

## **Fach-NEWS für das SNBST (Schweizer Netzwerk Blutstammzelltransplantierter)**

**Januar 2022**

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

### **1. COVID-19**

Was gibt es Neues, das (noch) nicht in den Tageszeitungen steht? Gibt es neue Therapien für Patienten mit einer COVID-19-Infektion? Welche sind die Nebenwirkungen und die Wirkungen der COVID-19-Impfung?

#### **a) Neue Therapien**

Ein neu entwickelter Antikörper gegen das Virus: SOTROVIMAB wurde bei 291 Patienten und 292 Kontrollpatienten mit klinisch mittel- bis schwerwiegender COVID-19-Infektion getestet. SOTROVIMAB verhinderte eine weitere - und tödliche – Entwicklung der Infektion.

Quelle: NEJM 2021 385; 21, S.1941

Das Blutplasma von genesenen COVID-Patienten war die erste mögliche Therapie für frischerkrankte Patienten. Bei einzelnen Patientengruppen, z.B. bei chronisch lymphatischer Leukämie (CLL) bewährt sie sich weiterhin.

Quelle: BLOOD 2021 138; 18, S.1768

Bei 257 ursprünglich gesunden COVID-19-Patienten hatte das Plasma von Genesenen keinen Effekt.

Quelle: NEJM 2021 385; 21, S.1951

#### **b) COVID-19-Impfung**

##### **• Nebenwirkungen**

Wie schon früher hier berichtet, sind die Nebenwirkungen der Impfung auch weiterhin selten. Thrombose ist die bekannteste der Impfung, zumal das COVID-Virus selbst Thrombosen verursacht. Schon mit dem Pfizer-BioNtech-Impfstoff ist eine Myokarditis (Entzündung des Herzmuskels) als seltene Nebenwirkung der Impfung bekannt. Dazu die Resultate von zwei Studien in Israel: Von mehr als 5 Millionen Personen, die mit Pfizer-BioNtech geimpft wurden, entwickelten 136 eine Myokarditis – mit Symptomen, die einem Herzinfarkt gleichen. Es waren vor allem junge Männer betroffen. 95% hatten einen klinisch guten Verlauf.

Quelle: NEJM 2021 385; 23, S.2132

An einer weiteren Studie an über 2.5 Millionen Personen erkrankten 54 an Myokarditis nach der Impfung mit dem Pfizer-BioNtech Impfstoff, alle hatten einen unkomplizierten klinischen Verlauf.

Quelle: NEJM 2021 385; 23, S.2140

##### **• Wirkung der COVID-19-Impfung**

Eine ganz neue internationale, kontrollierte Studie über die Wirkung der Impfung mit dem Astrazeneca Impfstoff AZD1222 an 21'635 Geimpften – auch > 65-Jährigen – und 10'816 Kontrollen hat gezeigt, dass nach 100 Tagen eine Covid-Erkrankung bei Kontrollpersonen 4x häufiger ist als bei Geimpften.

Quelle: NEJM 2021 385; 2, S.2348

Bei Patienten mit Krankheiten des Blut- oder Immunsystems – sowohl bei unbehandelten, wie während oder nach einer Behandlung – ist die Schutzwirkung der Impfung weniger stark; die Impfwirkung wäre bei ihnen besonders wichtig, weil die COVID-Erkrankung bei ihnen schwerer verläuft als bei Gesunden.                   Quelle: NEJM 2021 383; 23, S. 2291

Bei einer Gruppe von 86 Patienten mit Lymphomen, die entweder durch die Krankheit oder durch immunsuppressive Therapie ein geschwächtes Immunsystem hatten, war die Entwicklung von Antiviral-Antikörpern nach der Impfung hochsignifikant geringer als bei Gesunden. Besonders niedrig war sie bei Patienten, die mit Rituximab (Mabthera®) – einem Antikörper gegen antikörperbildende B-Zellen – behandelt wurden.           Quelle: BLOOD 2021 183; 9, S.811

