

Fach-News für das SNBST

(Schweizerisches Netzwerk für Blutstammzelltransplantierte)

Mai 2020, Prof. em. Dr. med. Catherine Nissen-Druey, Spezialärztin Hämatologie, Basel

1. Corona-Virus

a) Sind Blutstammzelltransplantierte besonders gefährdet?

Solange die Transplantierten immunhemmende Medikamente einnehmen müssen, sind sie sicher besonders gefährdet. Prof. Jakob Passweg (Chefarzt Hämatologie und Blutstammzelltransplantation, Universitätsspital Basel) empfiehlt diesen Patienten, ausserhalb ihres Hauses einer Schutzmaske Typ FFP2 zu tragen. Das gilt auch für geheilte Transplantierte, die beruflich in nahen Kontakt zu anderen Menschen kommen (z.B. als Pflegende). Ausserdem gelten dieselben Regeln wie für alle Risikopersonen: Distanz wahren, Hände waschen.

Prof. Passweg meldet weiter, dass erfreulicherweise von den vielen in Basel transplantierten Patienten nur zwei am Coronavirus – vorübergehend – erkrankt sind.

b) Gibt es schon wirksame Therapien gegen das Coronavirus?

Überall gibt es Versprechen für wirksame Medikamente. Alle warten auf eine Impfung zur Vorbeugung der Infektion. Die Neue Zürich Zeitung (NZZ am Sonntag, 26. April 2020) hat den heutigen Stand der Entwicklung von Medikamenten sehr gut zusammengefasst: Das Antimalariamittel CHLOROQUIN – auch von Präsident Trump als „game changer“ empfohlen – erweckte die ersten Hoffnungen, erwies sich aber als unwirksam und hatte in hoher Dosierung tödliche Nebenwirkungen. Auch die gängigen Medikamente gegen das HI-Virus waren unwirksam. Mit dem Medikament REMDESIVIR gegen das Ebolavirus sind neue Studien unterwegs; da jedoch das Medikament in Kultur wenig wirksam ist (persönliche Mitteilung eines Mitarbeiters von Hoffmann-La Roche), sind die Hoffnungen auf eine klinische Wirkung gering. Mit einem weiteren Medikament, APN01, konnte die Virusvermehrung in Kultur bis 5000-fach vermindert werden, es ist aber klinisch (noch) nicht geprüft. Die Forschenden auf diesem Gebiet betonen, dass entzündungshemmende Medikamente die grössten Chancen haben. Darum wird jetzt das Mittel ACTEMRA (gegen Arthritis) an schwerkranken Coronavirus-Patienten in einer weltweiten Studie getestet. Am Blutspendezentrum in Basel (Dr. Andreas Buser) laufen Untersuchungen mit Antikörpern gegen das Coronavirus, die aus dem Blutplasma von Corona-Genesenen gewonnen werden. Dank den ersten vielversprechenden

Ergebnissen soll die Studie weitergeführt werden an Patienten zu Beginn einer Corona-Infektion. Da diese Patienten – erfreulicherweise – immer seltener werden, wurde das Testen der neuen Antikörper verlangsamt, wenn auch nicht gestoppt.

Alle Forschenden sind sich einig, dass nur eine Impfung einen echten Erfolg bringen kann, dass dies aber noch mindestens ein Jahr dauern wird.

c) Müssen laufende Chemotherapien / Bestrahlung wegen der Corona-Gefahr gestoppt werden?

Im oben genannten NZZ-Artikel weisen Fachspezialisten darauf hin, dass der Krebs die weit grössere Gefahr ist als das Coronavirus, dass darum – ausser in sehr schweren Fällen – laufende Therapien weitergeführt werden sollen. Auch medikamentöse Therapien z.B. gegen Asthma oder Arthritis sollen nicht gestoppt werden.

2. GvHD (Graft-versus-Host –Disease) – umgekehrte Abstoßungsreaktion

Akute GvHD: Über das Wundermittel Cortison

Akute GvHD ist eine gefährliche Komplikation früh nach allogener Blutstammzelltransplantation. Haut, Darm, Leber und andere Organe sind betroffen, Empfänger von nicht vollständig „passenden“ Spendern leiden häufiger an GvHD. Die Symptome sprechen sehr gut und rasch auf Steroide (Cortison) an, darum ist hoch dosiertes Cortison seit Jahrzehnten die Standardtherapie gegen akute GvHD durch Hemmung des Immunsystems.

