

6 [Zusammenfassung]

Das Überleben von Patienten nach allogener hämatopoietischer Stammzelltransplantation (SCT) wird wesentlich durch das Auftreten einer Spender-gegen-Empfänger Krankheit (GVHD) beeinflusst. Pathogenetisch spielen hierbei alloreaktive, Interleukin-2 (IL-2)-abhängige, aktivierte T-Lymphozyten eine wichtige Rolle. Monoklonale Antikörper gegen die α -Kette des IL-2 Rezeptors (CD25 Antikörper) können die IL-2 vermittelte Aktivierung und Vermehrung von T-Lymphozyten selektiv hemmen und werden als Bestandteil der immunsuppressiven Therapie zur Vermeidung einer Abstoßung nach Organtransplantationen erfolgreich angewandt sowie in Studien zur Behandlung oder Prophylaxe der GVHD eingesetzt.

Die Verträglichkeit einer Behandlung mit chimären oder humanisiertem CD25 Antikörper (Basiliximab oder Daclizumab) sowie die Effizienz der Rezeptorblockade in den ersten 100 Tagen nach SCT wurde in einer Gruppe von Kindern nach allogener peripherer SCT (Gruppe A, n=11) untersucht. Alle verabreichten Antikörpergaben wurden ohne Prämedikation und ohne Auftreten von infusionsbedingten Nebenwirkungen vertragen. Die Infusion des CD25 Antikörpers in einer Dosis von 1 mg/kg Körpergewicht sechs Stunden vor der SCT und an den Tagen +4, +28, +56 und +84 nach SCT führte bei 3/6 Patienten zu einer vollständigen Rezeptorblockade in den ersten 100 Tagen, d.h. es konnten zu keinem der Untersuchungszeitpunkte zwischen Tag 0 und 100 CD25 positive T-Zellen (CD25+ =1% in der FACS-Analyse) im peripheren Blut der Patienten nachgewiesen werden. Bei den anderen 3 Patienten, die das Behandlungsprotokoll vollständig erhielten (n=6), dauerte die vollständige CD25 Blockade $13 \pm 2,2$; $16 \pm 2,5$ und 23 Tage nach der zuletzt verabreichten anti-CD25 Gabe an.

Patienten, welche eine chronische GVHD entwickelten und zum Zeitpunkt des Auftretens einen Anstieg der CD25+ Zellen im Blut (inkomplette CD25 Blockade) zeigten, qualifizierten sich für weitere Antikörpergaben. Die Dauer der CD25 Blockade bei diesen Patienten, welche 2 bis 5 zusätzliche Antikörpergaben erhielten, reichte von 21 ± 3 Tagen [19; 23] bis 55 ± 11 Tagen [46; 64] 95%CI (Mittelwert, Standardabweichung, [95% Konfidenzintervall]).

Die Behandlung mit chimären und humanisiertem CD25 Antikörper führte bei unseren Patienten zu einer effizienten Rezeptorblockade.

Verglichen mit Patienten einer nach Alter, Erkrankung, Erkrankungsstadien und HLA-Differenzen passenden Patientengruppe (Gruppe B, n=13), welche einen Mausantikörper gegen CD25 (Inolimomab) zur GVHD Prophylaxe nach allogener

Knochenmarkstransplantation (KMT) bekommen hatte, konnten wir bei den mit chimären und humanisiertem CD25 Antikörpern behandelten Patienten (Gruppe A) keine verminderte GVHD Inzidenz nachweisen. Auch im Vergleich mit einer weiteren Patientengruppe ohne Antikörpertherapie (Gruppe C, n=10), bestehend aus Patienten nach einer KMT von HLA-identischen Geschwistern, ergab sich kein signifikanter Unterschied (GVHD Grad II-IV: 0,6 vs. 0,54 vs. 0,4 und GVHD Grad III+IV: 0,5 vs. 0,31 vs. 0,1). Die Rate der limitierten chronischen GVHD lag in der Gruppe A jedoch signifikant höher (0,75 vs. 0,22; p=0,036) verglichen mit den Gruppe B Patienten, was vermutlich mit dem höheren Anteil an reifen T-Zellen in den peripheren Stammzellen, transplantiert in der Gruppe A, im Vergleich zum Knochenmark, transplantiert in den Gruppen B und C, zusammenhängt. Die Inzidenz der chronischen GVHD insgesamt wie auch die Rate der extensiven chronischen GVHD war nicht signifikant unterschiedlich im Vergleich aller drei Patientengruppen (0,87 vs. 0,44 vs. 0,38 bzw. 0,13 vs. 0,22 vs. 0,13).

Obwohl keine signifikanten Unterschiede im kumulativen Gesamt-Überleben (OAS: 0,22 vs. 0,54 vs. 0,6) und ereignisfreiem Überleben (EFS: 0,11 vs. 0,54 vs. 0,6) für alle untersuchten Patientengruppen (A vs. B vs. C) nachgewiesen wurden, ergab sich der Eindruck eines Vorteils im EFS für die Gruppen B und C. Wahrscheinlicher als antikörperbedingte Ursachen, wie eine mögliche stärkere immunsuppressive Wirkung des chimären oder humanisierten CD25 Antikörper (Gruppe A) im Vergleich zum Mausantikörper (Gruppe B), erscheint uns die, durch die hohe Inzidenz der chronischen GVHD in der Gruppe A bedingte, intensivere und länger durchgeführte immunsuppressive Behandlung verglichen mit den anderen Patientengruppen. Auch die vergleichsweise geringere chemotherapeutische Behandlung bzw. niedrigere kumulative Chemotherapie-dosis der Gruppe A Patienten vor der Transplantation im Unterschied zu Gruppe B und C könnte für den Trend mit verantwortlich sein.

Die dargestellten Ergebnisse illustrieren eine mögliche Bedeutung der CD25 positiven (CD25+) T-Lymphozyten in der Behandlung durch allogene Stammzelltransplantation. CD25+ T-Lymphozyten spielen sowohl bei der Toleranzinduktion als auch bei der Kontrolle der Leukämie eine wesentliche Rolle. Weitere Erkenntnisse zum Verständnis der komplexen Rolle des CD25 Rezeptors auf regulatorischen T-Zellen und Effektor-T-Zellen bei der Erkennung von Allo-Antigenen und von leukämiespezifischen Antigenen sind notwendig, um die Wirkungen von CD25 Antikörpern bei Patienten nach allogener SCT besser zu verstehen und zu bewerten.