

## **Fach-NEWS SVBST Sommer 2019**

Catherine Nissen

1. Neues über die medikamentöse Therapie von
  - a) Akuter myeloischer Leukämie (AML)
  - b) Chronisch myeloischer Leukämie (CML)
  
2. Neues über Wirkungen und Nebenwirkungen von CAR-T's in der Behandlung von Leukämie und Lymphomen
  
3. Neues über die Therapie von Komplikationen der Blutstammzelltransplantationen
  - a) GvH: Neue Medikamente, auch gegen GvH-bedingte Lungenfibrose
  - b) Wieviel Bluttransfusionen braucht ein Patient, wenn sein passender Stammzellspender eine andere Blutgruppe hat?

## 1.a)

### **AML (Akute myeloische Leukämie): neue therapeutische Ausblicke**

Die heute übliche Chemotherapie für AML bringt selten Heilung; auch nach Stammzelltransplantation sind Rückfälle nicht selten. Neue therapeutische Ideen sind willkommen. Ein ganz neuer Ansatz wurde an 672 Leukämie Gewebeproben von 562 AML-Patienten getestet: Statt die Leukämiezellen direkt, wurden die wachstumsfördernden Zellen in ihrem Umfeld im Knochenmark therapeutisch mit der neuen Substanz GW-2580 vernichtet. Das Wachstum der Leukämie-Vorläuferzellen (nicht der ausgereiften Leukämiezellen) wurde verhindert. Dieser Effekt wird verglichen mit den Erfolgen der alten römischen Armee: „Den Feind verhungern lassen ist besser, als ihn zu töten.“

GW-2580 als Zusatztherapie zu bestehenden AML-Therapien ist vielversprechend.

Quelle: BLOOD 2019 133; 6 S.588

## 1.b)

### **CML (Chronische myeloische Leukämie): ein Leben lang Tabletten schlucken?**

Dass die Medikamente gegen CML so erfolgreich sind, liegt daran, dass die genetische Ursache der CML exakt bekannt ist. Gegen das bcr/abl – das krankmachende Resultat einer Chromosomenverschiebung – konnten präzise zielgerichtete Medikamente entwickelt werden; es war eine Revolution in der Leukämietherapie. Weil die Medikamente auch Nebenwirkungen haben, wünschen alle Patienten, sie einmal wieder absetzen zu können. Ist das möglich? Fragen CML-Patienten, denen Glivec® oder ein Folgeprodukt davon das Leben gerettet hat. Aus der Erfahrung von Patienten, die – erlaubt oder unerlaubt – das Medikament gestoppt haben, weiss man, dass ein langfristiges, vollkommenes Verschwinden von bcr/abl selten ist, und, dass Rückfälle von CML häufig sind.

Inzwischen hat die Leukämietherapie grosse Fortschritte gemacht: Merkmale auf der Oberfläche der Leukämiezellen (die Chromosomenanomalie bcr/abl liegt im Zellinneren) können von Immunzellen erkannt und die Leukämiezellen können vernichtet werden. Interessanterweise haben die CML-Zellen auf ihrer Oberfläche viele bisher kaum untersuchte Gewebemerkmale der HL-A-Gruppe, die auf normalen Zellen nicht nachweisbar sind. Gegen diese Merkmale konnten T-Lymphozyten entwickelt werden, welche Leukämiezellen von CML-Patienten während der Therapie mit Glivec® oder einem anderen CML-Medikament töteten.

Ein neuer Ausblick für die Behandlung von Restleukämie mit zielgerichteten T-Zellen, z.B. CAR-T's (s.u.).

Quelle: BLOOD 2019 133; 6 S.550

## 2.

### **CAR-T's**

CAR-T's (chimeric antigen receptor T-Zellen) sind genetisch umfunktionierte langlebende T-Lymphozyten des Patienten (oder neuerdings auch eines Spenders), welche bestimmte Oberflächenmerkmale von Tumorzellen besser erkennen als unbehandelte Lymphozyten. Sie haben eine unmittelbare, starke Tötungskraft auf bösartige Zellen, die das entsprechende Oberflächenmerkmal tragen.

