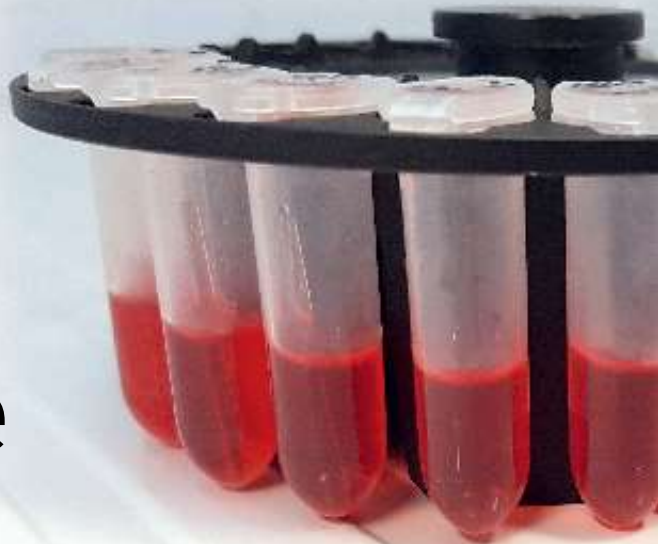


Plasma und Immuntherapie



Plasmapräparate und immuntherapeutische Konzepte stellen bei einer Vielzahl von Erkrankungen einen wichtigen Bestandteil der Behandlungsstrategie dar. Im Rahmen der Wiener Bluttage diskutierten Experten unterschiedliche Anwendungsgebiete, aktuelle Daten und zukünftige Therapien.

Von Katharina Miedzinska, MSc

Mehr als 50 Jahre ist es her, dass in Wien die erste Plasmapherese Europas durchgeführt wurde (1964). Am 4. Juli 1975 und damit ein Jahrzehnt später trat das erste österreichische Plasmapheresegesetz in Kraft. Seit damals hat sich vieles getan, wobei Österreich seine Vorreiterposition auf dem Gebiet der Plasmapherese kontinuierlich ausbauen konnte, sodass man heute im Segment der Plasmaprodukte sowohl quantitativ als auch in Hinblick auf die Qualität zu den Big Playern zählt. „Im Gegensatz zu vielen Ländern können wir uns in Österreich selbst mit Plasmapräparaten versorgen, was keine Selbstverständlichkeit ist“, sagt OA Dr. Peter Perger, Abteilung für Anästhesie und Intensivmedizin im Krankenhaus Hietzing, Wien, und ergänzt: „Jährlich werden in Österreich über vier Millionen Liter Plasma verarbeitet. Mit einer Menge von 67 Liter Blutplasmaspender pro 1.000 Einwohner ist Österreich noch vor den USA das Land mit der höchsten Spenderrate weltweit.“

Qualitätssicherung

Zwischen Plasmaspender und Produktherstellung vergehen sieben bis neun Monate, wobei infolge der einzelnen Bearbeitungs- und Inaktivierungsschritte bis zu 60 Prozent des Ausgangsmaterials verloren gehen können. Die Einhaltung aller gesetzlichen Grundlagen wird von der Österreichischen Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit (AGES) intensiv überwacht – mit Erfolg: Seit den 1990er Jahren wurde keine Infektion gemeldet, die auf ein Plasmapro-

dukt zurückgeführt werden kann. Perger: „Für die Herstellung von Plasmapräparaten werden ausschließlich Plasmapools verwendet, bei welchen die Testung mit entsprechenden Methoden auf unterschiedliche virale Marker zu einem entsprechenden Ergebnis geführt hat, wobei die Testung sowohl von einem behördlich überwachten Arzneimittelkontrolllabor als auch durch den Hersteller erfolgt.“ Strenge Dokumentationsauflagen, regelmäßige behördliche Inspektionen, externe Chargenprüfungen und nicht zuletzt das sogenannte „Look Back System“, welches die Rückverfolgbarkeit jeder einzelnen Spende auf den Plasmapool und umgekehrt sicherstellt, sind wichtige Teile des Qualitätssicherungsprozesses, erläutert Perger, „und tragen dazu bei, dass sich Patienten und Ärzte darauf verlassen können, dass das Plasmapräparat den höchsten Sicherheits- und Qualitätsstandards entspricht.“

Blut- vs. Plasmaspender

In Hinblick auf die Qualitätssicherung wird auch bei Spendern auf eine sorgfältige Auswahl geachtet. Zu den einzuhaltenden Kriterien bei der Auswahl von Plasmaspendern, die einer EU-weiten gesetzlichen Regelung unterliegen und den Schutz von Spender und Empfänger gewährleisten sollten, zählen u.a. zwei zeitlich getrennte medizinische Untersuchungen sowie ebenso zweimalig negative Labortests für HIV, HAV, HBV, HCV und das Parvo-B19-Virus. Nach einer sechsmo-natigen Spendenpause verliert der Spender seinen Status als „Qualified

