

Neues aus der Hämatologie

SNBST (Schweizer Netzwerk Blutstammzelltransplantierter)

September 2023

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

Wenn ich den Stift ergreife, denke ich an unsere liebe, leider verstorbene Karin Luginbühl. Sie war auch meine Lehrerin, korrigierte meine Texte im Detail; sie war die Patientin, die am meisten über GvHD (graft versus host disease) zu berichten wusste, aus eigener Erfahrung. Hier darum ein trauriges ADIEU und ein grosses Danke an unsere liebe KARIN!

Die medizinische Forschung bemüht sich, Probleme zu klären und Therapien zu verbessern. Auf dem Gebiet der Blutkrankheiten und der Stammzelltransplantation sind akute Leukämien bei Patienten, die nicht transplantiert werden können, ein oft noch immer ungelöstes Problem. Bei transplantierten Patienten ist die GvHD nach wie vor eine Gefahr, und darum ein Objekt der Forschung. Seitdem die CAR-T's (chimeric antigen receptor T-Cells), wie hier schon früher berichtet, für lymphatische Leukämien sehr erfolgreich sind, bemüht sich die Forschung, diese Therapieform (heute gleichwertig wie die Stammzelltransplantation!) zu verbessern, und für weitere Krankheiten anwendbar zu machen.

Deshalb hier meine 3 Hauptthemen:

1. Akute Leukämien
2. GvHD
3. CAR-T's
und dann:
4. Etwas unerwartet Lustiges

1. Akute Leukämien

a) Akute myeloische Leukämie (AML)

Rückfall nach Stammzelltransplantation:

Welche therapeutischen Möglichkeiten gibt es?

Neben der Reaktivierung der Chemotherapie ist heute die Infusion von Lymphozyten des Spenders (DLI = donor lymphocyte infusion) bei klinisch klarem Rückfall der Leukämie empfohlen. Neu ist die Empfehlung DLI's im – nur laboratorisch feststellbaren – Frühstadium des Rückfalls zu verabreichen, wenn z.B. kleinste Zeichen von residueller Leukämie molekularbiologisch nachweisbar sind, oder, wenn im Blut- / Immunsystem noch Empfängerzellen nachweisbar sind (gemischter Chimärismus).

Quelle: BLOOD 2023 141; S. 22

b) Akute lymphatische Leukämie (ALL) bei Kindern

Die Heilungswahrscheinlichkeit der sog. «Kinderleukämie» mit Chemotherapie und Bestrahlung ist heute >90%. Eine offene Frage bleibt:

Brauchen geheilte Jugendliche Erhaltungstherapie?

In 25 Studien an 12'513 Patienten zeigte sich, dass langdauernde Langzeittherapie mit Vinicristine-Prednison bei genesenen Kindern mehr schädlich als nützlich ist!

Quelle: BLOOD 2023 141; S. 2944

c) Neue Therapie für Kleinkinder mit ALL

Kinder, die im 1. Lebensjahr an ALL erkranken, haben eine viel schlechtere Prognose als ältere Kinder. Am schlechtesten ist die Prognose, wenn sie eine bestimmte Gen-Mutation (KMT2A) haben. 75% der Kleinkinder mit ALL haben sie. Bisherige Therapien – auch eine Stammzelltransplantation – haben wenig Erfolg. Eine neue Studie zeigt, dass der Zusatz von Blinatumomab (Markenname Blincycto®) zur gängigen Therapie die Heilungschancen wesentlich erhöht, wie bei 30 Kleinkindern festgestellt wurde: 82% von ihnen waren nach 2 Jahren geheilt.

Quelle: N Engl J Med 2023 388; 17 S. 1572

2. GvHD

Das Problem der Reaktionen des Empfängers auf die Zellen des Spenders ist trotz vieler Verbesserungen immer noch ungelöst. Hier die Resultate von neuen Studien, welche die Vermeidung / Verbesserung von GvHD nach Blutstammzell-Transplantation zum Ziel haben.

- a) Interessanterweise hat *Lithium* (das klassische Medikament gegen die manisch-depressive Krankheit) eine lindernde Wirkung auf die GvHD. Beruhend auf der Erfahrung, dass langzeitige Lithiumtherapie das Risiko von Darmkrebs senkt, wurde angenommen, dass Lithium die Vermehrung gesunder Darmwandzellen stimuliert, und wurde dann als Mittel gegen Darm-GvHD eingesetzt: Bei 10 von 20 Patienten mit schwerer Darm-GvHD, die nicht auf Cortison ansprachen, wurde die GvHD komplett geheilt, weitere 7 Patienten überlebten mehr als 2 Jahre. Weitere Studien sind geplant.

