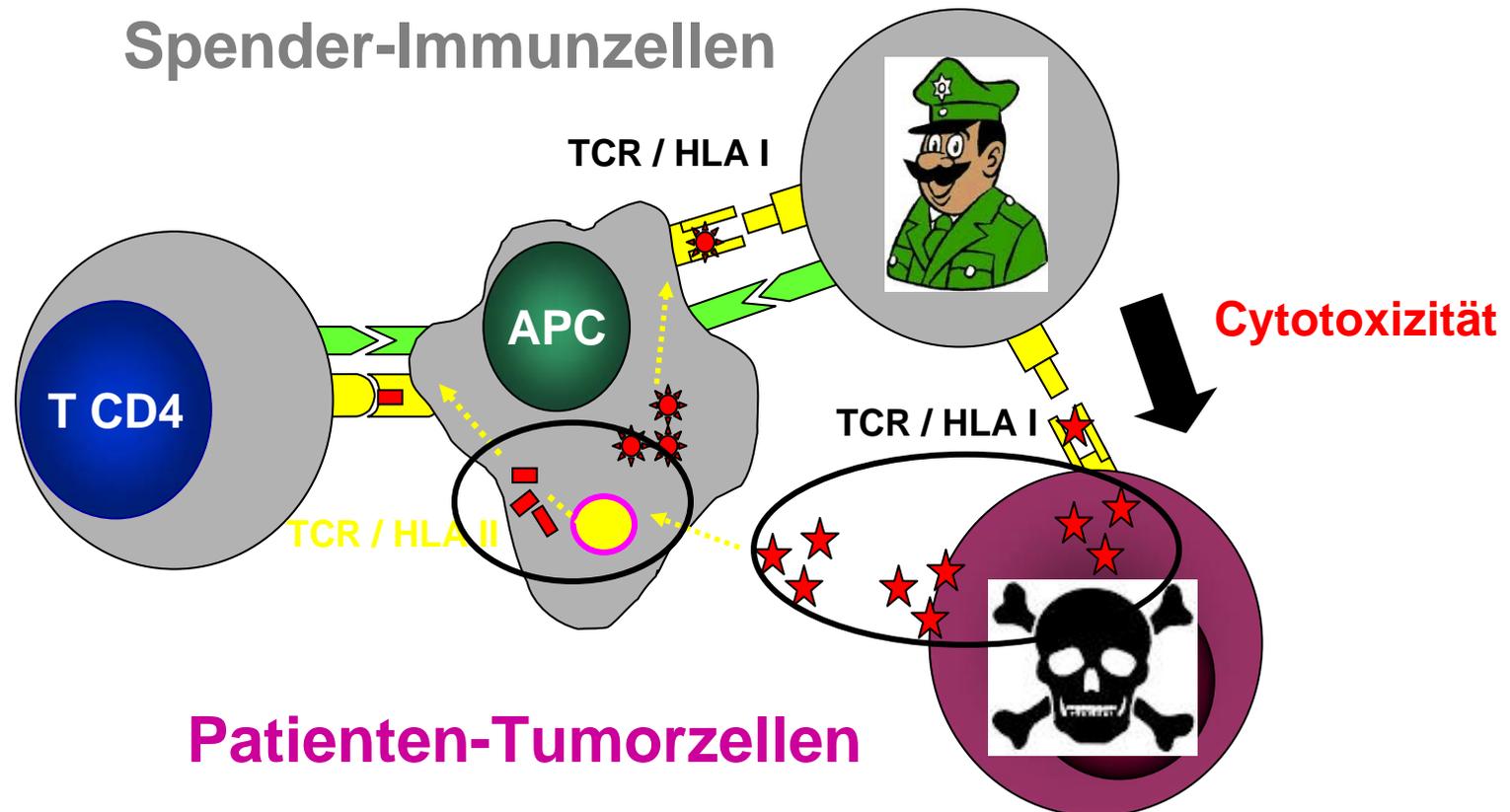
Vorhandensein von Zellen mit dem genetischen Muster verschiedener Individuen in einem Individuum

Nützliche Bestie!



Wie wirkt die allogene HSCT?

