

Fach-NEWS für das SNBST (Schweizerisches Netzwerk für Blutstammzelltransplantierte) **August 2020**

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

1. Weniger Chemotherapie?

Wir alle haben Angst vor der Chemotherapie; sie bedeutet «Krebs» und hat schwere Nebenwirkungen, zerstört gesundes Gewebe, erschwert die Fortpflanzung u.a.m. Nun geht in der Leukämietherapie eine neue Sonne auf:
HEILUNG OHNE/MIT SEHR WENIG CHEMOTHERAPIE!

Früher gab es ohne Chemotherapie / Bestrahlung keine Heilung der häufigen Leukämieformen. Über die Jahrzehnte wurden vielerlei Medikamente entwickelt, die – statt das ganze Blut- und Immunsystem zu vernichten – ausschliesslich den verursachenden genetischen Fehler zerstören, wie z.B. Gleevec® gegen chronisch myeloische Leukämie. Ausserdem wurden spezifisch wirkende Antikörper gegen Oberflächenmerkmale auf Lymph- oder Blutzellen entwickelt, und es wurden lebende Zellen eingesetzt, seien es gesunde Zellen als Transplantat oder – wie in der letzten Ausgabe beschrieben – genetisch auf ein Leukämiemerkmale umfunktionierte Immunzellen, die im Patienten überleben und die Leukämie langfristig unter Kontrolle halten oder heilen, sogenannte CAR-Ts (Chimeric Antigen Receptor T-cells).

Natürlich löste keine der neuen Chemotherapie-freien Ansätze das Problem allein und für immer, aber es gab doch einige Fortschritte, die quasi eine Revolution bedeuten – zugunsten aller Patienten, die von den schweren Nebenwirkungen der Chemotherapie befreit werden! Hier einige Beispiele:

a) Beispiel: Chronische Lymphatische Leukämie (CLL)

Die CLL ist in unseren Breiten die häufigste Leukämieform, sie kommt bei älteren Patienten häufiger vor. Sie ist relativ gutartig, kann aber verschiedenste Schweregrade haben.

Der Schweregrad ist abhängig von den zugrundeliegenden genetischen Mutationen. Jene mit schlechter Prognose machten bis heute immer eine aggressive Chemotherapie notwendig.

Wann soll mit einer Therapie begonnen werden, d.h.: Wie lange kann man mit einer Therapie zuwarten?

Interessanterweise gibt es sogar spontane Selbstheilungen der CLL.
Quelle: BLOOD 2020 135; 6: S.441-428

In einer grossen internationalen Studie an 4'933 CLL-Patienten wurden folgende Richtlinien für einen Therapiebeginn empfohlen:

- hohe Lymphozytenwerte im peripheren Blut
- spürbar vergrösserte Lymphknoten
- unausgereifte Immunglobuline

Quelle: BLOOD 2020 135; 21: S.1859-1869

Die bisherige klassische Ersttherapie der CLL ist eine Kombination von Chemotherapie und Immuntherapie mit Fludarabin®, Endoxan® und Mabthera® (s. Tabelle im Anhang). Diese Therapie bewährt sich heute noch, falls keine prognostisch ungünstigen Mutationen vorhanden sind, und die CLL damit langfristig vollständig geheilt werden kann. Sie ist aber durch spezifischere, besser wirksame, neue Medikamente ergänzt / ersetzt worden, die auch bei prognostisch ungünstigen Mutationen wirksam sind: «In Tablettenform wirksame Substanzen wie Imbruvica®, Ibtutinid®, Zydelig®, Acalabrutinid® und Venclyxto® haben durch ihre hohe Wirksamkeit die Therapielandschaft verändert», wie Dr. Michael Gregor (Leiter Hämatologie Luzerner Kantonsspital) schreibt.

Quelle: Pipette – Swiss Laboratory Medicine Nr. 3 Juni 2020: S. 16-18.