Aus den unterschiedlichen Schweregraden von akuter GvHD wurde anhand grosser Patientenzahlen ein „Standardrisiko“ berechnet. Dies bedeutet, dass an Patienten, die kein hohes GvHD-Risiko haben, neue/andere Therapien mit geringeren Nebenwirkungen getestet werden können.

Eines davon ist Sirolimus (Markenname Rapamune®), welches als immunsuppressive Immuntherapie – anstelle von hochdosiertem Cortison – bei Transplantierten mit einem Standardrisiko für GvHD getestet wurde.

Resultat: Sirolimus wirkte gleich stark auf die akute GvHD wie hoch dosiertes Cortison, und hatte kaum Nebenwirkungen; die Lebensqualität der Patienten war bedeutend höher.

Quelle: BLOOD 2020, 135, S. 97-107

3. Braucht es Fremdzellen für Leukämieheilung?

Eine Blutstammzelltransplantation von einem Spender war lange Zeit die einzige Möglichkeit, viele Formen von Leukämie zu heilen. Eigene Stammzellen haben den Nachteil, dass sie zwar das Blut des Patienten wiederherstellen können, jedoch auch dasselbe Immunsystem, welches die Leukämie des Empfängers nicht bezwingen konnte. Für die Verbesserung des Immunsystems im Kampf gegen bösartige Blutzellen braucht es „Fremdheit“ des Transplantates. Seit einigen Jahren gibt es eine neue Technik, mit der die eigenen Immunzellen (T-Zellen) des Patienten aggressiv gemacht werden, sodass sie Leukämiezellen in grossen Mengen langfristig töten und damit die Leukämie in vielen Fällen heilen können, z.T. auch nach nicht erfolgreicher allogener Stammzelltransplantation. Es sind die sog. „CAR-Ts“ (Chimeric Antigen Receptor-T-Cells). Dem Patienten werden T-Zellen entnommen, welche im Labor genetisch so umgebaut werden, dass sie ein/oder mehrere Oberflächenmerkmal(e) auf bösartigen Zellen erkennen. Sie werden dem Patienten zurück transfundiert, wo sie weiterleben, sich teilen und wie eine Armee ihre Zielzellen zerstören. Die dadurch entstehende grosse Menge von toten Zellen verursacht zwar vorübergehend zum Teil schwere Nebenwirkungen. Weil für das «Wegräumen» dieser vielen toten Zellen sehr viel körpereigene aktive Substanzen, sogenannte Cytokine, mobilisiert werden, entsteht ein «Cytokinsturm», der Fieber, schwere Allgemeinsymptome und Nervenschädigungen verursacht. Dennoch ist die heilende Wirkung der CAR-Ts so stark, dass sie Forschung angeregt hat, diese Art von Therapie zu verbessern und zu erweitern. Die ersten CAR-Ts wurden gegen CD19 (= Oberflächenmarker der häufigsten lymphatischen Leukämien und Lymphome) entwickelt. Misserfolge dieser Therapie – zu starke Nebenwirkungen, Rezidiv der Leukämie nach CAR-Ts, und technische Probleme bei der Gewinnung von genügend T-Zellen des Patienten für die genetische Manipulation – haben weitere Studien angeregt.

a) Nebenwirkung der CAR-T-Therapie: Der Cytokinsturm

- Je früher (auch prophylaktisch) ein drohender Cytokinsturm mit Antikörpern gegen verursachende Cytokine behandelt wird, desto weniger schädlich ist er.

Quelle: BLOOD 2019, 134, S.2149-2158

- In einem Mausmodell hat sich eine Substanz (miR-146a) neu als Therapie gegen den CAR-T-verursachten Cytokinsturm bewährt.

Quelle: BLOOD 2020, 135, S.167-180

- Der Cytokinsturm verläuft schwerer bei Leukämiepatienten, die nur mit niedriger Chemotherapie (vor der CAR-T) behandelt wurden. Dies konnte in einer Studie an 25

Kindern und Jugendlichen mit therapieresistenter akuter lymphatischer Leukämie gezeigt werden. Diese Studie beweist ferner, wie wirksam und langfristig ungefährlich die CAR-T-Therapie bei dieser Patientengruppe ist. Alle Nebenwirkungen, auch die gefürchteten Störungen des Nervensystems erholten sich.

b) Wenn die (CD19-positiven) Leukämiezellen klüger sind als die CAR-Ts ...

.... dann hören sie auf, das Angriffsmerkmal in ihre Oberfläche einzubauen, sie schützen sich dadurch vor den CAR-Ts, vermehren sich uneingeschränkt als CD19-negative Tumorzellen, mit sehr schlechter Prognose.