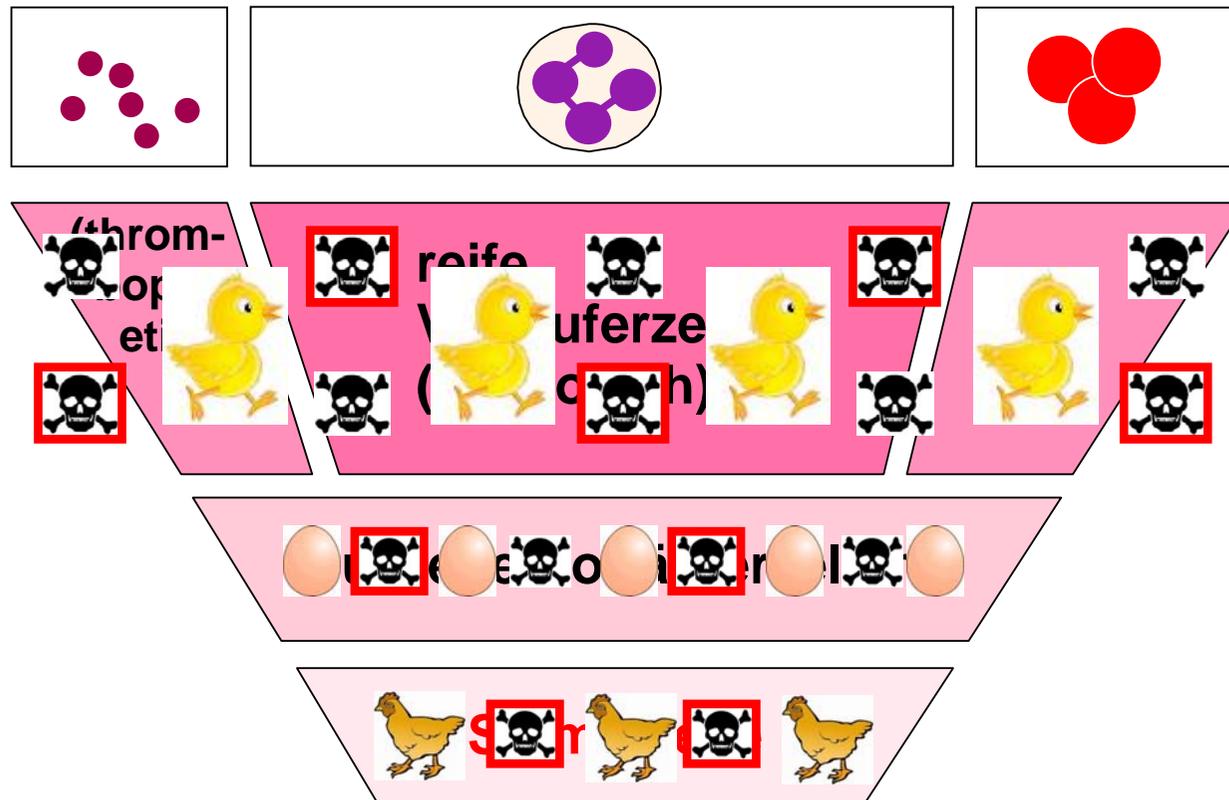
- über die Hochdosistherapie und das neue Immunsystem!





Tumor mit geringer Proliferation / Chemo-Resistenz: MDS, CLL, Hochrisiko-AML, u.a.

