

Frisches Blut

Die altehrwürdige Hämatologie sorgt für Schlagzeilen, und EPO ist dabei nur eines von vielen Reizworten. Es steht für ein berühmtes gentechnologisch hergestelltes Medikament und zugleich für fragwürdige Innovationen im Leistungssport.

EPO – drei Buchstaben, die zum Thema für Stammtischdiskussionen wurden, auch wenn Sportfans kaum wissen, welche Komplexität sich dahinter verbirgt. Die Abkürzung steht für Erythropoetin (historisch auch Hämatopoetin genannt), ein Glykoprotein-Hormon, bestehend aus 165 Aminosäuren und 40% Zuckeranteil.

Als spezifischer Wachstumsfaktor stimuliert es die Bildung roter Blutkörperchen im Knochenmark und gehört zu einer Familie so genannter Zytokine, die auch die Interleukine 2–7 oder die „Colony Stimulating Factors“ umfasst. Sie alle spielen eine Rolle in der Bildung und Reifung von Blutzellen – einer gewaltigen Aufgabe, wenn man bedenkt, dass pro Tag 200 Milliarden rote Blutkörperchen produziert werden.

Der Wirkungsmechanismus von EPO ist kompliziert: Es bindet an Rezeptoren im Knochenmark und aktiviert so eine Signalkaskade, an der insgesamt fast 100 verschiedene Proteine beteiligt sind, darunter auch solche, die mit Zellwachstum und -differenzierung im Zusammenhang stehen (JAK, STAT). Sie spielen auch beim malignen Tumorwachstum eine Rolle, was nach Sinclair (Cancer 2007) erklärt, warum EPO bei Tumoranämie manchmal das Leben verkürzt statt es zu verlängern.

Den Hauptanteil von EPO bildet mit über 80% die Niere, gefolgt von der Leber und einer Reihe weiterer Organe wie Gehirn, Gebärmutter, Hoden und Milz. Entdeckt wurde das Hormon 1953 von Allan Erslev, 1957 identifizierte Eugene Goldwasser die Niere als Bildungsort und isolierte das Hormon 1977 aus dem Urin. 1983 gelang Fu-Kuen Lin, einem Mitarbeiter des damals kleinen Startup-Unternehmens Amgen in Kalifornien, die Identifizierung des menschlichen EPO-Gens, und 1984 berichtete Sylvia Lee-Huang vom New York University Medical Center erstmals von einer erfolgreichen Klonierung und Expression in *Escherichia coli*.

Mithilfe der Gentechnik gelang Amgen 1985 erstmals die Herstellung von rekombinantem Human-EPO (rhEPO), 1987 erfolgte die Zulassung zur Bekämpfung

von schwerer Blutarmut (Anämie) bei Dialyse- und Krebspatienten. Mit rund 10 Milliarden Euro Jahresumsatz ist EPO nicht nur das erste, sondern auch das wirtschaftlich erfolgreichste biotechnologisch hergestellte Medikament der Welt.

Allerdings ist die Geschichte um EPO und das große Geld damit leider nicht zu Ende. Vor allem im Ausdauersport ist es eines der beliebtesten Dopingmittel, weil es die Erythropoese über das natürliche Maß hinaus steigern und damit die Sauerstoffversorgung im ermüdeten Muskel verbessern kann. Natürlicherweise erreicht der Sportler diese Steigerung mit Ausdauertraining, möglichst in der dünnen Luft des Hochgebirges, aber es geht auch ohne Fleiß und Schweiß durch Zufuhr von Blutkonserven – so genanntes Blutdoping – oder eben mit künstlicher Stimulation der endogenen Blutbildung.

Schnelle Dopingkontrollen vor Ort werden immer wichtiger. Eigens für diesen Zweck wurde ein robustes Blutbildgerät mit einem Transportkoffer ausgerüstet. Es misst 36 Parameter und legt dabei besonderen Wert auf Anzahl, Reifegrad und Aussehen der roten Blutkörperchen. Immer mehr Verbände wie der Internationale Radsport-Verband und das IOC haben das Verfahren bereits erfolgreich eingesetzt, z.B. bei der Tour de France, dem Giro d'Italia oder den Olympischen Spielen in Athen und Turin.

aufzeigen, wird EPO seit den 1990er Jahren im großen Stil eingesetzt und war anfangs nur schwer nachzuweisen.

