

## **Fach-NEWS für das SNBST** (Schweizerisches Netzwerk für Blutstammzelltransplantierte) **Februar 2021**

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

### **1. COVID-19-(Corona)-Infektion**

Alle wichtigen Informationen sind in der Presse verfügbar.

Hier einige weitere Neuigkeiten:

- a) Die Rolle der Blutzellen
- b) Wer ist besonders gefährdet?
- c) Blutplasma von Geheilten als Therapie?
- d) Impfung ja oder nein?

#### **a) Blutplättchen sind Mitverursacher der tödlichen Corona-Infektion**

Die Suche nach neuen Medikamenten gegen das Corona-Virus hat die Forschung über die schädlichen Wirkungen des Virus stimuliert. Obschon Patienten mit schwerer Corona-Infektion erniedrigte Blutplättchen (Thrombozyten)-Werte im Blut haben, leiden sie vermehrt unter thrombotischen Komplikationen. Letztere verursachen die für das Virus bekannten schweren Lungenkomplikationen. Nun wurde entdeckt, dass das Corona-Virus die Thrombozyten genetisch verändert, sodass sie stärker «kleben» und mit anderen Zellen innerhalb der Blutbahn Gerinnsel bilden. Letztere waren bei tödlich erkrankten Patienten besonders stark.

Die Therapie mit gerinnungshemmenden Medikamenten (z.B. Aspirin) wird deshalb erwogen, sofern das Blutungsrisiko damit nicht zu stark erhöht wird.

Quelle: BLOOD 2020 ; 136 : S.1317

#### **b) Sind Patienten mit Leukämie besonders gefährdet?**

Bekanntlich gibt es viele verschiedene Formen der Leukämie, deren Gefährdung unterschiedlich ist, entsprechend gibt es keine allgemeingültigen Angaben. Für eine der häufigsten Formen, der chronisch lymphatischen Leukämie (CLL) gibt es eine internationale Studie an 198 Patienten, die an Corona mit klinischen Symptomen erkrankten. Das Durchschnittsalter der Patienten war 70,5 Jahre, die Hälfte der Patienten war unbehandelt, die anderen standen unter klassischer CLL-Therapie. Von den 198 Patienten mussten 90% hospitalisiert werden und 33% von ihnen starben, unabhängig davon, ob sie für CLL behandelt oder unbehandelt waren.

Das Risiko an Corona zu sterben, ist also für CLL-Patienten höher als für gleichaltrige, an Corona frisch erkrankten Personen.

Quelle: BLOOD 2020; 136: S.1314

Eine ganz neue Studie an 650 Patienten mit Multiplem Myelom (MM) zeigte inzwischen, dass nur höheres Alter und ungenügende Therapie den Corona-Verlauf verschlechtern.

Quelle: BLOOD 2020 ; 136 : S.3033

Laut persönlichen Erfahrungen von Ärzten und Patienten ist Immunschwäche an sich keine Gefahr.

#### **c) Blutplasma von geheilten Corona-Patienten als Therapie gegen Covid-19**

Weil Corona-Patienten Antikörper gegen das Virus bilden, hatten viele Behandlungszentren (u.a. das Blutspendezentrum Basel) die Idee, das Blutplasma von Corona-Patienten in der Erholungsphase therapeutisch bei Neuerkrankten zu testen. Obschon klar ist, dass dies nicht **die** Lösung des Corona-

Problems ist, sind die Resultate dieser Studien wichtig für das Verständnis der Krankheit und deren Verlauf.

Eine Studie in Wuhan (China) an über 1000 Patienten mit schwerer Corona-Erkrankung, von denen 138 – zusätzlich zur Standardtherapie – mit Blutgruppen-passendem Blutplasma von Patienten in der Erholungsphase behandelt wurden, zeigte: die Sterblichkeit wurde durch das Plasma um 50% gesenkt, jedoch nur, wenn die Plasmatherapie im Frühstadium der Krankheit begonnen wurde.

Quelle: BLOOD 2020; 136: S.755

Eine weitere Studie aus dem Transplantationszentrum in Seattle (USA) bezeugt: Plasma von sich erholenden Corona-Patienten hilft, aber nur, wenn es früh (nicht mehr als 14 Tage nach Beginn der Symptome) verabreicht wird.

Quelle: BLOOD 2020; 136: S.759

Bei 17 Corona-Patienten, die wegen einer Grundkrankheit oder deren Therapie ein geschwächtes Immunsystem hatten, linderte Plasma von geheilten Patienten die Covid-Symptome erheblich.