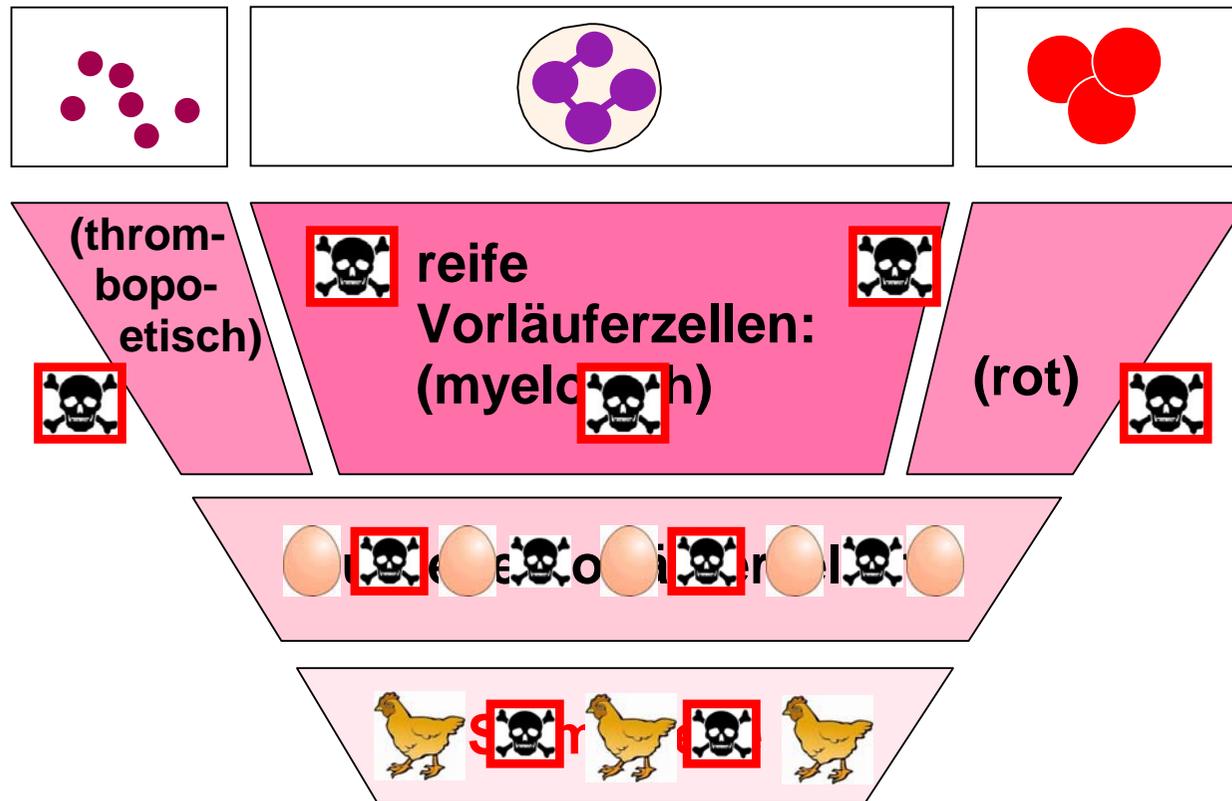
reife Zellen



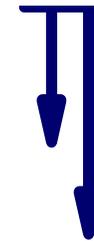


Konditionierung-Chemotherapie zur allogenen Transplantation

reife Zellen

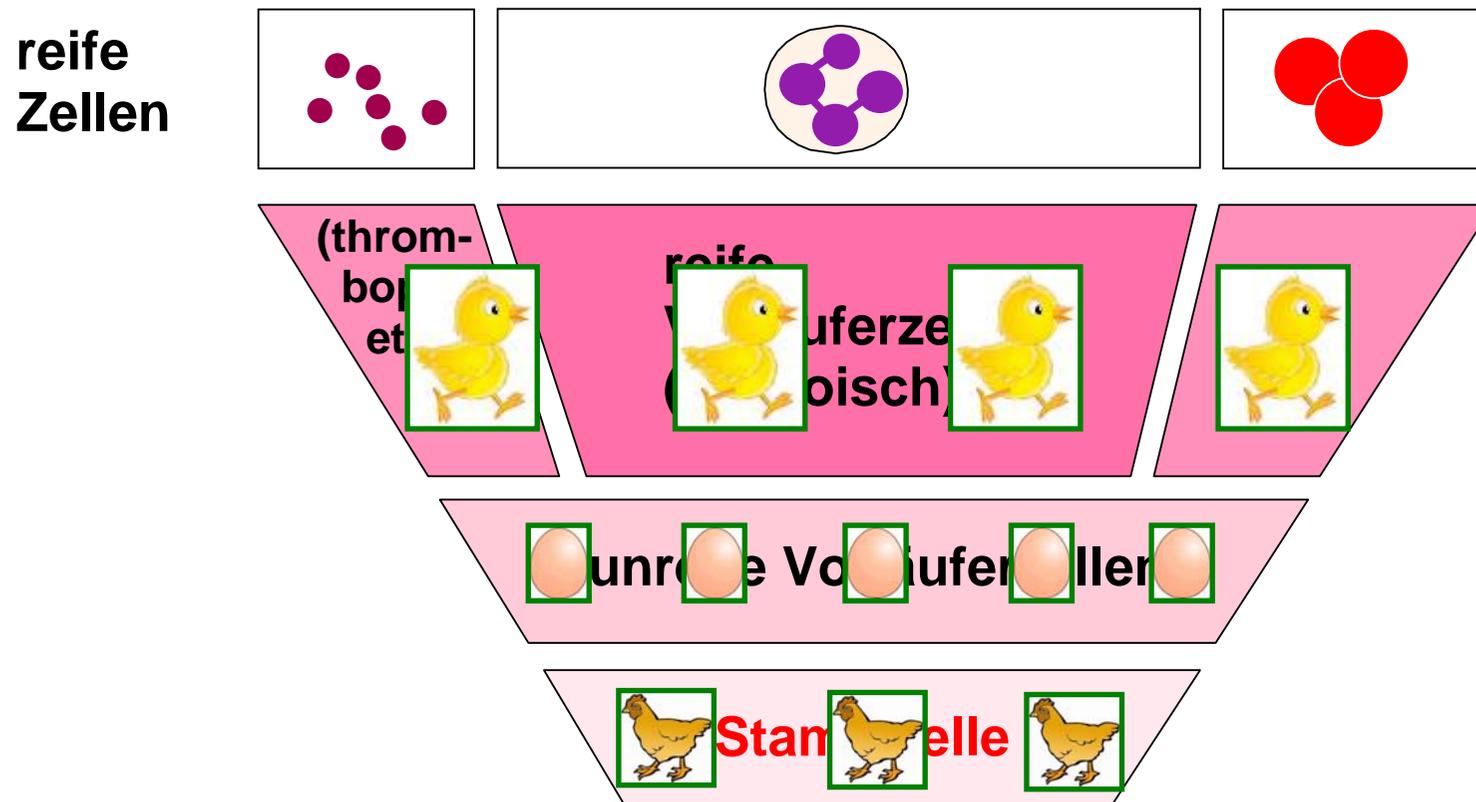


Reduzierte Chemotherapie