Donor“ und muss die benötigten Untersuchungen nochmals wiederholen. „Derartige Kriterien unterscheiden die Plasma- von der Blutspende“, betont Perger. In Österreich sind Plasmaspenden 50-mal (max. zweimal innerhalb von sieben und dreimal innerhalb von 14 Tagen), Vollblutspenden maximal vier- (Frauen) bzw. sechsmal (Männer, Spenderintervall >8 Wochen) pro Jahr zulässig. Bei einer Vollblutspende werden 500ml Blut entnommen, bei einer Apherese spende wird das Plasma durch eine bereits während der Spende erfolgende Auftrennung gesammelt, um den Erythrozytenverlust gering zu halten. Perger: „Bei einem gesunden Erwachsenen sind nach einem kompletten Plasmaaustausch viele Substanzen, darunter Leberenzyme, Bilirubin und Thrombozyten, nach 48 Stunden wieder vollständig ersetzt.“

Über 100 verschiedene Produkte, werden derzeit aus humanem Ausgangsmaterial (menschlichem Plasma) hergestellt, darunter Gerinnungsfaktoren, Fibrinkleber, Inhibitoren, Humanalbumin, polyvalente Immunglobuline, Hyperimmunglobuline und S/D-Plasma. Das Anwendungsgebiet von Plasmaproteintherapien umfasst u.a. den Einsatz von Albumin bei Verbrennungen, Leberinsuffizienz, Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) und Organtransplantationen, die Behandlung primärer oder sekundärer Immundefizienz, chronisch lymphatische Leukämie (CLL) und diverser Autoimmunerkrankungen mit Immunglobulinen sowie die Therapie mit Gerinnungsfaktoren, etwa bei ATIII-Mangel und schwerer Hämophilie. Von dieser waren 2016 in Österreich 607 (Hämophilie A) und 115 (Hämophilie B) Patienten betroffen¹. Rund 70 Prozent aller Patienten



mit Hämophilie müssen den fehlenden Faktor vorbeugend regelmäßig spritzen, jene, die nicht auf eine prophylaktische Substitution angewiesen sind, müssen ein Präparat für Notfälle mit sich führen. Allein zur Versorgung eines Patienten mit Hämophilie werden jährlich ca. 1.200 Plasmaspenden benötigt. „Zahlen wie diese verdeutlichen die Wichtigkeit der Plasmaspende und ausreichenden Plasmaversorgung, um bei weltweit steigender Nachfrage wirksame Therapieangebote für Patienten, die aufgrund ihrer Erkrankung auf eine Plasmaproteintherapie angewiesen sind, sicherzustellen“, so Perger.

Onkologische Neoplasien

Immuntherapeutische Therapien waren auch Thema eines Vortrags von Dr. Alexander Kavina, 5. Medizinische Abteilung mit Onkologie, Krankenhaus Hietzing, Wien. Immuntherapien, welche definiert sind als Behandlungsformen, bei welchen das Immunsystem beeinflusst wird und modulierende oder substituierende Substanzen zur Anwendung kommen, haben mit der Zytokintherapie bereits vor vielen Jahren Einzug in die Therapiealgorithmen onkologischer Neoplasien gefunden. „Mit der Einführung von monoklonalen Antikörpern (mAb) konnte die Prognose von Patienten mit hämatologischen und onkologischen Erkrankungen weiter substanzial verbessert werden“, unterstreicht Kavina. Er weist auf den biotechnologisch hergestellten chimären mAb Rituximab, einen der ersten Wirkstoffe der „targeted therapies“, der sich gegen das Oberflächenantigen „Cluster of Differentiation“ (CD) 20 richtet und mittels komplementärabhängiger Zelllyse, antikörperabhängiger Zytotoxizität

und Induktion von Apoptose eine selektive Eliminierung maligner Zellen ermöglicht. Obinutuzumab, einer der neuen CD20-Antikörper, wurde im Unterschied zu Rituximab durch eine spezifisch modifizierte Glykosylierung optimiert, wodurch die zellulär vermittelte Toxizität verstärkt wird. Sicherheit und Wirksamkeit von Obinutuzumab wurden in mehreren Studien bestätigt. Ein Update der Überlebensanalyse der CLL-11-Studie, einer randomisierten Phase-III-Studie mit 781 behandlungsnaiven CLL-Patienten, in deren Rahmen Obinutuzumab + Chlorambucil (G-Clb) und Rituximab + Chlorambucil (R-Clb) verglichen wurden, zeigt für beide Chemotherapien gute Gesamtsprechraten (G-Clb 78%, R-Clb 65%). Allerdings war G-Clb der Kombination aus Rituximab und Chlorambucil hinsichtlich der Rate an kompletten Remissionen (CR) und dem progressionsfreien Überleben (PFS) deutlich überlegen (CRR: 21% vs. 7%; PFS: 29,2