Mit dem Fortschritt der Bestimmungsmethodik wurden auch die Tricks der Sportler und ihrer Betreuer immer raffinierter, den Nachweis zu verhindern. Selbst gentechnologische Manipulationen können nicht mehr ausgeschlossen werden. Seit 2001 ermöglicht ein patentiertes Verfahren den Gentransfer mit einem viralen Vektor. Das Präparat ist als intramuskuläre Injektionslösung unter dem Namen Repoxygen für Patienten mit chronischer Anämie im Handel, doch das Prinzip ist ebenso gut zur Leistungssteigerung einsetzbar. So könnte der Sportler sich jeder Dopingkontrolle stellen, denn es wäre nur körpereigenes EPO nachweisbar. Im Rahmen des Verfahrens gegen den Leichtathletiktrainer Thomas Springstein wegen des Verdachts auf Gendoping im Januar



Sysmex XT-2000, Quelle: www.sysmex.de

Da der Missbrauch von EPO unerwünschte Nebenwirkungen wie Bluthochdruck und Thrombosen nach sich zieht, ist der Nachweis nicht nur aus sportpolitischen, sondern auch aus medizinischen Gründen erforderlich. Die wichtigste Prüfmethode für rekombinantes humanes Erythropoetin ist die labortechnisch aufwändige isoelektrische Fokussierung in Urinproben. Indirekte Verfahren, die die Effekte auf das Blutbild messen, sind einfacher durchzuführen und werden bei Sportveranstaltungen sogar am Straßenrand durchgeführt. Findet man bei überhöhtem Hämoglobingehalt zu viele junge Blutkörperchen (Retikulozyten) vor, so besteht ein Verdacht auf EPO-Doping, sind es dagegen zu wenige, so könnte es sich um einen Fall von Blutdoping handeln. Wie die aktuellen Enthüllungen im Profiradsport

2006 teilte der Hersteller Oxford BioMedica mit, dass die Produktion des Wirkstoffs bis auf weiteres eingestellt sei.

Ohnehin hätte aber auch hier die moderne Labordiagnostik bereits Gegenmittel bereit: Während das natürliche EPO-Gen durch eine Abfolge aktiver und inaktiver Sequenzen (sog. Exons und Introns) gekennzeichnet ist, besteht das künstliche Gen – zumindest bisher – nur aus Exons. Mit Gensequenzierung oder Genotypisierung ist deshalb auch diesem Trick beizukommen. Der Wettlauf zwischen Wissenschaft und Betrug geht somit wohl in die nächste Runde.

Priv.-Doz. Dr. Hannsjörg Baum
Institut für Laboratoriumsmedizin
Kliniken Ludwigsburg-Bietigheim
hannsjorg.baum@kliniken-lb.de

Streit um Stammzellen

Die Transplantation von Knochenmarks-Stammzellen gilt bei Leukämie nicht nur als teures, sondern auch als wertvolles therapeutisches Verfahren. Genau letzteres bezweifelt das von der Bundesregierung eingesetzte Institut zur Prüfung von Qualität und Wirtschaftlichkeit, und die Hämatologen laufen gegen das Gutachten Sturm.

Um die Fremdsponder-Transplantation bei akuten Leukämien des Erwachsenen ist ein heftiger Streit entbrannt: Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) legte am 30. März dieses Jahres einen Bericht vor, wonach das Verfahren bei der akuten lymphatischen und myeloischen Leukämie ALL und AML nur in „angemessenen“ klinischen Studien angewandt werden soll, weil der Nutzen gegenüber einer Che-

motherapie bei seltenen Krankheiten wie der AML mit ihren zahlreichen Subgruppen wegen geringer Fallzahlen unmöglich. Die Hämatologen halten eine klassische Randomisierung, bei der jeder Patient zufallsmäßig entweder der Chemotherapie oder der Fremdsponder-Transplantation unterzogen würde, sogar für unethisch. So wisse man aus indirekten Vergleichen, dass bei einer bestimmten Form der ALL (mit Philadelphia-Chromosom) das langfristige Überleben nach einer Chemotherapie bei lediglich 5-10%, nach einer Fremdsponder-Stammzelltransplantation jedoch bei 30-40% liegt.

Es geht bei diesem Streit nicht ganz unerwartet um viel Geld, denn die Knochenmarkstransplantation gehört zu den teuersten Therapien überhaupt. Für den Patienten fallen in der DRG-Fallgruppe A04 Vergütungen zwischen 50.000 und 100.000 Euro an, dazu kommen noch 5.000 bis 10.000 Euro für die Entnahme beim Spender. Die Hämatologen vermuten deshalb nicht nur medizinische Gründe hinter dem ablehnenden Votum des Instituts, das vom Bundesgesundheitsministerium eingesetzt wurde, um gerade den Nutzen solcher teurer Therapien zu prüfen.