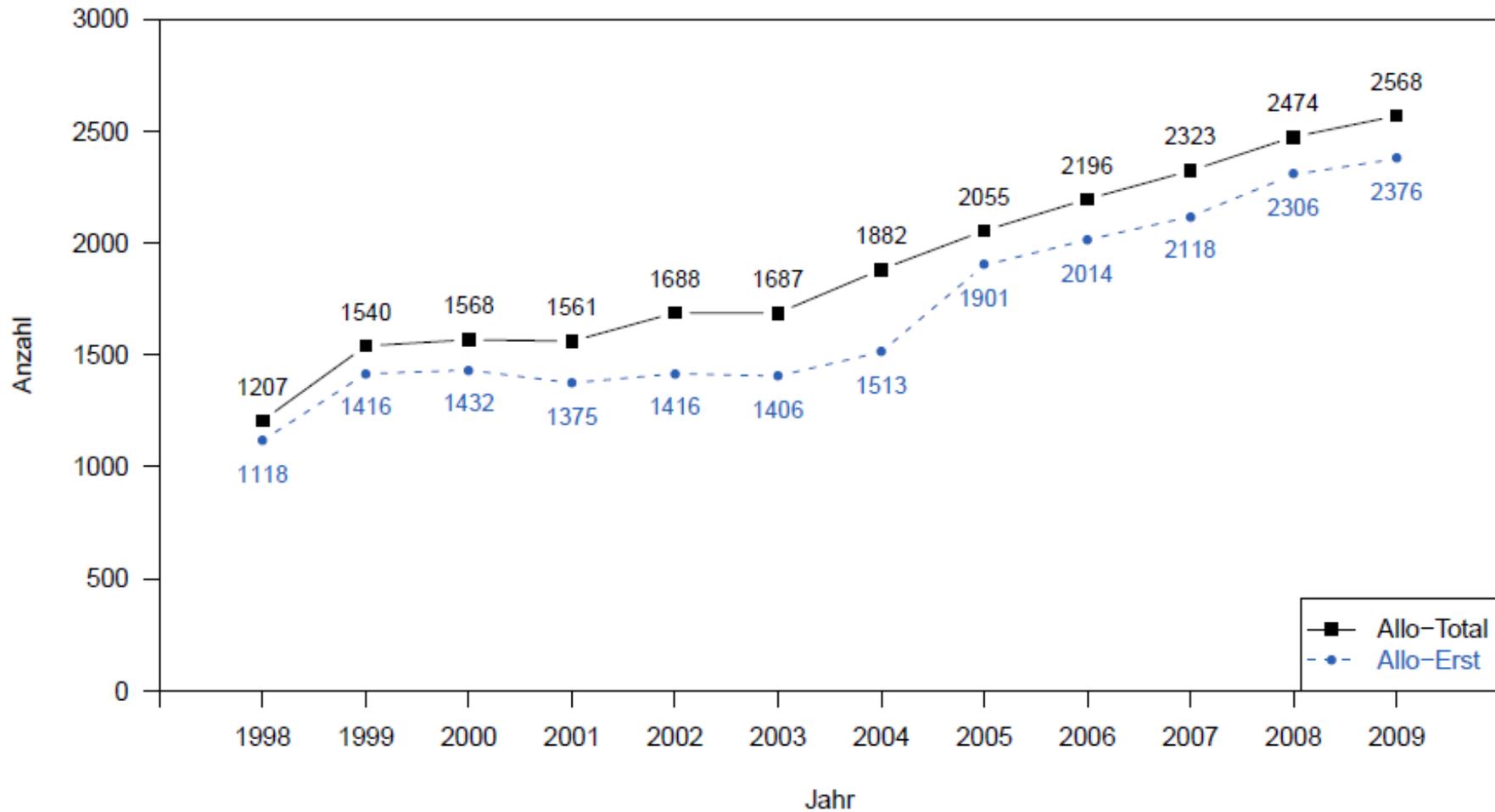




Allogene Transplantation: Spenderstammzellen übernehmen die Blutbildung



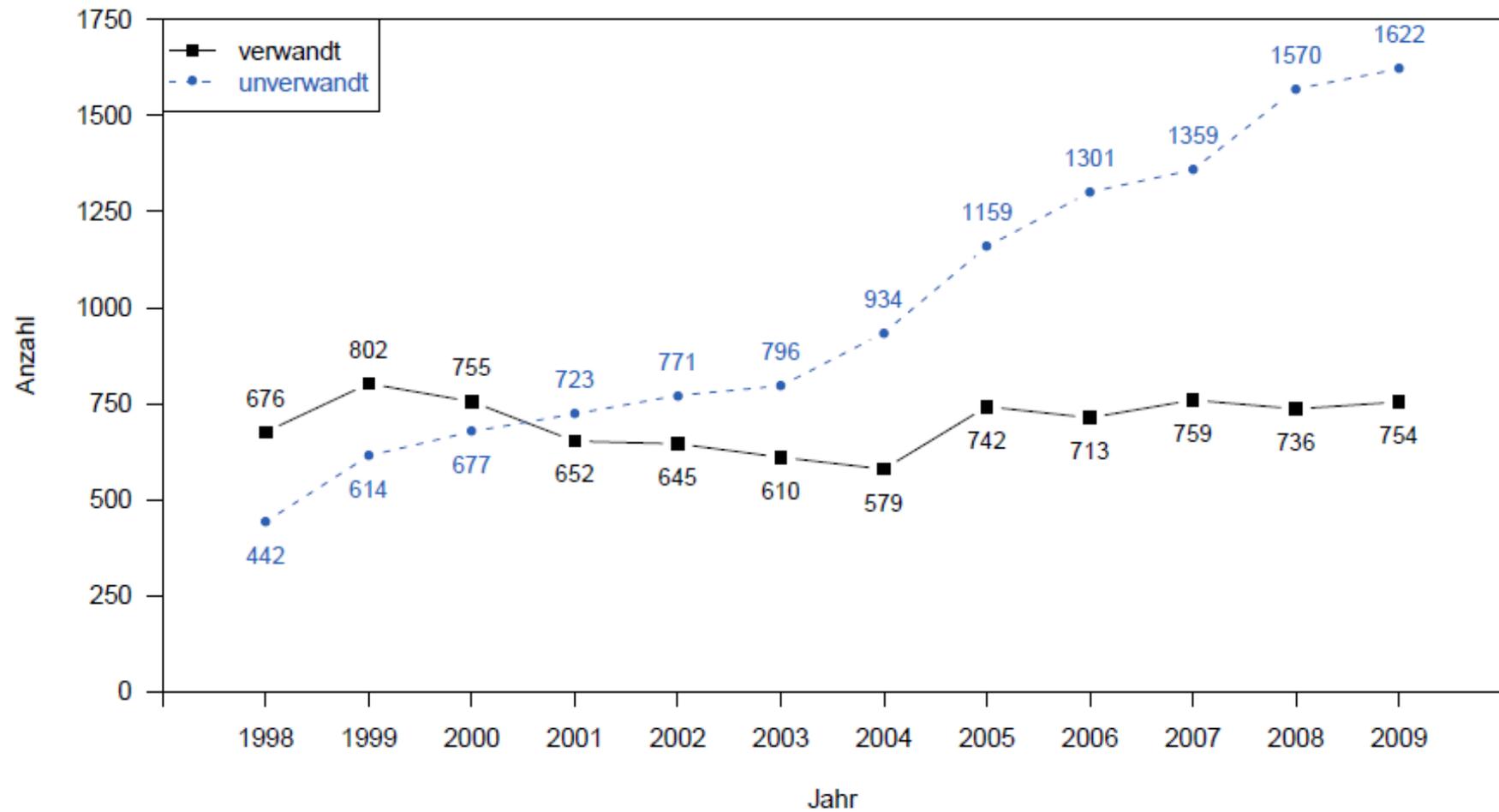
Allogene HSCT in Deutschland



2010: Total Allotransplantationen