Diese Flucht der CD19 positiven Tumorzellen („escape syndrome“) vor den CAR-Ts ist inzwischen weit bekannt und hat die Forschung stimuliert, nach weiteren / anderen Oberflächenmarkern auf den Zielzellen zu suchen.

Ein solches wurde auf lymphatischen Leukämie- und Lymphomzellen (ausser bei Hodgkin) gefunden: CD22, und es wurden CAR-Ts dagegen entwickelt und klinisch erprobt: Mit einem „Cocktail“ aus CAR-Ts gegen CD19 und CD22 konnte interessanterweise das Flucht-Syndrom der CD19-positiven Tumorzellen verhindert werden.

89 Patienten mit therapieresistenten lymphatischen Leukämien oder Lymphomen wurden mit diesem „Cocktail“ behandelt. 96% der Leukämiepatienten und 72% der Lymphompatienten wurden langfristig tumorfrei, es entwickelten sich keine CD19 negativen Tumorzellen.

Quelle: BLOOD 2020, 135, S.17-27

Die Wirkung von diesem „Cocktail“ wurde noch verstärkt, wenn zuerst nur CD19-aktive CAR-Ts verabreicht, das Verschwinden von CD19-positiven Tumorzellen abgewartet, und dann erst CD22-CAR-Ts transfundiert wurden.

Quelle: BLOOD 2020, 135, S.387-391

c) Wenn es im Patientenblut zu viel Leukämie- / Lymphomzellen hat ...

... eignet sich dieses nicht für die Herstellung von CAR-Ts. Wenn CD19-positive Zellen aus dem Patientenblut entfernt, bevor die verbleibenden T-Zellen genetisch zu CAR-Ts umgebaut wurden, konnten 60 Patienten mit einem therapieresistenten Mantel-Zelllymphom damit erfolgreich behandelt werden: 93% erreichten eine dauerhafte Remission.

Quelle: New England Journal of Medicine 2020 382, S. 1331-1342

d) Nicht nur T-Immunzellen können zu Angreifern umgebaut werden

Der Name CAR-Ts hat sich eingebürgert, weil bisher nur T-Immunzellen genetisch zu Angreifern von Tumorzellen umgebaut wurden.

T-Zellen haben aber auch Nachteile: Sie müssen dem Patienten entnommen und in ein Speziallabor gebracht werden. Wenn sie als genetisch umgebaute CAR-Ts dem Patienten zurücktransfundiert werden, verursachen sie z.T. schwere Nebenwirkungen, wie vorher erwähnt.

Gibt es andere Immunzellen, die geeigneter wären? In einer Studie in den USA wurden sog. natürliche Killer-Zellen (NK) als Grundlage für „CAR-NK“-Therapie an 11 Patienten mit therapieresistenter lymphatischer Leukämie oder Non-Hodgkin-Lymphom getestet. Die NKs stammten aus Nabelschnurblut, mussten nicht auf Gewebeverträglichkeit getestet, konnten in Kultur vermehrt werden und verursachten weder einen Cytokinsturm noch die gefürchteten Störungen des Nervensystems. Der Heileffekt der CAR-NKs war vergleichbar mit jenem von CAR-Ts, wenn nicht sogar besser.

Quelle: New England Journal of Medicine 2020, 382; 6, S. 545-553

4. Darmbakterien und Blutstammzelltransplantation

Dass wir für eine normale Verdauung und ein normales Immunsystem unsere Darmbakterien brauchen, ist keine Neuigkeit. Überraschend ist jedoch, dass die Zusammensetzung der Darmbakterien erlaubt, die Wahrscheinlichkeit des Überlebens nach einer allogenen (von einem Spender) Blutstammzelltransplantation vorauszusagen. In einer grossen internationalen Studie an vier Transplantationszentren wurde der Stuhl von 1362 Patienten bei Eintritt – vor der Transplantation - auf seine Bakterienzusammensetzung untersucht. Je vielfältiger diese war, desto grösser war die Wahrscheinlichkeit, nach der Transplantation zu überleben, unabhängig von der Herkunft des Patienten, seiner Diagnose und der vorbereitenden Chemotherapie und / oder Bestrahlung. Weil es inzwischen technisch möglich ist – mit der Zufuhr von Konzentraten aus gesundem Stuhl – die Zusammensetzung von Darmbakterien von Patienten zu normalisieren, wird diese Studie sicher Konsequenzen haben.

Quelle: New England Journal of Medicine 2020, 382; 9, S. 822-834