Quelle: Letters to BLOOD 2023 141 S. 315

b) Therapie ohne Cortison ?

Die bisherige (klassische) GvHD-Therapie ist ohne Cortison undenkbar. Seit das Medikament Itacitinib erfolgreich gegen GvHD eingesetzt wurde, besteht die Frage, ob es das Cortison ersetzen könnte.

In einer Studie an 70 Patienten, die keine Begleitkrankheiten oder ein hohes Risiko für GvHD hatten, konnte mit Itacitinib als einzige Therapie das Cortison vollständig ersetzt werden. Sie hatten viel weniger infektiöse Komplikationen als vergleichbare Patienten, die mit Cortison behandelt wurden. Weitere Studien sind geplant.

Quelle: BLOOD 2023 141 S. 481

c) Anti-GvHD bei erhaltenem GvL?

GvL (= graft versus Leukemia) ist die erwünschte Wirkung eines Stammzelltransplantates, also die Zerstörung verbleibender Leukämiezellen durch das Immunsystem des Spenders. Medikamente gegen GvHD haben hemmende Wirkung auf das Immunsystem, hemmen darum auch GvL.

Die Forschung ist weiterhin auf der Suche nach Substanzen, welche die GvHD hemmen bei erhaltener GvL, also Substanzen, die nicht immunsuppressiv sind. Eine Gruppe in China hat in menschlichen Darmzellen eine Substanz gefunden, die deren Tod – z.B. bei Infektionen oder bei GvHD – bewirkt: RIPK 1 (receptor-interacting protein kinase). Bei Patienten mit akuter GvHD ist diese Substanz in den Darmzellen stark erhöht. Die Autoren haben einen Inhibitor dieser Substanz entwickelt: Zharp1-211, welche in einem Mausmodell die Darm-GvHD hemmt, ohne immunsuppressive Wirkung, bei erhaltener GvL. Versuche an Menschen sind geplant.

Quelle: BLOOD 2023 141 S. 1070

d) Frühdiagnose der GvHD

Eine neue Studie hat gezeigt, dass gewisse Immunzellen im Blut von STZ-transplantierten Patienten schon vermehrt sind, bevor die GvHD klinische Symptome verursacht; es sind Zellen mit den Oberflächenmarkern CD11b⁺ CD163⁺. Ihre Menge sagt voraus, wie schwer die GvHD sein wird; die bestmögliche Therapie könnte schon früher begonnen werden als bisher.

Quelle: BLOOD 2023 141 S. 1277

e) Natürliche Substanz gegen GvHD

Immunzellen bilden unter anderem die Substanz Interleukin 22. Dieses heilt geschädigte Darmzellen und stimuliert die beste Kombination von Bakterien im Dickdarm (Mikrobiom). Weil bei akuter GvHD die Dickdarmzellen zu wenig Interleukin 22 bilden und zudem das Mikrobiom krankhaft verändert ist, wurde in einer Studie an 27 Patienten mit akuter GvHD eine Kombination von 2 Interleukin 22-Molekülen (F-652) plus Cortison getestet. Bei 27 Patienten verschwanden die klinischen Symptome, und ihre Bakterienkombination im Dickdarm normalisierte sich. (Über die schlechte Rolle eines gestörten Mikrobioms wurde hier schon früher berichtet).

Quelle: BLOOD 2023 141 S. 1389

f) Unerwartete Wirkung bekannter Medikamente

Das Medikament Abatacept (Markenname Orencia®) wirkt vor allem gegen Gelenkentzündungen. Überraschenderweise ist es auch prophylaktisch wirksam gegen akute GvHD und therapeutisch gegen chronische, therapieresistente GvHD!

Bei allen 36 Patienten einer neuen Studie bewirkte Abatacept eine Verminderung der GvHD-Symptome, bei 21 der Patienten eine deutliche Verbesserung, und vor allem konnte bei allen Patienten die Cortison-Dosis massiv und dauerhaft verringert werden. Weitere Studien sind geplant, um zu wissen, welche Patienten in Zukunft am meisten von Abatacept – das kaum Nebenwirkungen hat – profitieren würden.