Spender: verwandt vs. unverwandt

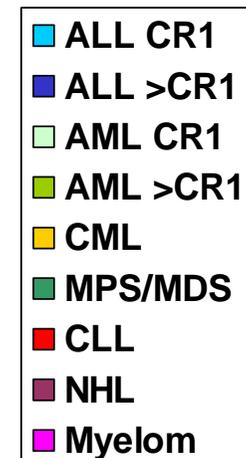
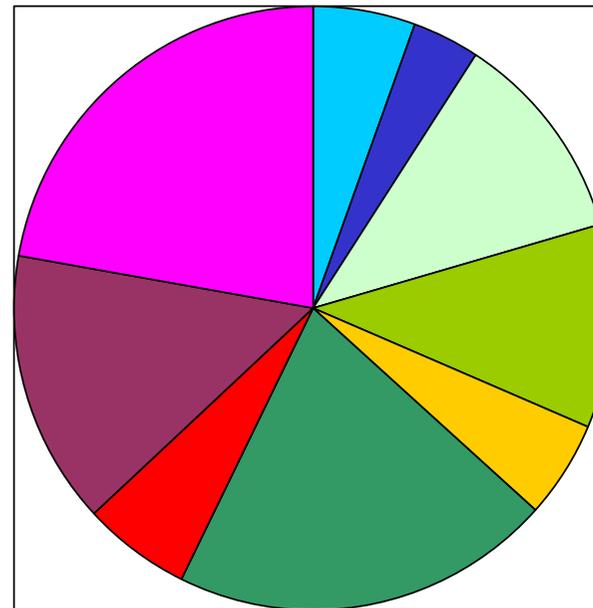
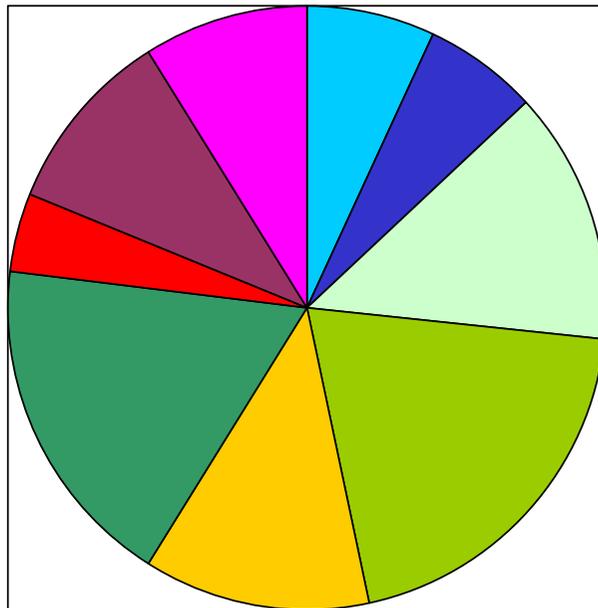




Allo-HSCT: Indikationen

DRST gesamt
(n = 16.744)

Heidelberg
(n = 704)

