



Wolfgang Korte¹

Rolle der Hämatologie – Gewicht der Forschung

Die Entwicklung der Hämatologie in den letzten Jahrzehnten ist eine eigentliche «success story». Grundlage dazu war die Forschung innerhalb des Fachgebietes, die per se faszinierend ist: So wusste schon Faust, dass Blut «ein ganz besonderer Saft» ist.

Ein Blick zurück

Die Geschichte der Forschung in der Hämatologie reicht weit zurück. Die ersten hämatologischen Forschungsergebnisse wurden zu einem Zeitpunkt generiert, in dem das Fachgebiet als solches noch nicht definiert war. Daher ist es auch schwierig, den Zeitpunkt festzulegen, in dem «hämatologische» Forschung beginnt. Möglicherweise könnte man die Arbeiten von Leeuwenhoeck und seiner Zeitgenossen zur Mikroskopie im 17. Jahrhundert als einen ersten Kristallisationspunkt hämatologischer Forschung interpretieren. Die folgenden Jahrzehnte und Jahrhunderte waren durch kontinuierliche Verbesserungen der Untersuchungsmethoden und des Verständ-

Quantensprung in der Hämatologie

Im Verständnis der Pathophysiologie maligner Erkrankungen entsprang ein Quantensprung ebenfalls der Hämatologie: Die Aufklärung der genetischen Veränderung, die mit der Entwicklung einer chronischen myeloischen Leukämie vergesellschaftet ist. Die Entdeckung, dass die Translokation t(9;22) den kausalen Event für die Entwicklung einer CML darstellt, öffnete nach 1960 das Feld für die molekulargenetische Hämatologie und, notabene, auch für verwandte Fächer wie die Onkologie. Denn es war der erste Nachweis einer erworbenen, spezifischen genetischen Veränderung, die zu einer malignen Erkrankung führt. Danach war der Verlauf rasant, sei es im Zuge des theoretischen Wissens, sei es im pathophysiologischen Verständnis oder auch in der technischen Entwicklung. Die Entwicklung der quantitativen PCR zur Beurteilung des Therapieerfolgs bei malignen hämatologischen Erkrankungen ist ein solches Beispiel. Diese Anteile sind eng verzahnt und de facto nicht trennbar. Da in der Vergangenheit der Anreiz zur Forschung häufig von klinischen Beobachtungen ausging, entwickelte sich in der Hämatologie wie in kaum einem anderen Gebiet das klinische Know-how daher parallel zur Forschung – und vice versa.

Rasanter Fortschritt

Hatte man in dieser Zeit das Glück, seine hämatologische Ausbildung an Orten mit hoher Innovation zu erhalten, ist es eindrücklich, retrospektiv wahrzunehmen, wie rasant die Entwicklung vorangeschritten ist. Vor allem nachdem sich auch die transla-

tionale Forschung konkreter klinischer Probleme angenommen hat. Gutes Beispiel hierfür ist die konsequente Entwicklung zunehmend effizienterer Behandlungsprotokolle bei der Behandlung kindlicher Leukämien. So hat diese Entwicklung dazu geführt, dass sich die langfristige Überlebensrate bei der Behandlung der kindlichen ALL von 1962 bis 2007 von etwa 11% auf rund 91% verbessert hat. Diese dramatische Verbesserung war nicht nur aufgrund neuer Erkenntnisse möglich, die, nach Fragestellung durch die Klinik, in der Grundlagenforschung gewonnen worden sind; sondern auch aufgrund der Tatsache, dass die entsprechenden klinischen Behandlungsstudien sehr konsequent – fast schon «stur» – im Rahmen von multinationalen Studienkonsortien durchgeführt worden sind. Dieses konsequente, strukturierte Vorgehen erlaubte es, die so erarbeiteten Resultate auch im zeitlichen Ablauf miteinander zu vergleichen, was die Entwicklung optimierter Therapiemodalitäten über die Zeit extrem erleichterte.

Nutzbringende Verzahnung von Grundlagen- und translationaler Forschung

Die Entwicklung von «rescue»-Therapien war die nächste grosse Entwicklung, die den Nutzen belegte, dass eine enge Verzahnung von Grundlagen- und translationaler Forschung in der Hämatologie zu grossen Fortschritten führt: Das Konzept der Knochenmarktransplantation bei Patienten mit akuten Leukämien resultierte nicht nur in einem – im Vergleich zu früheren Resultaten – bemerkenswert hohen Anteil von geheilten Pati-

Die Entdeckung, dass die Translokation t(9;22) kausaler Event für die Entwicklung einer CML darstellt, öffnete nach 1960 das Feld für die molekulargenetische Hämatologie und für verwandte Fächer wie die Onkologie.

nisses der untersuchten Physiologien und Pathophysiologien sowie das «Herausschälen» des Fachgebietes Hämatologie gekennzeichnet. Dieses kontinuierliche Wachsen stellt nach wie vor die Basis und die Stützen des heutigen Fachgebietes «Hämatologie» dar.