Als neue Therapie gegen lymphatische Leukämie und Lymphome sind sie mittlerweile bekannt geworden. Sie werden auch nach Stammzelltransplantation – vor allem bei akuter lymphatischer Leukämie (ALL) eingesetzt, falls die Transplantation nicht erfolgreich war, oder als Vorbehandlung für eine Transplantation bei Patienten mit schwer behandelbarer Leukämie. Es sind auch vielerlei neue CAR-T's gegen verschiedene andere Tumormarker – auch auf soliden Tumoren – entwickelt worden, sogar solche, welche die Blut- / Hirnschranke passieren und gegen Hirntumoren eingesetzt werden können.

Auch die Nebenwirkungen von CAR-T's können erheblich sein; Gegen diese gibt es neue Therapieempfehlungen. Lange bekannt ist der sogenannte „Zytokinsturm“, verursacht durch Zerfallsprodukte der getöteten Tumorzellen, mit hohem Fieber und Allgemeinsymptomen, die tödlich sein können. Der Hauptverursacher dieses Sturms ist das sogenannte Cytokin IL-6. Dieses kann heute mit einem Antikörper erfolgreich behandelt werden.

Nach der CAR-T Therapie können auch schwerste Nerven- und Hirnschädigungen – ähnlich wie bei Hirnschlag – auftreten, die nicht durch das Cytokin IL-6 verursacht sind.

Neue Forschungsergebnisse haben gezeigt, dass diese Nervenschädigungen durch weisse Blutkörperchen (Leukozyten) verursacht werden. Leukozyten brauchen für ihr Wachstum den Faktor GM-CSF. Entsprechend konnten mit einem Antikörper gegen GM-CSF die CAR-T-Nebenwirkungen auf das Nervensystem beseitigt werden. Es gelang sogar, experimentell das Gen für GM-CSF aus den CAR-T's zu entfernen und damit deren nervenschädigende Wirkung zu beseitigen. Interessant und überraschend ist die Tatsache, dass durch diese Therapie zudem die antileukämische Wirkung der CAR-T's verstärkt, und deren Lebensdauer verlängert wird.

Quelle: BLOOD 2019 133; 7 S.697

Die Nerven- und Hirnschädigungen nach CAR-T-Therapie werden durch den Antikörper gegen IL-6 TOCILIZUMAB nicht verhindert, sie werden sogar verstärkt. In einer Studie an 24 Patienten, die nach CAR-T-Therapie Hirn- oder Nervenschäden erlitten, wurden Risikofaktoren für diese Komplikation erkannt:

Niedrige Blutplättchen-Werte und einige Laborwerte – unter anderem zirkulierender GM-CSF – früh nach der CAR-T gingen schwerer Nerven- und Hirnschädigung voraus. Klinische Studien mit einem Antikörper gegen GM-CSF sind in Planung.

Quelle: BLOOD 2019 133; 17 S.1876

Eine klinische Studie an CAR-T-behandelten Patienten hat gezeigt, dass eine starke vorbereitende immunschwächende Therapie zur Vernichtung der normalen, unbehandelten Lymphozyten den Erfolg der CAR-T-Therapie verstärkt.

Quelle: BLOOD 2019 133; 17 S.1876

### **3 a).**

#### **Graft-versus-Host-Krankheit**

Die bisherigen Therapien und vorbeugenden Massnahmen gegen die GvH haben zum Ziel, die verursachenden Immunzellen im Transplantat zu entfernen oder medikamentös zu vernichten.

Dabei werden aber die erwünschten Eigenschaften – vor allem der T-Zellen – mit zerstört.

Deshalb ist es ein neues Ziel, die T-Zellen im Transplantat so zu verändern, dass sie die Empfängergewebe nicht angreifen, jedoch ihre erwünschten Eigenschaften behalten, - zum Beispiel das Erkennen und Vernichten von Restleukämiezellen im Empfänger.

Zwei Studien dazu liefern experimentelle Resultate.

