

Fach-NEWS für das SNBST (Schweizer Netzwerk Blutstammzelltransplantierter)

Juni 2022

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

1. COVID-19: Wissen wir genug darüber? NEIN!

Die Covid-19-Infektion ist wieder im Vormarsch, es sterben immer noch Patienten daran, besonders in armen Ländern, die sich die teure Impfung nicht leisten können. Die Nebenwirkungen der gängigen Impfstoffe können - wenn auch selten – schwerwiegend sein, und Patienten mit einem geschwächten Immunsystem werden durch die Impfung zu wenig geschützt. Auch das Problem der Long-Covid-Patienten ist noch ungelöst. Zudem kennt man immer mehr Subtypen des Coronavirus, nicht aber deren Auswirkungen.

Es gibt Neuigkeiten:

a) Impfung gegen Covid-19

Wir – die keine Impfgegner sind – haben selber die Erfahrung mit der Impfung gemacht. Wir wissen auch, dass es Unterschiede gibt zwischen Impfstoffen verschiedener Produzenten, und auch, dass für gesunde Personen die dritte, die Boosterimpfung, weltweit empfohlen wird. Die meisten von uns wissen auch, dass zur Zeit die Omikron-Variante des Covid-19-Virus überall kursiert und hochansteckend ist. Die häufigsten heute bekannten Subtypen des Omikron-Virus sind BA.1 und BA.2. Immer häufiger wird aber der Subtyp BA.5, über den es noch keine grossen Studien gibt.

Quelle: bz 16. Juni 2022

Dazu die neuesten Studien:

- Schutz der Booster-Impfung gegen die Omikron-Variante (Subtyp BA.1 oder BA.2)

Die Frage, ob die Booster-Impfung nur gegen die bis vor kurzem häufigere Delta-Variante, oder auch gegen die heute viel häufigere Omikron-Variante wirksam ist, wurde in einer Studie an ca. 190'000 Teilnehmern getestet. Diese waren schon 2x mit dem Pfizer-Impfstoff geimpft. Der Booster-Impfschutz war 91% für die Deltavariante und 60% für die Omikron-Variante. Die 3. Impfung schützte alle Teilnehmenden vor schweren Covid-19-Infektionen; die Patienten mit der Omikron-Variante hatten häufiger leichte und klinisch nicht erfassbare Infektionen als Patienten mit der Delta-Variante.

Quelle: NEJM 2022 386; 19, S.1804-1816

Ob eine vierte Impfung gegen die Omikron-Variante sinnvoll ist, darüber wird bei uns diskutiert. In Israel zeigte eine grosse Studie, dass eine vierte Impfung Patienten mit der Omikron-Variante vor schweren bis tödlichen Verläufen schützt.

Quelle: NEJM 2022 386; 18, S.1712-1720

Auch eine neue Studie aus Südafrika, dem Herkunftsland der Omikron-Variante, zeigt, dass die Impfstoffe von Pfizer-BioNTech und von Johnson & Johnson gegen die Omikron-Variante mehr als 5 Monate nach der Impfung noch über 70% aktiv sind.

Quelle: NEJM 2022 386; 23, S.2243, S. 2243-2245

In Israel wird eine vierte Booster-Impfung generell empfohlen.

Quelle: NEJM 2022 386; 17, S.1603-1614

- Vorteile von neuen Impfstoffen

Wie in früheren Fach-News schon berichtet, können die heute gebräuchlichen Impfstoffe – wenn auch selten – schwere Nebenwirkungen haben, vor allem bei jungen männlichen Patienten: Entzündung des Herzmuskels und Thrombosen.

- Novavax (Nuvaxovid®) ist ein neuer Impfstoff, der an mehr als 100 Kliniken in den USA und Mexiko an beinahe 30'000 Personen doppelblind getestet wurde. Die Impfung hatte eine sehr gute Schutzwirkung und keine der nach bisherigen Impfstoffen bekannten schweren Nebenwirkungen. Zudem kann er bei Kühlschranktemperaturen aufbewahrt werden (im Unterschied zu den bisherigen Impfstoffen, die eisgekühlt transportiert und aufbewahrt werden müssen).