¹ Prof. Dr. med. Wolfgang Korte, Chefarzt und CEO Zentrum für Labormedizin, St. Gallen



enten, sondern hat schliesslich auch die Grundlage für praktisch alle zellulären immunmodulatorischen Therapien gelegt, deren letzte Entwicklung die kürzliche Einführung der CAR-T-Zell-Therapie darstellt.

Erfolge mit hohem Patientennutzen

Auch andere richtungsweisende Therapieoptionen haben in der Hämatologie ihre Premiere erlebt. Ausgehend vom Wissen um die Genese der chronischen myeloischen Leukämie wurde hier die erste zielgerichtete, «präzise» Therapie durch die Bereitstellung eines spezifischen Inhibitors (hier Tyrosinkinaseinhibitor) entwickelt. Dies verwandelte die chronische myeloische Leukämie von einer Erkrankung mit früher letztlich meist geringen Überlebenschancen (ausser bei günstigem Verlauf nach allogener Knochenmarktransplantation) in eine de facto chronische, aber meist sehr gut kontrollierbare Erkrankung. Die weitere angewandte, klinische Forschung zeigte dann sogar, dass es, entgegen früheren Erfahrungen, einen relevanten Anteil von Patienten gibt, bei denen nach entsprechend langer Vorbehandlung bei nicht mehr nachweisbaren CML-Zellen die spezifische Inhibition der Tyrosinkinase wieder gestoppt werden kann, ohne dass es zu einem Rezidiv kommen muss. Das heisst also, dass bei diesen Patienten keine Erhaltungstherapie notwendig ist. All diese Entwick-

lungen (von der initialen Erforschung der Pathophysiologie bis zur Machbarkeit der kontrollierten Beendigung einer wirksamen Therapie) konnten aufgrund der engen Verzahnung von Grundlagenforschung, translationaler Forschung, klinischer Forschung und Unterstützung durch die betroffenen Patienten innerhalb von gut 50 Jahren realisiert werden.

Auch weiterhin viel zu erwarten

Die letzten Jahre zeigten auch im Bereich der Blutgerinnung und hämostaseologischer Erkrankungen, dass eine enge Beziehung zwischen konsistenter, geduldiger Grundlagenforschung und klinischer Forschung sowie relevanten Fortschritten im klinischen Alltag besteht. So erlaubten die über Jahrzehnte erforschten genetischen Grundlagen der Hämophilien zunächst bei In-vitro-Versuchen, später im Rahmen von Tierversuchen den Schluss, dass eine Gentherapie der Hämophilie möglich sein muss. Andererseits zeigten die ersten klinischen Versuche am Menschen – neben der generellen Machbarkeit aber – aufgrund von zum Teil schwerwiegenden Nebenwirkungen, die Grenzen dieser Therapien der ersten Stunde auf. Auch hier hat die konsequente Weiterverfolgung der Forschung schliesslich zu einem erneuten Quantensprung geführt: Kürzlich wurde gezeigt, dass genetische Therapien der Hämophilie A und der Hämophilie B mit nun hoher

Le rôle de l'hématologie – l'importance de la recherche

Jusqu'à présent, la recherche en hématologie a été une véritable «success story». Avec la découverte de la translocation t(9;22) comme cause de la LMC, nous avons fait un pas de géant dans la compréhension des maladies tumorales. Elle a permis de développer une thérapie ciblée «précise», reposant sur un inhibiteur spécifique, qui a transformé la LMC au pronostic souvent sombre autrefois en maladie chronique correctement contrôlable. Et ce n'est pas le seul exemple: l'élaboration de protocoles efficaces pour le traitement des leucémies infantiles a significativement augmenté le taux de survie dans le cadre du traitement de la LAL infantile. En outre, le développement de la greffe de moelle osseuse a, entre autres, jeté les bases de toutes les thérapies cellulaires immunomodulatrices. Les thérapies géniques des hémophilies A et B sont aujourd'hui plus efficaces et présentent beaucoup moins d'effets indésirables. D'autres technologies également très récentes de régulation de l'équilibre hémostatique sont désormais disponibles.

Effizienz und wohl geringen Nebenwirkungen durchgeführt werden können, sodass wir heute gespannt auf die Einführung solcher Gentherapien für die Hämophiliebehandlung warten. Bis dahin werden wir die Zeit wohl mit anderen, ebenfalls ganz neuen Therapieformen überbrücken, die auf der Etablierung von neuen antikörperspezifischen Technologien oder der genetischen Regulation der hämostatischen Balance beruhen.

Korrespondenz:
Wolfgang.Korte@zlmmsg.ch