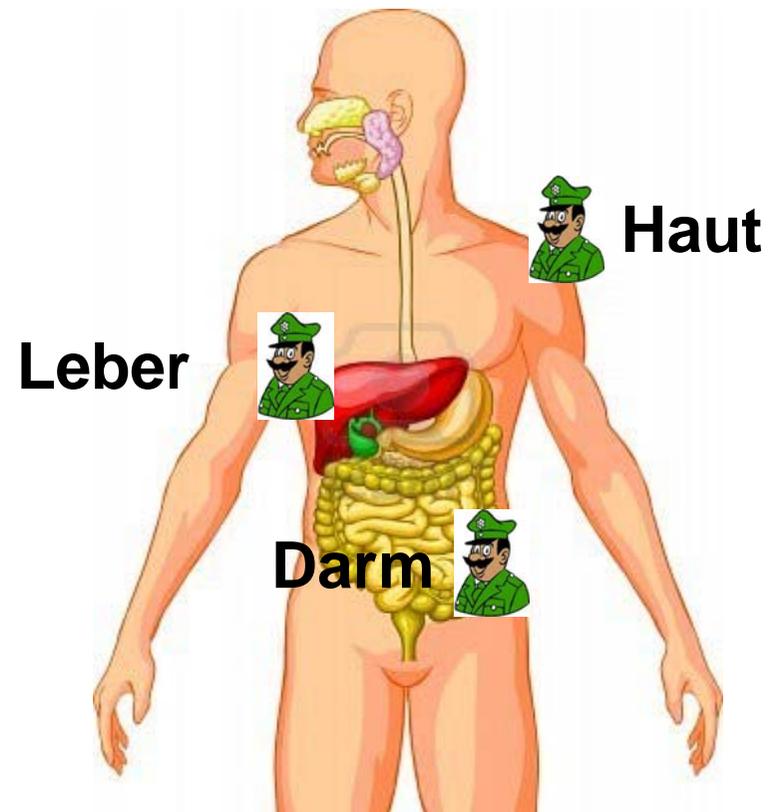


Das Problem ist...

...die GVHD

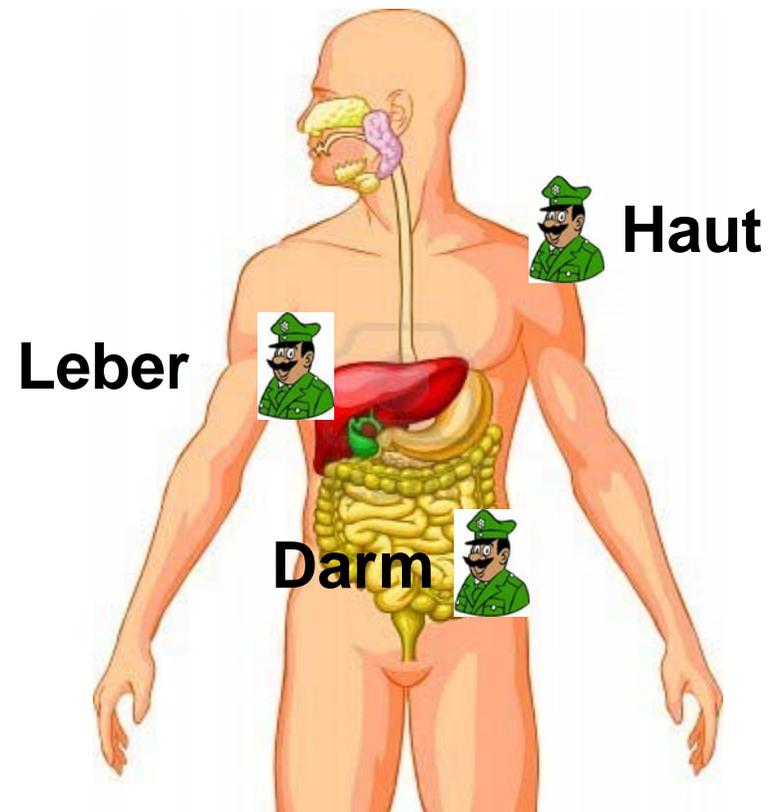
Akute GVHD

(innerhalb der ersten 3 Monate)



Chronische GVHD

(v.a. bei Ausschleichen der Immunsuppression)



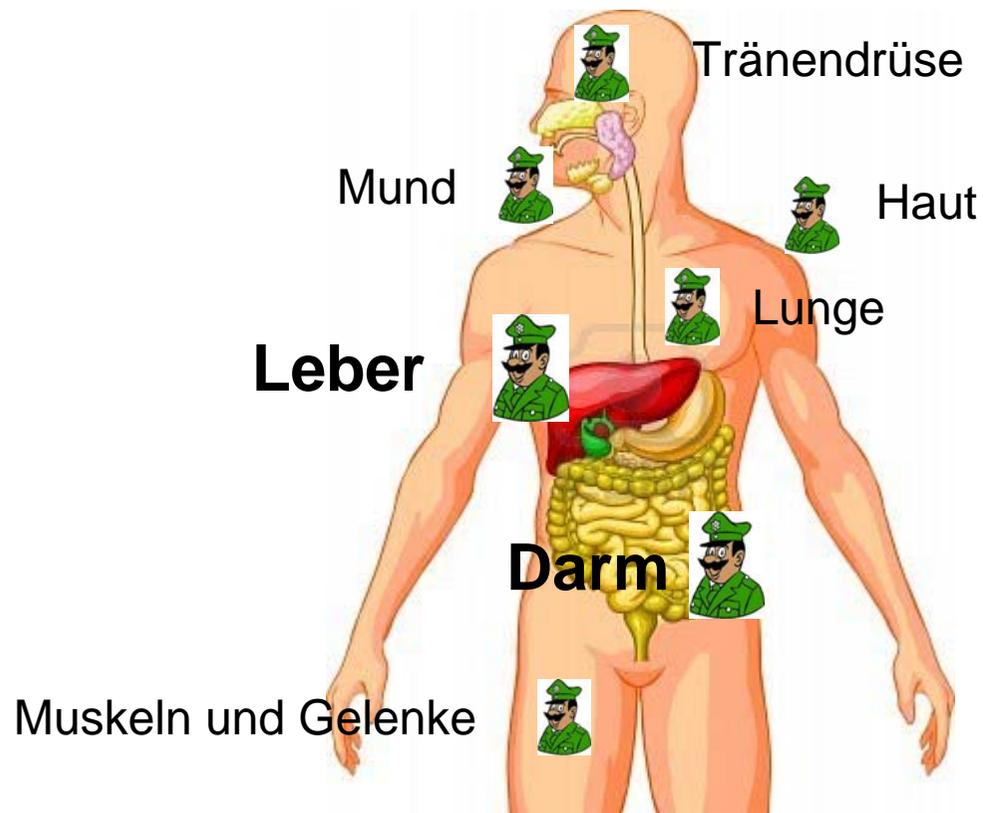


Chronische GVHD: Hautbefall



Chronische GVHD

(v.a. bei Ausschleichen der Immunsuppression)





