

## Sichelzellkrankheit – Die Suche nach dem Universal-Spender

**Pro Jahr werden weltweit über 300.000 Neugeborene mit einer Sichelzellerkrankung diagnostiziert, die häufigste Bluterkrankung weltweit und eine der häufigsten genetischen Krankheiten der Menschheit. Die beste Option auf Heilung ist eine Blutstammzelltransplantation. Professor Dr. Selim Corbacioglu, Leiter der Abteilung für Pädiatrische Hämatologie, Onkologie und Stammzelltransplantation des Universitätsklinikums Regensburg (UKR), leitet eine Studie, mit der gezeigt werden soll, dass zukünftig nicht nur Geschwisterspender für eine Transplantation in Frage kommen. Die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) fördert die Studie mit rund 1,5 Millionen Euro.**

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) und die Vereinten Nationen (UN) haben die Sichelzellerkrankung als globales Gesundheitsproblem benannt. Die Sichelzellerkrankung ist vorrangig in Afrika, im östlichen Mittelmeerraum und Vorderasien verbreitet und verbreitet sich mittlerweile auch aufgrund der Globalisierung in Europa. In Deutschland leiden mehr als 3.000 Patienten an einer Sichelzellerkrankung. Bei dieser Krankheit verformen sich die Blutblättchen sichelförmig im sauerstoffarmen Gewebe. Dies führt zu Gefäßverschlüssen und damit zu unerträglichen Schmerzen, Zerstörung der Knochenstruktur, Hirn und Lungeninfarkten und zu schweren Infektionen. Praktisch jedes Organ kann davon betroffen sein. Unbehandelt endet die Krankheit bei 85 Prozent der Patienten in den ersten fünf Lebensjahren tödlich. Heilen lässt sie sich nur durch eine Blutstammzelltransplantation. „Leider finden wir für einen Großteil (weniger als 20 Prozent) der Erkrankten keinen passenden Spender. Diesen Menschen wollen wir zeigen, dass es für sie die Chance einer Heilung gibt, die vergleichbar gut ist.“, erklärt Professor Selim Corbacioglu. Er ist deutschlandweit einer der wenigen Experten für die Behandlung von Sichelzellerkrankungen.

### **Ist eine halb-passende Stammzelltransplantation mit einer Geschwister-Spende vergleichbar?**

Mit Hilfe der „Phase-2-Studie zur Evaluierung einer haploidenten  $\alpha/\beta$  T-Zell depletierten Stammzelltransplantation bei Patienten mit Sichelzellerkrankung ohne verfügbaren Geschwisterspender“ möchte Professor Corbacioglu klären, ob nicht nur Geschwisterspender für eine allogene Blutstammzelltransplantation in Frage kommen, denn das ist der momentane Standard. Jeder Mensch bekommt von seinen Eltern je fünf relevante Merkmale vererbt. Insgesamt besitzt jeder Mensch also zehn dieser, sogenannten HLA-Merkmale (Human Leucocyte Antigen-Merkmale). HLA-Merkmale kommen auf der Oberfläche fast aller Körperzellen vor und helfen dem Immunsystem, eigenes von fremdem Gewebe zu unterscheiden. Vergleichbar mit einem individuellen „Fingerabdruck“. Bei Geschwistern liegt die statistische Wahrscheinlichkeit 25 Prozent, dass die insgesamt zehn HLA-Merkmale identisch sind. Eine Stammzelltransplantation unter Geschwistern hat daher ein sehr niedriges Komplikationsrisiko und hohe Aussichten auf Erfolg.

Durch die hohe genetische Übereinstimmung bei Geschwisterspendern ist auch Risiko für die häufigste und risikoreichste Nebenwirkung einer Blutstammzelltransplantation, die sogenannte Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion (Graft-versus-Host-Disease, GvHD), äußerst gering. Bei einer GvHD erkennt das durch die transplantierten Stammzellen neu gebildete Immunsystem den Körper

des Empfängers als fremd an und bekämpft deswegen Gewebe und Organe. Die GvHD greift insbesondere die Haut, die Leber und den Darm an, bei der chronischen Variante sind aber auch zahlreiche andere Körpergewebe betroffen. Weiterhin ist auch das Risiko einer Abstoßung am geringsten, denn durch die vielen Bluttransfusionen, die Sichelzellpatienten benötigen, ist das Immunsystem bereits sensibilisiert.