Die neuen Medikamente sind auch bei prognostisch ungünstigen Mutationen, bei Rückfall der CLL, und auch als Ersttherapie wirksam. Dennoch gibt es immer noch Patienten, die nur mit einer Stammzelltransplantation geheilt werden können, allenfalls in Kombination mit einer CAR-T-Therapie (weiteres darüber später).

Quelle: N Engl J Med 2020 383; 5 S. 460-473

Auch in der Therapie von anderen Lymphomen beginnt Chemotherapie-Freiheit zu leuchten: 140 Patienten mit einem follikulären Lymphom konnten mit einer Chemotherapiefreien Erstbehandlung mit Revlimid® plus Mabthera® geheilt werden.

Quelle: BLOOD 2020 135; 24: S. 2133-2136

b) Beispiel: Akute Myeloische Leukämie (AML)

Für die meisten Formen der AML ist auch heute die Stammzelltransplantation die Therapie der Wahl. Aber viele Patienten können nicht transplantiert werden, weil sie altershalber oder wegen Begleitkrankheiten nicht fit genug sind für die notwendige Chemotherapie / Bestrahlung.

Auch in der medikamentösen AML-Therapie gibt es sehr erfreuliche Neuigkeiten: Wie für viele andere Leukämieformen (und Tumoren), wurden auch für die AML Medikamente entwickelt, welche gezielt die verursachende Anomalie angreifen und dabei das Umfeld schonen. Es gibt mehrere AML-typische Mutationen, gegen die neue Medikamente entwickelt wurden. Mit der klassischen Chemotherapie hatten diese eine schlechte Prognose. Rydapt® und neuerdings Quartazinib und Giltertinib gegen eine der häufigsten AML-Mutationen (FLT3) sind wirksamer als die bisherige Polychemotherapie; die Therapie kann auch ambulant durchgeführt werden – oft in Kombination mit bisherigen Medikamenten. Auch gegen eine seltenere AML-Mutation (IDH) gibt es neue Medikamente: Ivosidenib und Enasidenib. Eine weitere erfolgreiche AML- Therapie hat einen ganz anderen Wirkungsmechanismus: Sie verunmöglicht das Überleben von AML-Stammzellen in einem sehr frühen Stadium der Entwicklung: Venclyxto®. Es wird vor allem bei älteren Patienten angewendet, die gewebsschädigende Chemotherapie schlechter vertragen. Es kann sogar vorkommen, dass ältere Patienten nach Venclyxto-Therapie erfolgreich eine Stammzelltransplantation (STZT) durchmachen können.

Quelle: Pipette-Swiss Laboratory Medicine 2020, Nr. 3, Juni: S 20-21

In einer neuen Studie an 143 im Mittel 76-jährigen AML-Patienten wurde – in Kombination mit niedrigdosiertem Endoxan® mit Venclyxto die Leukämie bei 43% der Fälle vollständig kontrolliert.

Quelle: BLOOD 2020 135; 24: S. 2137-2145

2. Antileukämische Zellen statt Chemotherapie?

Dass die gesunden Immunzellen eines Stammzellspenders die Restleukämie im Empfänger heilen können, zeigt, dass Zellen wichtige antileukämische Therapeuten sind. Wie in der letzten Ausgabe hier beschrieben, sind seit einiger Zeit auch genetisch umfunktionierte Immunzellen therapeutisch im Einsatz: Für die CAR-Ts entnimmt man dem Patienten normale T-Lymphozyten aus dem Blut und verändert sie im Labor genetisch zu hochaggressiven Zellen, die ein bestimmtes Leukämie-Oberflächenmerkmal erkennen. In den Patienten zurücktransfundiert, vermehren sie sich über lange Zeit und haben starke antileukämische Wirkung bei den Patienten, deren Tumorzellen das entsprechende Oberflächenmerkmal tragen. Die «klassischen» ersten CAR-Ts sind gegen ein Oberflächenmerkmal auf Antikörper-produzierenden Immunzellen (CD19) gerichtet.