Pikanterweise sei der Abschlussbericht des IQWiG am 31. März dieses Jahres vorgelegt worden – genau einen Tag, bevor neue Richtlinien in Kraft traten, wonach das Institut bei seinen Bewertungen internationale Standards berücksichtigen und Betroffene beteiligen muss. Offenbar, so die DGHO, wollte man diese neuen Regelungen bewusst umgehen. Einer der externen Sachverständigen des IQWiG, Prof. Andreas Engert von der Universität Köln, der an der Erstellung des Berichts beteiligt war, gab bei der Anhörung auch zu Protokoll, dass das Fazit des ersten Vorberichts vom IQWiG ohne Rücksprache mit den Sachverständigen erstellt worden sei und dass er den Zusatz, wonach die Stammzelltransplantation nur im Rahmen klinischer Studien gerechtfertigt sei, persönlich ablehne.

Aus Sicht des IQWiG ist die Datenlage unbefriedigend. Die Stammzelltransplantation sei riskant: Zur Vorbereitung würden beim Kranken auch gesunde Zellen des Knochenmarks abgetötet und nach der Übertragung der fremden Zellen richte sich das Immunsystem des Spenders zum Teil massiv gegen den Empfänger. Wissenschaftlich vergleichsweise gut untersucht

sei nur die Transplantation des Knochenmarks von Familienmitgliedern, die jedoch aufgrund von HLA-Inkompatibilität häufig nicht in Frage komme. „Das IQWiG fordert nicht das Ende der Therapie, wohl aber kontrollierte Studien, die in der Lage sind, die Überlegenheit der riskanten und teuren Transplantationsbehandlung gegenüber der Chemotherapie zuverlässig zu belegen“, so Stefan Lange, der für den Vorbericht verantwortliche stellvertretende Leiter des Instituts.

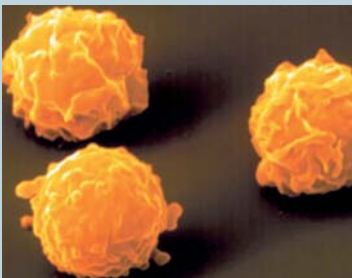
Die Hämatonkologen plädieren als Ausweg aus dem Dilemma für die Methode der „genetischen Randomisierung“, die sich in der vorliegenden Situation problemlos anwenden ließe: Man setzt Patienten, die aufgrund ihrer Erkrankung für eine Transplantation in Frage kommen, auf die Transplantationsliste und sucht zunächst in der Familie nach einem passenden Spender. Findet sich hier niemand, wird die Suche in den allgemeinen Registern wie der Deutschen Knochenmarkspender-Datei fortgesetzt. Auch hier findet man nicht für jeden Patienten einen passenden Spender, so dass sich zwei durchaus zufällig verteilte Gruppen bilden, von denen die einen mit Transplantation, die anderen (notgedrungen) mit Chemotherapie behandelt werden.

Prof. M. Hallek, Direktor der Klinik I für Innere Medizin der Universität Köln und Sprecher des Kompetenznetzwerks Maligne Lymphome, hält die Einstellung des IQWiG zwar für übertrieben; dennoch ist er der Meinung, man könne bei entsprechender Formulierung der Einschlusskriterien einen großen Teil der betroffenen Patienten in Studien behandeln, um so auch die bisher fehlenden und dringend benötigten Daten generieren zu können.

Dass solche Studien möglich sind, zeigte eine US-amerikanisch-britische Arbeitsgruppe beim Jahreskongress der American Society of Hematology (ASH) vergangenen Dezember: Bei fast 2.000 Patienten mit ALL ergab die genetische Randomisierung eine signifikant höhere 5-Jahresüberlebensrate für die Transplantation im Vergleich zu einer Weiterführung der Chemotherapie mit Konsolidierung und Erhaltung.

Fazit: Das IQWiG hat zwar den Finger bezüglich der Studienlage auf einen wunden Punkt gelegt, ist aber mit seinen extrem restriktiven Empfehlungen offenbar über das Ziel hinausgeschossen.

ig



Stammzellen aus dem Knochenmark.
Quelle: www.musee-suisse.ch

motherapie nicht nachgewiesen sei. Die ärztlichen Fachgesellschaften, allen voran die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO), brachten in einer Anhörung des IQWiG massive Kritik an dieser Bewertung vor, was zwar zu einer Überarbeitung des Berichts, nicht aber zu einer wesentlichen Änderung der Schlussfolgerungen geführt hat.

Zwei Hauptkritikpunkte an dem Bericht sind: Das IQWiG habe zum einen ALL und vor allem AML pauschal als jeweils eine Krankheit betrachtet, ohne auf das ganz unterschiedliche Ansprechen zyto-genetisch unterscheidbarer Subgruppen auf eine Therapie einzugehen. Von den rund 5000 einschlägigen Fachpublikationen sei kaum eine berücksichtigt worden. Zum anderen seien vergleichende Studien zwischen Chemotherapie und Fremdsponder-Transplan-