

Procalcitonin als früher Diagnostikmarker schwerwiegender Begleiterkrankungen nach der hämatopoetischen Stammzelltransplantation

Zusammenfassung des Vorhabens

Nach der hämatopoetischen Stammzelltransplantation von pädiatrischen Patienten zur Therapie maligner und nicht-maligner Erkrankungen des Knochenmarks kann es zu schwerwiegenden lebensbedrohlichen Begleiterkrankungen kommen, wie z.B. die Abstoßung des Transplantates, die akute Graft-versus-Host-Disease, die Venocclusive Disease, das Engraftment Syndrom sowie virale, bakterielle oder Pilz-Infektionen und Sepsis. Durch die besondere Konstitution des Immun- und blutbildenden Systems nach der Stammzelltransplantation ist eine frühe und spezifische Diagnostik dieser Begleiterkrankungen an Hand klinischer oder laborchemischer Parameter oft schwierig und nur unzureichend. Eine frühzeitige und adäquate Therapie dieser Komplikationen ist jedoch entscheidend für das Gesamtüberleben dieser kritisch erkrankten Patienten. Der Biomarker Procalcitonin wird eingesetzt zur Erkennung von bakteriellen Infektionen und Sepsis. Seine Rolle bei den schwerwiegenden Begleiterkrankungen nach der hämatopoetischen Stammzelltransplantation ist insbesondere für pädiatrische Patienten noch ungeklärt. Im vorliegenden Projekt soll im Rahmen einer Beobachtungsstudie an 120 pädiatrischen Patienten das Procalcitonin im Verlauf vor, während und nach einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation gemessen und dessen Rolle im Hinblick auf die Unterscheidung der o.g. schwerwiegenden Begleiterkrankungen überprüft und evaluiert werden. So könnte die Messung von Procalcitonin möglicherweise die frühe Diagnosestellung von Komplikationen nach der Stammzelltransplantation maßgeblich verbessern und eine zügige, zielgerichtete und effektive Therapie ermöglichen.

Einleitung und aktueller Stand der Forschung

Die hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSCT) ist ein kuratives Verfahren, das bei hämatologisch-onkologischen Erkrankungen wie Leukämien oder angeborenen Immundefekten angewandt wird. Hierbei wird das Knochenmark und damit auch das Immunsystem der erkrankten Patienten chemotherapeutisch zerstört und anschließend entsprechend aufbereitetes eigenes (autologe HSCT) oder fremdes (allogene HSCT) Knochenmark transplantiert. Erkrankte Zellen des Knochenmarks sollen damit entfernt und dem Patienten ein gesundes, vollständig funktionierendes Knochenmark zur Verfügung gestellt werden. Dieses invasive, riskante und für die Patienten sehr belastende Verfahren ist leider häufig die einzige Therapiemöglichkeit. Das hohe Risiko dieser Therapie ist bedingt durch schwerwiegende Begleiterkrankungen, die durch die Zerstörung des Immunsystems und des blutbildenden Systems, aber im Falle der allogenen HSCT auch durch Einbringung von fremdem Gewebe in den Organismus verursacht wurden. Am kritischsten und häufigsten sind hierbei:

Abstoßung des Transplantats:

Nicht immer akzeptiert der Körper des Patienten das neu eingebrachte Knochenmark eines anderen Spenders. Trotz der intensiven Chemotherapie ist es möglich, dass übrig gebliebene Immunzellen des Patienten das neue Knochenmark angreifen, sodass dieses erst gar nicht anwächst (Non-Engraftment) oder im späteren Verlauf zerstört wird. Dabei finden sogenannte inflammatorische, also entzündliche Prozesse statt, die für den Patienten nicht nur unangenehm sondern auch lebensbedrohlich werden können. Im Falle einer Abstoßung ist eine erneute HSCT überlebensnotwendig.

Akute Graft-versus-Host Disease (GvHD):

Bei der allogenen HSCT wird dem Patienten fremdes Knochenmark bzw. Stammzellen transfundiert. Zwar werden sowohl das Transplantat als auch der Patient entsprechend vorbereitet um diese Reaktion zu vermeiden, jedoch bleibt ein gewisses Risiko, dass die Immunzellen des Transplantates die Zellen des Patienten als fremd erkennen und versuchen diese zu zerstören. Dabei findet im Körper des Patienten eine starke Immunreaktion statt, die zu schweren Hautausschlägen, Angriff des Darmes mit schmerzhaften Durchfällen bis hin zum Angriff des Lebergewebes und anschließendem Leberversagen führen können. Die akute GvHD zählt zu den Hauptursachen für die Sterblichkeit nach der HSCT. Die GvHD wird u.a. mit Kortikosteroiden behandelt.

Venöse-okklusive Leberkrankheit/Veno-occlusive Disease (VOD):

Zur Entfernung des Knochenmarks des Patienten ist der Einsatz von aggressiven Chemotherapeutika notwendig. Diese können Zerstörungen des Endothels der kleinen Lebergefäße verursachen und bis hin zum Multi-Organversagen führen. Die Details, die bei diesem Krankheitsprozess stattfinden sind komplex und noch nicht vollständig aufgeklärt. Bis zu 30% der Patienten mit VOD versterben an deren Folgen. Die Behandlung erfolgt u.a. mit Defibrotide.