Die CAR-Ts sind über die letzten Jahre eine Art Konkurrent der STZT geworden. Aber auch CAR-Ts werden weiterentwickelt mit dem Ziel, auch Leukämien und Lymphome mit anderen Oberflächenmerkmalen damit therapieren zu können, ihre Produktion zu vereinfachen, ihre Wirkung zu verstärken und vor allem die Nebenwirkungen zu vermindern.

Eine der neuen Verbesserungen wurde schon in der letzten Ausgabe auf Seite 5 erwähnt: Nicht nur T-Immunzellen, sondern auch natürliche Killer-(NK)Zellen können zu Angreifern umgebaut werden. Nach aktuellen Berichten soll sich diese neue Technik längerfristig bewährt haben.

Weitere neue Meldungen über CAR-Ts:

- Für therapieresistente CLL eignet sich die Kombination von CD19-CAR-Ts mit Imbruvica®.
Quelle: BLOOD 2020 135; 19: S. 1650-1660
- «Schlaue» Leukämiezellen hören auf, CD19 auf ihrer Oberfläche auszudrücken und entziehen sich damit dem Angriff durch die CAR-Ts. Wenn die CAR-Ts genetisch so umgebaut werden, dass sie ausser CD19 ein zweites Oberflächenmerkmal (CD22) erkennen, bleibt ihre Wirkung unverändert.
Quelle: BLOOD 2020 135; 1: S. 17-27
Quelle: BLOOD 2020 135; 5: S. 387-391
- Auch bei >65-jährigen Patienten sind CD19-CAR-Ts erfolgreich.
Quelle: BLOOD 2020 135; 23: S. 2106-2109
- Bald gibt es auch CAR-Ts gegen AML! Bisherige Versuche waren klinisch nicht brauchbar, weil zu viele gesunde Zellen damit zerstört wurden. Jetzt ist es in einem Mausmodell gelungen, erfolgreich CAR-Ts gegen ein Kombinationsmerkmal zu bilden. Diese entfernten AML-Zellen ohne Nebenwirkungen auf gesunde Knochenmarks- und Blutzellen. Vielversprechend für die klinische Anwendung.
Quelle: BLOOD 2020 135; 10: S. 713-723

3. Weniger Bluttransfusionen

Viele Patienten brauchen regelmässig Bluttransfusionen, auch wenn sie keine bösartige Blutkrankheit oder übermässigen Blutverlust haben. Bei leichten Formen eines myelodysplastischen Syndroms (MDS) oder der Aplastischen Anämie (AA) kann das Hämoglobin oft mit regelmässigen Spritzen von

Wenn diese ungenügend wirken, waren Transfusionen bisher unumgänglich. Eine neue Studie an 229 Patienten mit leichtem, prognostisch günstigem MDS, die trotz Nplate®-Spritzen Transfusionen brauchten, hat gezeigt, dass mit dem Medikament Luspatercept 3x weniger Patienten Transfusionen brauchten als Kontrollpatienten, was ihnen den Alltag erleichterte.
Quelle: N Engl J Med 2020 382 ; 2 : S. 140-151

