

Marion Hansberg-Otte

Dr. med.

Vergleich verschiedener Stammzell-Mobilisierungstherapien bei Patienten mit systemischer Leichtketten-Amyloidose

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. S.O. Schönland

Amyloidosen sind seltene Erkrankungen, denen pathogenetisch eine Proteinefehlfaltung und -ablagerung zugrunde liegt. Die Folge sind Funktionsstörungen der Organe bis hin zum Organversagen. Die Leichtketten (AL-) Amyloidose ist die häufigste systemische Amyloidose in industrialisierten Ländern. Ursächlich ist meist eine monoklonale Plasmazellerkrankung des Knochenmarks. Die ursächliche Therapie zielt daher auf die Eradikation des zugrunde liegenden Plasmazellklons ab. Die Hochdosischemotherapie mit Melphalan gefolgt von einer autologen Stammzelltransplantation ist ein etabliertes Verfahren für geeignete Patienten mit erhaltenen Organfunktionen. Vor dieser Therapie ist die Mobilisierung und Sammlung peripherer Blutstammzellen notwendig. Ziel der Stammzellmobilisierung bei Patienten mit AL-Amyloidose ist es, bei geringer Toxizität eine möglichst große Stammzellausbeute zu erhalten, um die hämatologische Regeneration nach der Hochdosistherapie zu gewährleisten.

Ziel dieser Arbeit war es, die Effektivität und Toxizität verschiedener Mobilisierungstherapien bei 110 konsekutiven, an einer systemischen AL-Amyloidose erkrankten Patienten aus den Jahren 1998 bis 2007, retrospektiv zu evaluieren. Erfolgreich war die Stammzellmobilisierung bei 100 Patienten.

Die Stammzellmobilisierung mit G-CSF allein war bei unseren Patienten nebenwirkungsarm, führte aber zur vergleichsweise geringsten Stammzellausbeute. Die Stammzellmobilisierung mit Chemotherapien führte zu mehr Toxizität, aber höheren Stammzellausbeuten als G-CSF allein. Die Therapie mit Ifosfamid war sehr nebenwirkungsreich; es konnte zwar die vergleichsweise höchste Stammzellausbeute erreicht werden, die aufgetretenen

Komplikationen zeigen jedoch, dass dieses Medikament nicht geeignet zur Stammzellmobilisierung bei AL-Amyloidose ist. Die Nebenwirkungen der CAD-Chemotherapie waren bei unseren Patienten akzeptabel; gleichzeitig konnte eine gute Stammzellausbeute erzielt werden. Deshalb kann CAD weiterhin für ausgewählte AL-Amyloidose-Patienten ohne schweren kardialen Befall zur Stammzellmobilisierung empfohlen werden und sollte als Standard im Vergleich zu neuen Mobilisierungstherapien heran gezogen werden.

Die höhere Stammzellausbeute bzw. transplantierte CD34+ Menge führt wiederum zu einer kürzeren Aplasie nach Hochdosistherapie und ist mit einer besseren langfristigen Stammzellfunktion (gemessen an dem Thrombozytenwert ein Jahr nach Transplantation) assoziiert.

Als weitere signifikante Einflussfaktoren auf die Stammzellausbeute stellten sich in der multivariaten Analyse die nicht-hämatologische Toxizität der Mobilisierung und die vorherige Therapie mit Melphalan heraus. Stammzelltoxische Medikamente sollten vor der Mobilisierung daher sehr zurückhaltend eingesetzt werden.

Bezüglich der hämatologischen Toxizität der Mobilisierungstherapie hatte ein durch die Amyloidose bedingter schlechter Allgemeinzustand einen signifikant negativen Einfluss.

Zusammenfassend erwies sich die Mobilisierungstherapie mit CAD bei akzeptabler Toxizität als sehr effektiv. Durch die Identifizierung bedeutender Einflussfaktoren auf die Stammzellausbeute sowie die kurz- und langfristige hämatologische Regeneration kann die Stammzellmobilisierung bei diesen fragilen Patienten optimiert und zukünftig weiter verbessert werden.