Virale, bakterielle oder Pilz-Infektionen und Sepsis:

Bei der HSCT wird das Patientenknöchenmark chemotherapeutisch entfernt. Vor, während und einige Zeit nach der HSCT, also dem Zeitpunkt an dem neues Knochenmark transplantiert wird, steht dem Patienten kein ausreichend funktionierendes Immunsystem zur Verfügung. In dieser Zeit ist der Patient also einem sehr hohen Risiko ausgesetzt, sich mit einem Virus, einem Bakterium oder einem Pilz zu infizieren. Diese Infektionen können bis hin zu einer schwer kontrollierbaren Sepsis führen. Insbesondere invasive Pilzinfektionen sind sehr schwer zu behandeln und bergen

ein hohes Sterblichkeitsrisiko. Üblicherweise erhalten die Patienten bereits präventiv eine Pilz-Prophylaxe und ggf. eine antibiotische und antivirale Prophylaxe.

Engraftment Syndrom (ES):

Das ES ist ein inflammatorischer Prozess, der während der Neubildung der Neutrophilen im Blut insbesondere nach der autologen HSCT stattfindet. Durch diese Immunreaktion wird lokal aber auch systemisch Gewebe zerstört. Die Patienten leiden dabei an Fieber, Hautausschlägen und Lungen-Ödem bis hin zu Thromboembolie, Lungen-Blutungen und Organversagen. Die Ursachen sowie Risiko-Faktoren für die Entstehung eines ES sind bislang ungeklärt. Die Behandlung erfolgt u.a. mit Kortikosteroiden.

Oft machen sich diese schwerwiegenden Komplikationen als erstes durch unspezifische klinische Symptome bemerkbar, wie z.B. Fieber oder Bauchschmerzen. Bereits zu diesem Zeitpunkt können die jeweiligen inflammatorischen Prozesse im Körper des Patienten weit fortgeschritten sein, sodass diese innerhalb kürzester Zeit unkontrollierbar und lebensbedrohlich werden können. Eine frühzeitige Diagnosestellung und unmittelbare adäquate Therapie der jeweiligen Erkrankung sind daher von entscheidender Signifikanz für den Krankheitsverlauf und das Überleben des Patienten. Bislang stehen dem behandelnden Arzt verschiedene Blutparameter, wie z.B. die Leukozyten, C-reaktives Protein (CRP), D-Dimere, Cytokine oder aber auch der Nachweis von infektiösen Erregern zur Verfügung, jedoch sind diese Parameter unzureichend, um die o.g. Begleiterkrankungen eindeutig zu identifizieren bzw. nimmt die Diagnostik lange Zeit in Anspruch (z.B. Nachweis von Bakterien). Zusätzlich erschwert die besondere Konstitution von Immunsystem und blutbildendem System die Messung und Interpretation der entsprechenden Blutparameter.

Procalcitonin ist ein physiologisch inaktives Präkursor-Molekül des Hormons Calcitonin und wird von den Zellen der Schilddrüse, aber auch von neuroendokrinen

Gewebe der Lunge und des Gastrointestinaltraktes gebildet. Es wird neben dem CRP als Biomarker für Infektionen verwendet. Im Gegensatz zum CRP wird Procalcitonin bei Vorliegen einer bakteriellen aber nicht viralen Infektion vermehrt in das periphere Blut ausgeschüttet und daher als Erkennungsmarker für septische Verläufe oder bei Pneumonien verwendet. Ebenfalls konnte eine Rolle des Procalcitonin im Zusammenhang bei Myokardinfarkt gezeigt werden.

Studien an erwachsenen Patienten nach einer HSCT konnten zeigen, dass die Verlaufsbeobachtung von Procalcitonin und CRP eine frühzeitige Unterscheidung zwischen Patienten mit Infektion oder GvHD erleichtern können. Jedoch ist die Studienlage zu Procalcitonin für Patienten nach HSCT oder während ausgeprägter Neutropenie-Phasen bislang unzureichend. Insbesondere gilt dies für pädiatrische Patienten, auch in der Gesamtschau der infektiösen Erkrankungen im Vergleich zu VOD, GvHD, ES oder Transplantat-Abstoßung.

Ziele des geplanten Vorhabens

Im vorliegenden Projekt soll Procalcitonin im Blut von pädiatrischen Patienten vor, während und nach einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation im Verlauf gemessen werden. Weiterhin soll seine Rolle bei den schwerwiegenden Begleiterkrankungen Transplantatabstoßung, Graft-versus-Host Disease, Venocclusive Disease, Engraftment Syndrom sowie bakterielle, virale oder Pilzinfektionen und Sepsis erkannt und evaluiert werden. Ziel ist es, herauszufinden, ob Procalcitonin als nützlicher Biomarker zur frühzeitigen Unterscheidung dieser schwerwiegenden Komplikationen dient und damit eine schnelle und adäquate Therapie begünstigt.

Dr. med. Dipl. Psych. Michaela Döring

Dr. von Haunersches Kinderspital
Pädiatrische Hämatologie, Onkologie
und Stammzelltransplantation

Liebe Spenderinnen und Spender,

die **Mehr LEBEN für krebskranke Kinder – Bettina-Bräu-Stiftung**

wird die Forschungsthemen von Frau Dr. med. Dipl. Psych. Michaela Döring unterstützen!
Wir wären sehr dankbar, wenn Sie sich gemeinsam mit uns engagieren würden,
um den an Krebs erkrankten Kindern zu helfen.

Spendenkonto
Stadtsparkasse München
IBAN: DE73 7015 0000 0907 2190 00
BIC: SSKMDEMXXX

Kontakt: Horst E. Wendling
E-Mail: horst.wendling@bettina-braeu-stiftung.de • Internet: www.bettina-braeu-stiftung.de