4. Akute Graft-versus-Host Krankheit: Wenn Cortison nicht hilft

Nach einer Stammzelltransplantation von einem Spender ist mögliche Unverträglichkeit zwischen Spender- und Empfängergewebe das Hauptproblem: Entweder stösst der Empfänger das Transplantat ab, oder das Immunsystem des Spenders erkennt das Gewebe des Empfängers als «fremd» und greift es an (umgekehrte Abstossungsreaktion: Transplantat (Graft) gegen (versus) Empfänger (Host)). Haut, Darm, und alle inneren Organe können befallen sein. Cortison als Ersttherapie ist sehr oft – aber nicht immer – wirksam. GvH, die nicht auf Cortison anspricht, ist ein grosses Problem, welches die Forschung schon seit Jahrzehnten beschäftigt. Verschiedene immunhemmende Mittel wurden schon versucht. Nun gibt es gute Neuigkeiten: Jakavi®, ein Mittel, das erfolgreich gegen myeloproliferative Syndrome (Myelofibrose, Polycythämia vera und essentielle Thrombozytose) eingesetzt wird, ist – unerwarteterweise – auch gegen akute cortison-resistente GvH wirksam. Dies wurde mit zwei Studien belegt: In einer ersten Studie an 71 Patienten der grössten amerikanischen Stammzell-Transplantationszentren verbesserte Jakavi® die cortison-resistente akute GvH in 73% nachhaltig und war gut verträglich.

Quelle: BLOOD 2020 135; 20: S. 1739-1749

Das Resultat einer deutschen Studie an 309 Patienten mit akuter cortison-resistenter GvH, von denen 154 mit Jakavi® und 155 mit den bisher üblichen Medikamenten behandelt wurden, war ebenfalls positiv: 61 der mit Jakavi® behandelten Patienten hatten eine dauerhafte Verbesserung der GvH, verglichen mit 34 der Kontrollgruppe. Ausser einer leichten Senkung der Blutplättchen-Werte hatte Jakavi® kaum Nebenwirkungen.

Quelle: N Engl J Med 2020 382; 19 : S. 1800-1810

Wie langfristig der Effekt von Jakavi® sein wird, muss mit weiteren Studien erforscht werden.

Die Wirksamkeit von Jakavi® bringt auch neue Erkenntnisse über die Ursachen der (akuten) GvH: Es sind nicht nur – wie man bisher glaubte – die T-Lymphzellen des Immunsystems, welche GvH verursachen, die anderen – viel zahlreicheren weissen Blutkörperchen (Granulozyten) des Spenders müssen mitverantwortlich sein – m.a.W.: Ein neues Zeitalter der GvH-Forschung hat begonnen.

5. Wer hätte das gedacht?

Uns alle überrascht es immer wieder, dass transplantierte Blutstammzellen – wenn sie als Infusion in eine Vene verabreicht werden – den Weg in ihre Nischen im Knochenmark finden. Sonst würde die Transplantation ja nicht funktionieren! Dank der Forschung kennen wir viele Substanzen und Mechanismen, welche diese Einnistung möglich machen und fördern. Aber die Natur hat auch Polizisten bereit, die «HALT» sagen, wenn zu viele Stammzellen auf ihren Eintritt ins Nest warten: In einem Mausmodell wurde ein bisher unbekanntes Protein entdeckt: «GPRASP», welches das Einnisten von Blutstammzellen ins Knochenmark verhindert. Nun besteht die Aussicht, dass man mit Antikörpern gegen dieses Protein die gewünschte Einnistung transplanteder Blutstammzellen wird verbessern können.

Quelle: *BLOOD* 2020 135; 14: S. 1111-1123

Übersicht der im Text erwähnten Medikamente

Internationale Sachbezeichnung	Markenname	Zugelassen		im Experimentalstadium
		in der Schweiz	nur in USA	
Fludarabine	Fludarabin®	+		
Cyclophosphamid	Endoxan®	+		
Rituximab	Mabthera®	+		
Ibrutinib	Imbruvica®	+		
Idelisib	Zydelig®	+		
Acalabrutinib	-	-	+	
Venetoclax	Venclyxto®	+		
Lenolidomid	Revlimid®	+		
Midostaurin	Rydapt®	+		
Quartazinib	-	-	-	+
Giltertinib	-	-	+	
Ivosidenib	-	-	+	
Enasidenib	-	-	+	
Romiplostin	Nplate®	+		
Luspatercept	-	-	+	
Ruxolitinib	Jakavi®	+		
CAR-Ts	Kymriah® / Yescarta®	+		