Quelle: NEJM 2022 386; 6, S.531-542

- Zifivax ist ein weiterer neuer Wirkstoff, dessen Kernaktivität nicht nur Anteile des Covid-19-Virus enthält, sondern auch des Rezeptors für das Virus auf Empfängerzellen. Er wurde an 31 asiatischen Zentren an 28'873 Teilnehmern in einer Doppelblindstudie getestet: Eine symptomatische Covid-19-Infektion trat bei Kontrollpersonen 5x häufiger auf als bei den mit Zifivax Geimpften. Die Nebenwirkungen waren vor allem an der Einstichstelle und waren bei allen Empfängern kurzfristig; keine schweren Nebenwirkungen traten auf. Auch dieser Impfstoff kann bei Kühlschranktemperatur aufbewahrt werden.

Quelle: NEJM 2022 386; 22, S.2097-2111

- Covifenz ist ein hochinteressanter neuer Wirkstoff, da er *pflanzlich* ist. Bakterien, die einen nichtinfektiösen Teil des Covid-19-Virus enthalten, werden in die Wurzeln einer australischen Unkrautpflanze injiziert. Mit dem Wachstum der Pflanze vermehrt sich der Wirkstoff in ihren Blättern.

Mit diesen Blättern kann der Hauptwirkstoff rasch und billig gewonnen werden. Diese Methode wurde schon für die Produktion anderer Virus-Impfstoffe angewendet. (Da er pflanzlicher Natur ist, dürfte er auch von einigen der bisherigen Impfgegnern akzeptiert werden). Auch dieser Impfstoff kann bei Kühlschranktemperatur aufbewahrt werden.

In einer Studie an 85 Zentren in Kanada/USA/Südamerika an 24'141 Teilnehmern verhinderte der Impfstoff eine schwere Covi-d19-Infektion in 78,8% der Fälle, unter denen jedoch keiner mit der Omikron-Variante war.

Die Nebenwirkungen waren vor allem lokaler Natur an der Infektionsstelle; schwere Komplikationen (Herzmuskelentzündung und Thrombose) traten nicht auf.

Quelle: NEJM 2022 386; 22, S.2084-2096

- Sollen auch Kinder gegen Covid-19 geimpft werden?

Eine Studie mit dem geläufigen mRNA-1273 von Moderna zeigte an 4'016 6-11-jährigen Kindern, dass der Impfstoff die Antikörperbildung gegen das Virus induziert und vor klinischen Infektionen schützt, wie bei Erwachsenen. Die Nebenwirkungen waren ähnlich wie bei Erwachsenen, Herzmuskelentzündung und Thrombose traten aber nicht auf.

Quelle: NEJM 2022 386; 21, S.2011-2023

- Covid-19-Impfung bei Patienten mit geschwächtem Immunsystem

Patienten, die eine Krankheit der antikörper-bildenden B-Immunkzellen (z.B. chronisch lymphatische Leukämie (CLL) oder Multiples Myelom (MM)) haben, reagieren erwartungsgemäss schlecht auf die Covid-19-Impfung. Auch Patienten nach einer Blutstammzelltransplantation haben ein in der Frühphase geschwächtes Immunsystem und reagieren zu wenig auf eine Covid-19-Impfung.

In einer schwedischen Studie an 64 CLL-Patienten wurde gezeigt, dass der Impfeffekt nach zwei Dosen sehr gering, jedoch nach einer dritten Dosis stärker war. Bei Patienten, die mit dem Antikörper gegen B-Zellen Rituximab® behandelt wurden, war der Impfschutz sehr gering.

Quelle: BLOOD 2022 139; No.5, S. 678-716

Ähnliches wurde an 72 MM-Patienten beobachtet: Bei 48% der Patienten, die mit dem Anti CD38-Antikörper Daratumumab® behandelt wurden, war der Impfschutz sehr schlecht. Auch bei unbehandelten MM-Patienten und solchen, die mit einer anderen (nicht anti-CD38) Therapie behandelt wurden, war der Impfschutz wesentlich geringer als bei Gesunden.