Quelle: BLOOD 2023 141 S. 2932

3. CAR-T's

Seit hier über den Erfolg von CAR-T's bei Blutkrankheiten berichtet wurde, hat die Forschung viele Fortschritte gemacht.

a) Fremde statt eine Immunzellen

Misserfolge der CAR-T-Therapie mit patienteneigenen T-Lymphozyten sind häufig: Die Zahl der T-Zellen genügt nicht, die Technik der genetischen Veränderung ist nicht überall vorhanden, die Zeit bis zur Verfügbarkeit der eigenen Immunzellen ist zu lang – während dieser Zeit kann die Grundkrankheit wieder aktiv werden, u.a. Mit Zellen von einem Spender bestehen diese Probleme nicht, da sie eingefroren aufbewahrt werden, sind sie jederzeit verfügbar. Allerdings können fremde Zellen im Empfänger GvHD verursachen. In einer neuen Studie konnten die Immunzellen gentechnisch so verändert werden, dass sie keine GvHD verursachen. Weitere klinische Studien mit solchen «vorfabrizierten» Fremd-Zellen-CAR-T's sind unterwegs.

Quelle: BLOOD 2023 141 S. 835

b) Stammzelltransplantation UND CAR-T's: wann?

Die Kombination beider Therapien ist heute gebräuchlich geworden. In einem Mausmodell konnte gezeigt werden, dass die antileukämische Wirkung der CAR-T's am stärksten ist, wenn die VOR der Immunsuppression bei der Transplantation verabreicht werden.

Quelle: BLOOD 2023 141 S. 659

c) CAR-T's für vielerlei Krankheiten

Die ersten erfolgreichen CAR-T's waren ausschliesslich gegen das Oberflächenmolekül CD19 (auf lymphatischen Leukämie- und Lymphozytenzellen) gerichtet. Die genetisch veränderten Immunzellen waren ausschliesslich T-Zellen. Neuerdings wurden T-Zellen und andere Immunzellen auch gegen andere Oberflächen-Merkmale – und damit für die Therapie vielerlei Krankheiten entwickelt. Hier nur ein Beispiel dafür: Für die Therapie der akuten myeloischen Leukämie (AML) wurden natürliche Killerzellen – anstelle von T-Zellen – genetisch so verändert, dass sie die leukämische Stammzellen in ihrer Knochenmarks-Nische töten. In Mausexperimenten bewirkte das eine Heilung der AML.

Quelle: BLOOD 2023 141 S. 2587

d) Nebenwirkungen von CAR-T's und ihre Therapie

Schon lange ist bekannt, dass die CAR-T-Zellen einen Überschuss an stimulierenden Immunstoffen auslösen (cytokine release syndrome); dieses kann mit dem immunsuppressiven Mittel Anakinra (Markenname Kineret®) erfolgreich behandelt werden.

Quelle: BLOOD 2023 141 S. 2430

CAR-T's können normale Blutzellen vermindern. In den meisten Fällen normalisieren sich die Blutwerte bald nach der Therapie, sonst brauchen sie Blut-/ oder Thrombozyten-Transfusionen.

Quelle: BLOOD 2023 141 S. 2460

Dazu gibt es äusserst seltene schwere Nebenwirkungen auf das Nervensystem und die Herzfunktion. Zusammengefasst: Die Nebenwirkungen der CART-'s sind behandelbar und kein Grund, ihre Anwendung zu verneinen!

4. Wer hätte das gedacht

Dass die normale Zusammensetzung von Darmbakterien (Mikrobiom) für die Gesundheit wichtig ist, wissen wir alle. Was mich aber überrascht hat, ist die Rolle der Darmbakterien für die «Jugendlichkeit» unserer Blutstammzellen. Wie alles in uns, altern auch unsere Blutstammzellen und werden darum empfindlich für die Entwicklung bösartiger Krankheiten. Ganz überraschenderweise verjüngen Darmbakterien von jungen Mäusen die Blutstammzellen von alten Mäusen!

Quelle: BLOOD 2023 141 S. 1691

Unsere Jugend bedeutet also nicht nur weniger Runzeln im Gesicht, sondern auch eine jugendliche Zusammensetzung unserer Darmbakterien, und junge Blutstammzellen.