Eine Therapie mit CAR-T's (s. frühere Berichte) oder einer allogenen (von einem Spender) oder einer autologen (eigene Zellen) Stammzelltransplantation wirkt auch hemmend gegen die Antikörperbildung nach der Impfung: Bei total 130 Patienten war die Antikörperbildung stark erniedrigt, am stärksten (auf 11% des Maximums) nach CAR-T-Therapie, am wenigsten (69%) nach allogener Stammzelltransplantation.           Quelle: BLOOD 2021 138; 14, S.1278

## **2. Stammzelltransplantation: wenn kein Spender passt**

Eigene Blutstammzellen sind bei vielen Krankheiten eine bewährte Therapie, nicht jedoch z.B. bei der Akuten Myeloischen Leukämie (AML). Wenn kein passender (HLA-identischer) Spender verfügbar ist, haben sich weitere Stammzellquellen wie ein halb-(haplo-)identischer Familienspender oder Nabelschnurblut bewährt, so auch die Therapie mit CAR-T's.

### **a) Haploidentische Stammzelltransplantation**

Es gibt kaum einen Patienten, der keinen halb-identischen Familienspender hat: Geschwister/Vater/Mutter/Kind. Die Stammzelltransplantation von einem solchen Spender hat riesige Fortschritte gemacht seit entdeckt wurde, dass starke Immun-Chemotherapie (mit Endoxan®) unmittelbar NACH der Transplantation das Angehen der Stammzellen fördert, ohne starke GvHD zu verursachen. In einer grossen amerikanischen Studie wurden die Resultate von über 2000 Patienten nach haploidentischer Transplantation mit jenen von 284 Patienten, die mit einem passenden Fremdspender transplantiert wurden, verglichen. Innerhalb der Patientengruppen wurde auch unterschieden, ob die Patienten mit Volldosis-Chemotherapie oder niedrig-dosierter («Mini»)-Therapie vorbehandelt wurden. Die Resultate nach haploidentischer Transplantation waren zwar überraschend gut, aber doch nicht gleich gut wie nach der Transplantation von einem voll passenden Fremdspender. Der Unterschied war am grössten bei Patienten, die eine «Mini»-Chemotherapie-Dosis vor der Transplantation bekamen: Das krankheitsfreie 2-J-Überleben war nach haploidentischer Transplantation mit reduzierter Chemotherapie vor der Transplantation 54%; nach Transplantation mit einem passenden Fremdspender 67%. Nach hochdosierter Chemotherapie vor der Transplantation bestand kein signifikanter Unterschied.

Diese Resultate bedeuten, dass die Transplantation von einem haploidentischen Spender zwar gut ist, dass aber, wenn ein passender Fremdspender gefunden wird, dieser bevorzugt werden sollte. Falls nur ein haploidentischer Spender verfügbar ist, sollte die Vorbereitung der Transplantation hochdosierte Chemotherapie und Bestrahlung beinhalten.

Quelle: BLOOD 2021 138; 3, S.273

**b) Nabelschnurbluttransplantation**

Die bisherigen Erfahrungen mit der Transplantation von gefrorenem Nabelschnurblut aus einer internationalen Sammelstelle zeigen, dass die Zahl der Stammzellen in einem einzelnen Nabelschnurblut nicht genügt, um in einem erwachsenen Empfänger das Blut- und Immunsystem wiederherzustellen. Darum braucht es für eine erfolgreiche Transplantation in der Regel zwei Nabelschnurblut-Spenden. In einer neuen Studie gelang es, Nabelschnurblut mit einer Kombination von Wirkstoffen so zu vergrössern, dass eine Einheit von Nabelschnurblut für die Transplantation eines erwachsenen Patienten genügt. Die hier angewandten Techniken für die Vermehrung von Stammzellen für eine Transplantation dürften auch für andere Anwendungen nützlich sein.