Quelle: BLOOD 2022 139; No.6, S. 942-946

Jedoch erfreulich, und bisher nicht erkannt und erforscht, ist die Beobachtung, dass bei Patienten mit solchen Krankheiten der antikörper-bildenden B-Immunkzellen deren gesunde *T-Immunkzellen* und ihre schützende Wirkung unversehrt sind. Das bedeutet, dass sich deswegen auch für diese Patienten die Impfung lohnt!

Quelle: BLOOD 2022 139; No.1, S. 12-13

b) Therapie mit Blutplasma von Patienten nach durchgemachter Covid-19-Infektion

Der erste Arzt, der Covid-19-neuerkrankte Patienten mit dem Blutplasma von Genesenen behandelte, war der Chef des Basler Blutspendezentrums Prof. Andreas Buser! Seither sind weitere Studien durchgeführt worden. Hier die Resultate einer grossen amerikanischen Studie an 1'181 Patienten (die meisten ungeimpft) mit symptomatischer Covid-19-Infektion, die entweder mit Covid-19-Patienten-Plasma oder Plasma von Gesunden behandelt wurden.

Eine Verschlimmerung der Krankheit, die zu einem Spitaleintritt führte, war bei den Kontrollpatienten doppelt so häufig als bei Patienten, die Plasma von einem genesenen Covid-19-Patienten erhalten hatten.

Quelle: NEJM 2022 386; 18, S. 1700-1710

c) Ganz neu ist eine Kombination von 2 monoklonalen (spezifisch gegen Covid-19 gerichteten) Antikörpern:

Das Medikament ist Tixagevimab-Cilgavimab (Evusheld™). Die Antikörper wurden aus Immun-B-zellen von Patienten gewonnen, die eine Covid-19-Infektion durchgemacht hatten. Das Kombi-Medikament wurde intra-muskulär Patienten verabreicht, die ein geschwächtes Immunsystem hatten (und darum ungenügend auf eine Impfung reagiert hätten). Eine symptomatische Covid-19-Infektion trat bei 8 von 3'441 nach der einmaligen Spritze von AZD 7442 auf (0.23%), und bei 17 von 1'731 Kontrollpatienten (1.0%), von denen 5 an der Infektion starben. Die Nebenwirkungen entstanden nur lokal an der Injektionsstelle. Der Schutz vor einer Covi-19-Infektion dauerte 9 Monate, d.h. länger als nach allen bisherigen Antikörpertherapien.

Quelle: NEJM 2022 386; 23, S. 2188-2200

Auch im Universitätsspital Basel wird Evusheld™ transplantierten Patienten angeboten, die nach der Covid-19-Impfung zu wenig Antikörper gegen das Corona-Virus gebildet haben.

d) Medikamente gegen Covid-19

Weil sowohl Impfung wie Antikörpertherapie eine zeitlich begrenzte Wirkung gegen die Covid-19-Infektion haben, wurden neue Medikamente (die in Tablettenform eingenommen werden) entwickelt.

- Molnupiravir (Lagevrio®)

Die Wirkung dieser Substanz gegen andere Viren – u.a. Grippe-Viren – ist bekannt. Sie wurde versuchsweise darum auch gegen das Covid-19-Virus eingesetzt. An einer grossen englischen Studie nahmen 1'433 ungeimpfte ambulante Patienten mit einer leichten bis mittelschweren Covid-19-Infektion teil. Die Hälfte von ihnen wurde mit Lagevrio® - oral – während 5 Tagen behandelt, die Kontrollpatienten mit wirkungslosen Tabletten. Das Risiko einer Hospitalisation oder Tod war bei den Patienten mit Lagevrio® 30% geringer als bei den Kontrollpatienten. Ob es auch gegen das Omikron-Virus wirksam ist, bleibt noch offen.