Chronische GVHD: Befall der Mundschleimhaut





Chronische GVHD: Befall der Zunge



Gratwanderung

(Steuerung des neuen Immunsystems)



Immun- suppressiva („Bremse“):

CSA (Sandimmun)
Tacrolimus (Prograf)
MMF (Cellcept,
Myfortic)
Sirolimus
(Rapamune)
Cortison (Decortin)



Immun- stimulation („Gaspedal“):

Spenderlymphozyten
(DLI)
Interferon
Lenalidomid
(Revlimid)



Fallbeispiel (Patientin, 67 Jahre):

September 2010: Diagnose **AML vom Hochrisikotyp**.

Bis Nov. 2010: 2x Chemotherapie, **Vollremission**.
Passender Fremdspender gefunden.

Dezember 2010: **Rückfall** der AML.

Dez. '10/Jan. '11: Chemotherapie -> alloSZT.

Bis März 2011: Gute Erholung. **Vollremission**. 100%
Spenderchimärismus. Reduktion CSA.

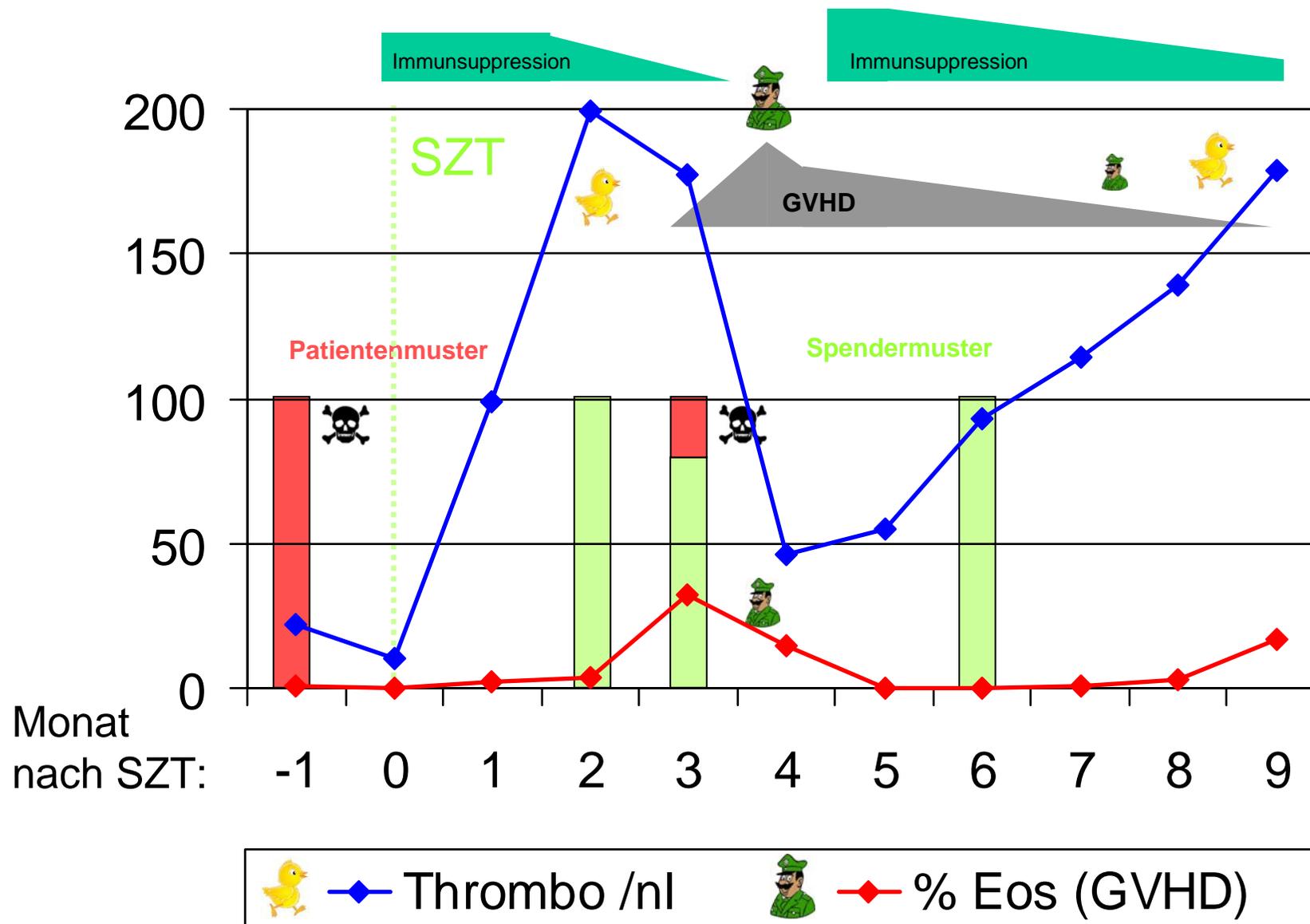
April 2011: **Rückfall** der AML. Stopp CSA.