Quelle: BLOOD 2020; 136: S.2290

Inzwischen laufen über 100 klinische Studien zur Wirksamkeit von Plasma erholter Patienten. Für alle diese ist es gut zu wissen, dass die Antikörper gegen das Corona-Virus bei den Spendern innerhalb der ersten 4 Monate nach Krankheitsbeginn bis zu 70% sinken – d.h. dass sie weniger als Spender eingesetzt werden können -, und zwar unabhängig von der Anzahl und dem Mass der Spenden.

Quelle: BLOOD 2020; 136: S.2855

#### **d) Soll man sich gegen Corona impfen lassen?**

Befürworter und Gegner haben (beinahe) gleich laute Stimmen, und die Information über die Impfung ist allgegenwärtig. Wichtig ist deshalb zu wissen, was die bisherigen Impfstudien ergeben haben, und wie gefährlich die Impfung ist. Die NZZ (Neue Zürcher Zeitung) am Sonntag, 20.12.2020 hat dazu einen grossen informativen Beitrag publiziert.

Der für die Impfung am besten geeignete Wirkstoff ist mRNA-1273, das ergaben viele weltweite, von der Pharma-Industrie (jeweils für ihr Präparat) finanzierte Studien. Diese basieren auf viel Vorarbeit, z.B. bewirkte der Impfstoff mRNA-1273 bei Rhesusaffen Immunität gegen das Corona-Virus, ohne die Lunge zu schädigen.

Quelle: NEJM 2020; 383: S.1544

Bald darauf folgten die Resultate der ersten Studien mit demselben Impfstoff an Menschen: Bei 45 gesunden Erwachsenen bewirkte die Impfung Immunität gegen das Virus; ausser einem Hautausschlag bei einem Geimpften hatte die Impfung keine Nebenwirkungen.

Quelle: NEJM 2020; 383: S.1920

Auch bei 40 älteren (ca. 71-jährigen) gesunden Erwachsenen war die Impfung mit mRNA1273 erfolgreich und ohne schwere Nebenwirkungen.

Quelle: NEJM 2020; 383: S.2427

Seither wurde die Impfung dank riesiger Erfahrung weltweit als «ungefährlich» erklärt. Das bedeutet: Angst muss man vor der Corona-Impfung nicht haben (Ich selber bin auch geimpft und hatte keine Nebenwirkungen), auch wenn noch nicht klar ist, ob sie auch vor den neuen Covid-19-Varianten schützen.

## 2. Neues über die Blutstammzelltransplantation

Die Blutstammzelltransplantation macht Fortschritte, z.B. zu den folgenden Problemen:

- a) Zu wenig Stammzellen für eine Transplantation
- b) Keine Transplantation, weil kein Fremdspender passt
- c) GvHD (Graft-versus-Host-Disease): verhindern / behandeln

### a) Vermehrung von Blutstammzellen in Kultur

Das Problem der Vermehrung von Stammzellen in Kultur für die Transplantation liegt darin, dass sie ihre «Stamm»-Eigenschaften behalten müssen, d.h. nicht in verschiedene Zell-Linien ausreifen, wie das in gebräuchlichen Kulturmedien geschieht. Gleichzeitig müssen sie jedoch die Fähigkeit zur Ausreifung – später auch im Empfänger – behalten.

Nabelschnur-Stammzellen sind gefragt, wenn es für einen Patienten keinen anderen passenden Spender gibt. Die Stammzellen aus **einer** Nabelschnur genügen nicht für die Transplantation eines Erwachsenen. Darum erhalten erwachsene Patienten zur Zeit jeweils Stammzellen aus zwei Nabelschnüren von zwei unterschiedlichen Neugeborenen; mit doppelt so viel «Fremdzellen» steigt darum das Risiko von GvHD. Deswegen ist die Vermehrung in Kultur von Stammzellen aus **einer** Nabelschnur-Blutspende besonders wichtig; sie hat die Forschung für klinisch wichtige Stammzellvermehrung in Kultur angeregt. Auch andere, häufige Stammzellquellen könnten dann in Kultur vergrössert werden.

Eine neue Arbeit darüber zeigt, dass die Blutstammzellen in ihrem frühesten Ursprung mit den Nervenzellen verquickt sind, sie tragen einen gleichen Rezeptor (RET) auf der Oberfläche. Mit RET-Stimulation können Blutstammzellen aus der menschlichen Nabelschnur in Kultur stark und langfristig (mehr als mit bisher getesteten Substanzen) vermehrt werden. Dabei verlieren sie die Fähigkeit nicht, in bestrahlten Mäusen das Blut- und Immunsystem vollständig zu ersetzen. Sogar bei Zweittransplantationen von diesen in weitere Mäuse behalten diese Stammzellen die nötigen Eigenschaften für eine erfolgreiche Transplantation.

Der erste klinische Fortschritt könnte sein: Nur noch 1 (statt wie bisher 2) Nabelschnurtransplantate für erwachsene Patienten.