Monate vs. 15,4 Monate)². „Die Behandlungsindikation von CD20-Antikörpern erstreckt sich mittlerweile auf verschiedene Erkrankungen, darunter CLL, indolente und hochmaligne Lymphome und rheumatoide Arthritis, was deren Effizienz reflektiert. Mit Substanzen wie Rituximab, Obinutuzumab sowie neuen Wirkstoffen wie PI3Kdelta- und BTK-Inhibitoren kann das Überleben von Patienten mit hämatologischen Erkrankungen deutlich verbessert werden, was sich auch in der steigenden Krebsprävalenz abbildet“, so Kavina.

Neue Dimensionen in der Krebstherapie

Mit immuntherapeutisch wirksamen Substanzen lässt sich bei einer Reihe von Krebserkrankungen eine Verbesserung der klinischen Ergebnisse erreichen, wobei mit Checkpoint-Inhibitoren besonders vielversprechende Daten hinsichtlich der Therapie von unterschiedlichen Tumorentitäten vorliegen. „Es handelt sich um Antikörper, die gezielt gegen die Fähigkeit des Tumors gerichtet sind, das Immunsystem in seiner Funktion zu unterdrücken, wodurch dieser unkontrolliert wachsen kann. Checkpoint-

Inhibitoren reaktivieren eindrucksvoll die gebremste Immunantwort. Mittels Mobilisierung und Stärkung des Immunsystems soll der Zustand der Elimination (Tumor-Überwachung) wieder hergestellt werden. Durch die Aktivierung von T-Zellen kann das Immunsystem wieder selbst aktiv gegen Tumorzellen vorgehen“, erklärt Kavina und präsentiert die Daten der Phase-I-Studie CA209-003³, bei welcher unter einem Checkpoint-Inhibitor, dem PD1-Inhibitor Nivolumab (Programmed Death 1 Rezeptor), das Überleben von Patienten mit metastasiertem Melanom erstmals signifikant verbessert werden konnte. Die hohe klinische Wertigkeit des neuen immuntherapeutischen Therapieansatzes geht auch aus den Ergebnissen der Phase-III-Studie Keynote-024 hervor, in deren Rahmen Sicherheit und Wirksamkeit des humanisierten PD(Programmed Death)-1-Antikörpers Pembrolizumab bei Patienten mit fortgeschrittenem, nicht-kleinzelli-

Zur Versorgung eines Patienten mit Hämophilie werden jährlich rund 1.200 Plasmaspenden benötigt.

gem Bronchialkarzinom im Vergleich zur platinbasierten Chemotherapie überprüft wurden⁴. Nach sechs Monaten waren unter Pembrolizumab signifikant mehr Patienten am Leben (80,2% vs. 72,4%). Weiters blieben Patienten unter dem PD-1-Antikörper signifikant länger progressionsfrei (10,3 vs. 6,0 Monate). Auch die Ansprechraten waren unter Pembrolizumab höher (44,8% vs. 27,8%), weswegen das externe Data Monitoring Committee (DMC) die Empfehlung aussprach, die Studie frühzeitig zu beenden, um Patienten unter Chemotherapie die Therapie mit dem PD-1-Antikörper nicht vorzuenthalten. Kavina: „Die Immuntherapie zeigt nicht nur beim Melanom und Bronchialkarzinom beeindruckende Erfolge. Auch bei metastasierten Kopfhals-Tumoren ist sie in der Zweitlinie anderen Therapien überlegen. Die Zulassung der Checkpoint-Inhibitoren in dieser Indikation sowie beim fortgeschrittenen Blasenkarzinom wird noch für 2017 erwartet. Die Erforschung neuer Checkpoint-Inhibitoren wird intensiv vorangetrieben, in naher Zukunft wird es keine Tumorentität geben, an welcher das immuntherapeutische Konzept nicht erprobt wird.“

¹Österreichisches Hämophilie-Register 01/2016

²Goede et al., *Blood* 2015;126:1733

³Hodi et al., *J Clin Oncol* 2014;32:5s (suppl; abstr 9002)

⁴Reck et al., *N Engl J Med* 2016;375:1823-1833

Vorträge im Rahmen der „Wiener Bluttage 2017“, Wien, 20.4.17