Fallbeispiel (Patientin, 67 Jahre):

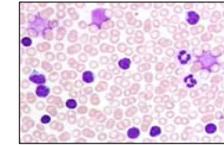
- Mai 2011: Akuter Schub einer **GVHD**
(Durchfall, Hautjucken, Schwäche)
Start CSA + Cortison.
- Bis Juni 2011: Rückbildung der GVHD-Symptome,
Besserung des BB,
100% Spenderchimärismus.
Reduktion der Immunsuppression
- Jetzt: **Anhaltende Vollremission,**
gute Lebensqualität!
Bei geringer Immunsuppression.

Fallbeispiel AML: Verlauf



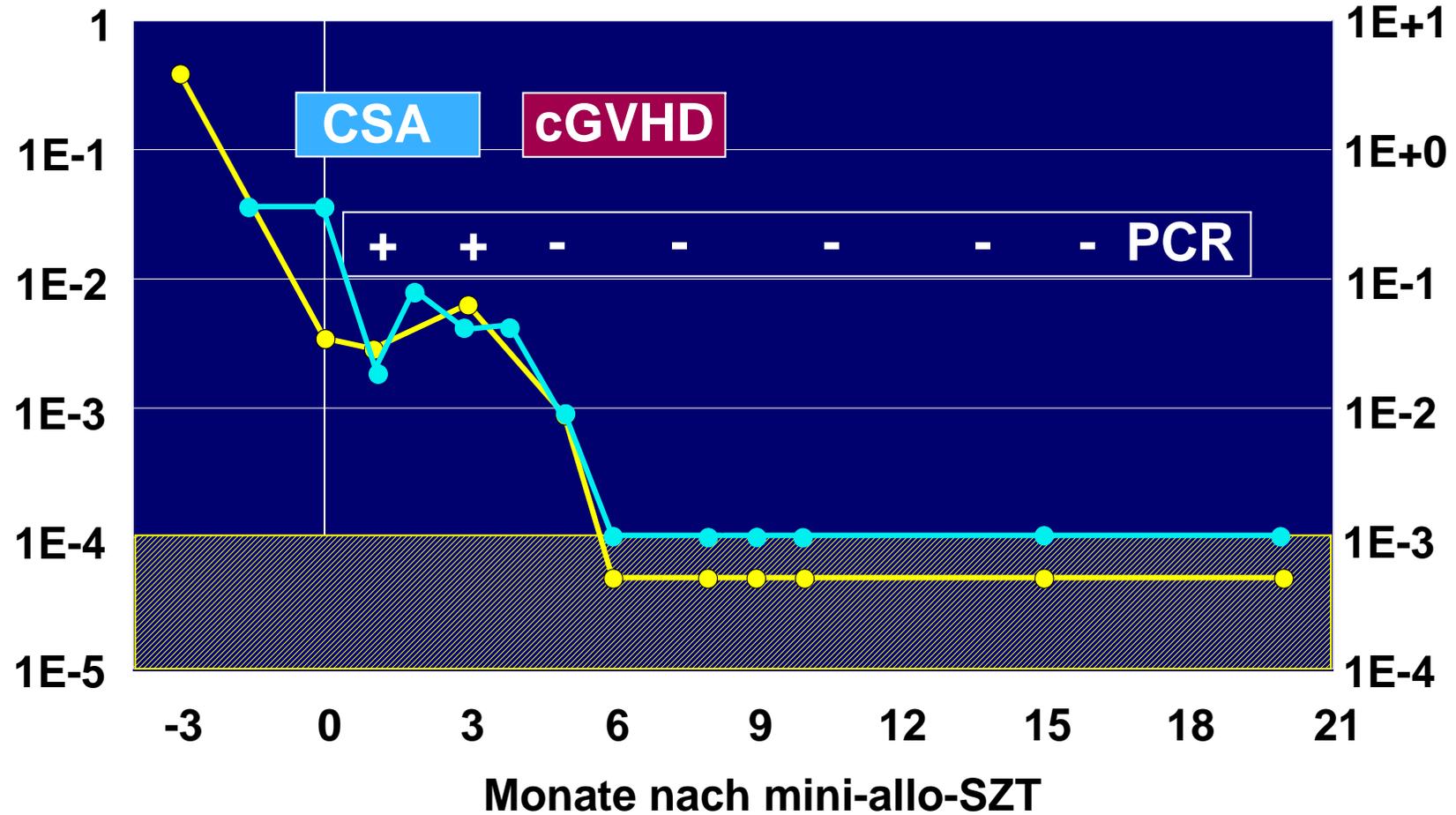


Fallbeispiel CLL:



CLL-Zellen (PCR)

CLL-Zellen (FACS)





Zusammenfassung

- Die allogene Stammzelltransplantation beseitigt die Leukämie durch Aktivität des mit übertragenen Spender-Immunsystems.
- Immuneffekt zu stark -> GVHD
- Immuneffekt zu schwach -> Rückfall
- Entscheidend für den Heilerfolg ist die adäquate Steuerung des neuen Immunsystems v.a. durch geeignete Dosierung der Immunsuppression.





HD: Gesamtüberleben AML/MDS

Effekt Alter