Wenn kein HLA-identischer Spender verfügbar ist, können die Mediziner auf einen haploidenten (halb-passenden) Spender zurückgreifen. Hierbei steigt vor allem das Risiko einer Abstoßung deutlich an. „Die Gefahr einer GvHD hingegen ist bei diesem besonderen Verfahren deutlich geringer. Die GvHD ist die schlimmste Komplikation einer Transplantation. Wenn diese Krankheit chronisch wird, kann sie im schlimmsten Fall auch tödlich enden. Die Patienten haben dann zwar die Sichelzellkrankheit überstanden, kämpfen aber mit einer neuen, genauso schweren Erkrankung“, sagt Professor Corbacioglu.

Genau das möchte der Mediziner mit seiner Studie vermeiden. „Wir wollen zeigen, dass diese noch sehr experimentelle Therapie es Sichelzellpatienten ermöglicht, genauso erfolgreich behandelt zu werden und dabei das Risiko für eine GvHD auch bei einer haploidenten Stammzelltransplantation sehr gering zu halten.“ Um ein aussagekräftiges Ergebnis zu erhalten, untersucht der Mediziner 212 Patienten, Erwachsene und Kinder, mit schwerer Sichelzellerkrankung. Dabei werden die Betroffenen nach Spenderverfügbarkeit klassifiziert und in zwei Gruppen eingeteilt. In der einen Gruppe befinden sich Patienten, für die ein Geschwisterspender verfügbar ist, während sich in der zweiten Gruppe Patienten befinden, die auf einen haploidenten Spender angewiesen sind „Mit dem Ergebnis dieses direkten Vergleichs der beiden Behandlungsmethoden bekommen wir eine transparente und gesicherte Aussage darüber, ob wir der Mehrheit der Sichelzell-Patienten dieses Verfahren als Standardtherapie anbieten können. Ziel der Studie ist es, dass alle Patienten zwei Jahre nach der Transplantation ein GvHD- und erkrankungsfreies Leben führen können. Darüber hinaus erhalten wir erstmalig unter anderem gesicherte Daten zur Fertilität, Immunrekonstitution und den begleitenden Gefäßerkrankungen, die bis dato noch nie wirklich erhoben werden konnten“, so Professor Corbacioglu.

Die „Phase-2-Studie zur Evaluierung einer haploidenten  $\alpha/\beta$  T-Zell depletierten Stammzelltransplantation bei Patienten mit Sichelzellerkrankung ohne verfügbaren Geschwisterspender“ hat bereits erfolgreich die erste Studienphase durchlaufen, in der die Verträglichkeit der neuen Therapie getestet wurde. Verläuft auch die zweite Phase zur Überprüfung der Wirksamkeit positiv, kann sie bereits zur breiten klinischen Anwendung kommen. Weitere Therapieoptimierungen schließen sich an.

### **DFG fördert Studie mit 1,5 Millionen Euro**

Auch die Deutsche Forschungsgemeinschaft hat das medizinische und wissenschaftliche Potential der Studie erkannt und fördert das Projekt mit etwas mehr als 1,5 Millionen Euro. Insgesamt werden in den kommenden fünf Jahren etwa 30 internationale Zentren in zwölf Ländern diese internationale, multizentrische Studie vorantreiben. Auch am Universitätsklinikum Regensburg ist nicht nur Corbacioglu mit seinem Team aus der Abteilung Pädiatrische Hämatologie, Onkologie und Stammzelltransplantation an der Evaluation der Studie beteiligt. „Das ist ein interdisziplinäres Projekt, bei dem wir eng mit anderen Instituten und Kliniken (Innere Medizin III, Transfusionsmedizin, RCI und Klinische Chemie) des UKR zusammenarbeiten“, sagt Professor Corbacioglu.

[>> Pressemitteilung als PDF-Download](#)

**Bilder: Zum Download bitte anklicken.**

[UKR\\_Corbacioglu.jpg](#)

Prof. Dr. Selim Corbacioglu im Patientengespräch.

© UKR/Klaus Völcker