Quelle: NEJM 2022 386; 6, S. 509-520

- Nirmatrelvir (Paxlovid™)

An einer amerikanischen Studie nahmen 2'246 nicht-hospitalisierte ungeimpfte Patienten mit leichter bis mittelschwerer Covid-19-Erkrankung teil. Die Hälfte von ihnen wurde mit Paxlovid™ - oral – während 5 Tagen behandelt, die andere Hälfte mit Kontrolltabletten.

Das Fortschreiten der Krankheit wurde durch Paxlovid™ in 90% verhindert. Kein Patient starb an der Krankheit; in der Kontrollgruppe starben 12 Patienten an Covid-19.

Übelkeit und Durchfall waren die häufigsten Nebenwirkungen. Weil die Studie 2021 durchgeführt wurde, weiss man noch nicht, ob Paxlovid™ auch gegen die Omikron-Variante aktiv ist.

2. Neue Therapien für die akute myeloische Leukämie (AML)

Die akute myeloische Leukämie ist – mit Ausnahme von einigen heute bekannten Varianten – immer noch eine schwere Bedrohung, vor allem für ältere Patienten, die keine starke Chemotherapie vertragen. Die Forschung ist hochaktiv, mit dem Ziel neuer Therapiemöglichkeiten, auch wenn diese klinisch heute noch nicht angewendet werden können.

- AML-Zellen brauchen für ihr Wachstum den Faktor Rio-Kinase 2, der Informationen im Zellplasma überträgt. In AML-Zellen ist dieser stark erhöht. Ein Hemmer dieses Faktors in Kultur und in Tiermodellen der AML zeigte starke Aktivität gegen AML; vielversprechend für klinische Anwendung!

Quelle: BLOOD 2021 Vol 204 No 1, S. 245-255

- Neue Immuntherapie gegen AML

AML- und andere Tumorzellen schützen sich vor dem Angriff von Immunzellen mit gewissen Proteinen auf der Zelloberfläche, eines davon ist MILA/B. Dieses mit Antikörpern zu vernichten, und damit die AML-Zellen empfindlich auf Zerstörung durch Immunzellen zu machen, ist in der folgenden Studie gelungen:

Der neue Antikörper gegen MILA/B heisst 7C6 und machte in einem Mausmodell und in der Kultur von menschlichen AML-Zellen diese wieder empfindlich auf Immunzellen. Diese zerstörten die AML-Zellen, indem sie sie «auffressen». Wenn in diesen Experimenten Romidepsin (Istadox®) zusätzlich verabreicht wurde, verstärkte sich der Effekt gegen AML-Zellen. Klinische Versuche sind geplant.

Quelle: BLOOD 2022 Vol 139 No 2, S. 205-215

- AML-Zellen zur Reife zwingen

Wenn AML-Zellen ausreifen könnten, würden sie zu gutartigen bakterien-fressenden weissen Blutkörperchen (Granulozyten) auswachsen. In einer neuen Studie ist das gelungen:

Nachdem die Autoren den Reifungsprozess der normalen Granulozyten mit neuesten Methoden analysiert hatten, fanden sie, durch welchen Faktor der Reifungsprozess in AML-Zellen blockiert wird. Er heisst APA (alternative polyadenylation). Die Entfernung von APA aus den AML-Zellen verursacht deren Ausreifung. Diese therapeutische Reifungsstimulation könnte ausser für AML-Zellen auch für andere Leukämien ein ganz neuer Ansatz sein, sagen die Autoren.

Quelle: BLOOD 2022 Vol 139 No 3, S. 424- 438

- Welche angeborenen Gene erhöhen die AML-Gefahr?