Quelle: BLOOD 2021 138; 16, S.1429

**c) CAR-T-Zellen**

Die CAR-T's (Chimeric Antigen Receptor T-cells) werden – wie hier früher berichtet - für gewisse bösartige lymphatische Krankheiten sehr erfolgreich eingesetzt. Die längerfristige klinische Erfahrung mit CAR-T's bringt auch neue Fragen und Probleme: Bis heute sind die CAR-T's, die gegen CD19 – das häufigste Antigen auf Zellen lymphatischer Leukämien und Tumoren – gerichtet sind, zu den «Klassikern» geworden. Laut der neuen Forschung wäre es aber sinnvoll, die zelltötende Wirkung gegen das Oberflächenmolekül auf den Tumorzellen zu verstärken, und ausser CD19 auch weitere/andere Antigene für die CAR-T-Therapie zu verwenden, damit sie auch bei Rezidiven nach einer CAR-T-Therapie, und auch bei andren Lymphomen therapeutisch eingesetzt werden können.

Quelle: BLOOD 2021 138; 12, S.1081

Eine weitere Studie befasst sich mit dem Problem, dass CAR-T-Zellen im Empfänger nicht lange genug überleben, um gegen die bösartigen Zellen aktiv zu bleiben. In einem Mausmodell konnte festgestellt werden, welche Substanz in den CAR-T-Zellen deren Lebenszeit verkürzt. Diese Substanz kann beim Aufbau der CAR-T's entfernt werden; damit kann ihre Lebenszeit und ihre Wirksamkeit gegen den entsprechenden Tumor verstärkt und verlängert werden.

Quelle: BLOOD 2021 138; 2, S.122

Es gibt aber auch eine unerfreuliche Nachricht über die CAR-T's: Bisher wurden für die genetische Umformung von T- zu CAR-T-Zellen Viren verwendet. Diese Technik ist sehr aufwendig und vor allem teuer. Deshalb wurden anstelle von Viren kostengünstigere künstliche Substanzen verwendet. Unerwarteterweise verursachten CAR-T's, die mit einer dieser Substanzen hergestellt wurden, bei 2 von 10 Patienten ein Lymphom. Weitere Forschung ist notwendig, um die CAR-T-Therapie kostengünstiger und für mehr Patienten zugänglich zu machen.

Quelle: BLOOD 2021 138; 16, S.1391 und S.1504

**3. Kindliche akute lymphatische Leukämie (ALL)**

Obschon die Kindliche ALL in den meisten Fällen medikamentös – oder allenfalls mit Stammzelltransplantation – geheilt werden kann, ist unklar, warum die leukämischen Kinder unterschiedlich auf die Therapie reagieren, und, warum die ALL überhaupt entsteht.

Es ist bekannt, dass die kindliche ALL oft schon bei den Ungeborenen im Mutterleib nachweisbar ist. Warum sie sich bei den einen nach der Geburt weiterentwickelt, bei anderen jedoch nicht, hat die Forschung stimuliert. Interessanterweise spielt das Umfeld des Kindes im 1. Lebensjahr eine sehr wichtige Rolle: Viel Kontakte mit Kindern und Erwachsenen, Kontakt mit Land- und Haustieren, und gesunde Darmbakterien verhindern die Entwicklung von ALL! Darum: «Sauberkeit» macht nicht gesund, und man soll mit Antibiotika so sparsam wie möglich umgehen, weil diese das Mikrobiom (unsere Darmbakterien) schwer stören. ALL verhindern ist besser als ALL behandeln.

Quelle: BLOOD 2021 138; 16, S.1412

#### **4. Sind niedrige Blutwerte böse?**

Als ich noch als Blutspezialistin aktiv war, ist mir oft aufgefallen, dass es viele Patienten gibt, die zwar relativ niedrige Blutwerte (Hämoglobin, Leukozyten, Thrombozyten) haben – auch nach Stammzelltransplantation – aber dennoch über lange Zeit keine Leukämie entwickeln. Solange ein Patient ohne Transfusion auskommt, müssen also niedrige Blutwerte nicht unbedingt als «Krankheitszeichen», sondern können sogar als «Gesundheitszeichen» interpretiert werden.

Passend zu diesen früheren Beobachtungen wurde in einer neuen Studie festgestellt, dass bei 185 Patienten, die chronisch niedrige Granulozytenwerte (weisse Blutkörperchen) hatten, leukämieverdächtige Mutationen selten nachweisbar sind.

Quelle: BLOOD 2021 132 (suppl. 1), S.16

Manchmal kann weniger auch besser sein.