Quelle: BLOOD 2020 ; 136 : S.2535

### b) Wenn kein Fremdspender für eine Transplantation passt

Damit ein Fremdspender «passt» müssen seine Gewebemerkmale (HLA= human leucocyte antigens) mit dem Empfänger übereinstimmen. Die internationalen Regeln über sogenannte «mismatches» (=Nichtübereinstimmen) zwischen Spender und Empfänger, die eine Transplantation dennoch erlauben, sind sehr genau definiert. Die besten Resultate werden erreicht, wenn 10 von 10 HL-A übereinstimmen. Die lange klinische Erfahrung hat gezeigt, welche «mismatches» erlaubt sind, während bei allen anderen «mismatches» die Gefahr von Abstossung und GvHD zu gross sind: «Verbotene mismatches».

In einer von Seattle (USA) ausgehenden Studie wurde an 77 Patienten, deren Spender einen «verbotenen mismatch» aufwies, eine neue Art der Immunsuppression versucht, um die Abstossung und GvHD zu verhindern. Sie erhielten eine sogenannte «Mini»-Transplantation (weniger toxische Vorbereitungstherapie), gefolgt von der gängigen Immunsuppression, mit Sirolimus (Markenname Rapamune®) als Zusatz.

Das Resultat war überraschend gut: Die GvHD konnte – verglichen mit bisherigen Patienten – um 70% vermindert werden, die Sterblichkeit wurde von 47% auf 18% reduziert.

### **c) Neue Aussichten für die Therapie von GvHD**

Weil bei GvH das Immunsystem des Spenders die Gewebe des Empfängers zerstört, ist es sinnvoll, dass mit der GvH-Therapie die Immunzellen des Spenders geschwächt werden. Könnte man auch versuchen, die Körperzellen des Empfängers vor dem Angriff zu schützen?

Der Magen-Darm-Trakt hat ein eigenes Immunsystem, dessen Zellen beim gesunden Menschen die Darmwand vor Schäden aus dem Darminhalt (Nahrung und Stuhl) schützen; die sogenannten L-Zellen dieses Immunsystems sorgen auch für ein normales Mikrobiom (Zusammensetzung der Darmbakterien).

L-Zellen produzieren eine Substanz, welche ihre eigene Vermehrung stimuliert und die Darmwand schützt. Diese ist bei verschiedenen Darmkrankheiten vermindert. Neu wurde festgestellt, dass auch bei Patienten mit Darm-GvHD die L-Zellen im Darm und ihre Produkte vermindert sind. Für diese gibt es heute das Ersatzpräparat Teduglutid (Revestive®). Dieses wird klinisch bei verschiedenen Darmkrankheiten mit Erfolg angewendet.

In einem Mausmodell der GvHD fand man, dass die L-Zellen und ihre Produkte vermindert waren, und, dass mit Teduglutid diese vermehrt und die Sterblichkeit an GvHD stark vermindert wurde; zudem wurde die – durch die Transplantation stark veränderte – Zusammensetzung der Darmbakterien normalisiert.

Die – gewünschte – Wirkung des Transplantates gegen Restleukämie im Empfänger wurde mit Teduglutid nicht vermindert. Versuche an GvH-Patienten dürften bald geplant werden, vor allem seit man weiss, wie wichtig die Störung der Darmbakterien bei vielen Krankheiten ist.

Quelle: BLOOD 2020 ; 136 : S.1445

## **3. Wer hätte das gedacht?**

### Selbstheilung der Kinderleukämie

Kinder und Jugendliche mit der klassischen «Kinderleukämie» (Prä-B akute lymphatische Leukämie) haben verschiedene angeborene und erworbene genetische Anomalien. Inzwischen weiss man, dass die meisten Kinder mit denselben erworbenen genetischen Anomalien nicht an Leukämie erkranken. Darunter sind auch viele Neugeborene, die offensichtlich die Anomalie schon im Mutterleib erworben haben. Die Frage, was diese Art der «Selbstheilung» bewirkt, gab Anlass zu einer Studie an Mäusen, deren Resultat überraschend ist: Es sind die Darmbakterien! Wenn deren Zusammensetzung – z.B. durch Antibiotika-Therapie früh im Leben – gestört ist, werden die erworbenen genetischen Anomalien nicht geheilt. Das bedeutet, dass man bei Kindern, die eine angeborene grössere Wahrscheinlichkeit für Leukämieerkrankung haben – u.a. Kinder mit Down-Syndrom – die Darmbakterien kontrollieren / normalisieren muss. Die Botschaft – überspitzt formuliert: Die Natur betreibt selber Heilung durch Genterapie.

Quelle: BLOOD 2020 ; 136 : S.2003