Längst bekannt ist, dass Kinder und Jugendliche mit Down-Syndrom häufiger an Leukämie erkranken als Normale. Neulich wurden 391 erwachsene AML-Patienten genetisch hochexakt getestet. Man untersuchte zuerst 1'547 mögliche Varianten von 228 Genen und fand, welche Varianten von 4 Genen in Haut- und Blutzellen von AML-Patienten häufig waren und den Verlauf der Krankheit mitbestimmten. Mehrere dieser Varianten fand man dann auch bei gesunden Angehörigen der Patienten. So definierten die Autoren ein neues – wenn auch seltenes – familiäres Risiko, an AML zu erkranken. Dies bedeutet z.B., dass ein Familienmitglied mit der gleichen AML-fördernden Gen-Variante nicht als Stammzellspender in Frage kommt. Die Autoren empfehlen, dass diese exakte Genanalyse häufiger/immer bei AML-Patienten durchgeführt werden sollte.

Quelle: BLOOD 2022 Vol 139 No 8, S. 1208-1221

- Den AML-Zellen die Nische / das Bett zerstören

In einer amerikanischen Studie wurde die Substanz Uporleselan (GMI-1271), welche das Einnisten der AML-Zellen im Knochenmark hemmt, an Patienten mit einem Rückfall, oder solchen, die durch bisherige Therapien nicht geheilt wurden, getestet. Uporleselan wurde in Kombination mit gängiger Chemotherapie verabreicht.

In einer Phase 1 der Studie an 19 Patienten wurde die klinische Verträglichkeit von Uporleselan getestet; diese war so gut, dass es in einer zweiten Phase an weiteren 47 Patienten getestet wurde. 33% wurden vollständig geheilt. Dann wurde das Medikament an 25 über 60-jährigen Patienten mit neudiagnostizierter AML getestet. 52% erreichten eine vollständige Heilung. Unerwartet war, dass Uporleselan die Nebenwirkungen der gleichzeitig verabreichten Chemotherapie verringerte. Weitere grosse Doppelblindstudien sind unterwegs.

Quelle: BLOOD 2022 Vol 139 No 8, S. 1135-1146

3. Wer hätte das gedacht?

a) Für Fleisch keine Tiere mehr töten!

Aus Stammzellen von Kühen oder aus Eiern von Hühnern kann in Kultur schmackhaftes Rinds- oder Pouletfleisch gezüchtet werden. In Israel gibt es Startups dafür, MIGROS ist teilweise mitbeteiligt; noch ist die Fabrikation zu teuer für verkäufliche Produkte, aber vielleicht gibt es bald «VEGI-FLEISCH»!

Quelle: Neue Zürcher Zeitung, 14.06.2022, S. 22-23

b) Akuter Herztod – kein Defibrillator greifbar

Das passiert leider häufig, auch wenn der Patient nicht allein ist. Oft ist ein lebensrettender Defibrillator, der dank ausführlicher Information auch von Laien bedient werden kann, so weit entfernt, dass der Patient stirbt, bevor der Defibrillator ankommt. In Schweden werden Drohnen entwickelt, die mit einem Defibrillator ausgerüstet den Patienten viel rascher erreichen als mit allen anderen Transportmitteln. Im NEJM wird ein Fall in allen Einzelheiten beschrieben: Ein 71-jähriger Patient erleidet einen plötzlichen Herzstillstand, seine Frau bestellt einen Defibrillator per Drohne, der Patient wird «defibrilliert», ins Spital gebracht – uns verlässt nach 7 Tagen gesund das Spital.

Quelle: NEJM 2022 386; 20 S. 1953-1954

c) Tod an Nierenversagen – kein passender Spender vorhanden

Schon lange wird versucht, Organe von Schweinen als Ersatz für Menschen-Organe zu verwenden, vor allem für die Nierentransplantation. Diese Versuche sind bis jetzt misslungen, weil das Immunsystem des Empfängers die Niere unmittelbar nach der Transplantation abstößt.

Nun werden in einer Studie Schweine genetisch so verändert, dass ihre Nieren für das menschliche Immunsystem verträglich werden. In einem ersten Versuch wurden zwei Patienten, die wegen schwerer Niereninsuffizienz schon hirntot waren, die keinen Nierenspender hatten, eine solche Schweineniere transplantiert. Diese funktionierte wie eine gesunde Menschen-Niere so lange der Patient künstlich am Leben erhalten wurde.

Quelle: NEJM 2022 386; 20 S. 1889-1897