Aktive und regulierende T-Zellen (TREG's) stehen im gesunden Körper in einem fein kontrollierten Gleichgewicht zueinander. Bei GvH ist dieses zugunsten der aktiven T-Zellen gestört. Deshalb ist es ein Hauptziel der GvH-Therapie dieses Ungleichgewicht zugunsten der hemmenden TREG's zu verändern. Dem Patienten angereicherte TREG's zu transfundieren, ist eine aufwändige Methode, die schon angewendet wird. Sinnvoller wäre es, seine eigenen TREG's auf Vordermann zu bringen. In diesem Sinn hoch interessant und vielversprechend ist die Beobachtung, dass die körpereigene Substanz Sirtuin-1 in unreifen T-Zellen diese zur Ausreifung in aktive T-Zellen stimuliert. Wenn in T-Zellen das Gen für Sirtuin-1 vernichtet wird, reifen diese zu hemmenden TREG's aus. Inzwischen wurde eine Sirtuin-1-Hemmsubstanz entwickelt – EX-527 – die dasselbe bewirkt. In einem GvH Mausmodell verhinderte dieses das Auftreten von GvH, ohne die gewünschte antileukämische Wirkung der Spenderzellen gegen allfällige Restleukämie abzuschwächen. Die Wahrscheinlichkeit, dass EX-527 auch klinisch erfolgreich sein wird, ist hoch. Im Tiermodell verhindert es das Auftreten von GvH und ist aktiv gegen schon bestehende aktive und chronische GvH. Ein echter Lichtblick.

Quelle: BLOOD 2019 133; 3 S.266

Eine weitere Entdeckung spricht dafür, dass die aggressiven T-Zellen im Transplantat „geschädigt“ werden können, ohne dass deren gewünschten antileukämischen Eigenschaften verloren gehen. Unter den unendlich vielen „Übersetzungsfaktoren“ – verantwortlich für die Übersetzung einer genetischen Information in das entsprechende Protein – wurde einer erkannt, der unter anderen die T-Zellen aktiviert: „Nrf2“. Wenn dieser in einem Mausmodell aus den T-Zellen des Transplantats entfernt wird, geht das Transplantat gut an, die Empfänger erleiden keine GvH, behalten aber die T-Zell-Aktivitäten gegen Unerwünschtes, z.B. gegen verbleibende Leukämiezellen.

Die Autoren schliessen daraus, dass Nrf2 eine vielversprechende Zielsubstanz für neue Therapien gegen GvH sein wird.

Quelle: BLOOD 2018 132; 26 S.2763

Die chronische GvH hat viele Zielorgane, deren Befall unterschiedliche klinische Beschwerden verursachen. Wenn die Lunge betroffen ist, leidet der Patient unter Luftnot bei Anstrengung, was seine Lebensqualität massiv einschränken kann. Therapeutisch wurden gegen chronische GvH allgemein wirkende Substanzen empfohlen und eingesetzt, unabhängig vom befallenen Organ. Neuerdings gibt es Hinweise für eine Therapie, welche speziell für den Lungenbefall der GvH Besserung verspricht.

Für die primäre Lungenfibrose, eine Autoimmunkrankheit, die klinisch gleich verläuft wie die Lungenfibrose im Rahmen der GvH nach Stammzelltransplantation, gibt es zwei neuere Medikamente: Pirfenidon (Markenname Esbriet®) und Nintedanib (Markenname Ofev®), die – allerdings mit erheblichen Nebenwirkungen – das Fortschreiten der Lungenfibrose aufhalten. Dies wurde in einem Fall von primärer Lungenfibrose eindrücklich dokumentiert.

Quelle: New England Journal of Medicine 2019 380; 13 S.1268

Ganz neu sind die Resultate mit einer Substanz, die gegen „Fibrose“ im Rahmen der GvH aktiv ist. In einem Mausmodell für chronische GvH bewirkte die Substanz „79-6“ eine starke Besserung der Lungen-GvH-Symptome. Klinisch wurde die Substanz bisher nicht getestet, aber sie bringt Hoffnung, dass endlich auch die klinisch beschwerliche chronische Lungen-GvH mit normalem Leben vereinbar wird.

Quelle: BLOOD 2019 133; 1 S.94

### 3 b).

#### **Die Rolle der ABO-Blutgruppe bei der Stammzelltransplantation**

Das Übereinstimmen der Gewebemerkmale der weissen Blutkörperchen (HL-A= human leukocyte antigen) zwischen Spender und Empfänger ist die Voraussetzung für das Gelingen einer Stammzelltransplantation. Die Merkmale der roten Blutkörperchen (A, B, O) müssen bei Spender und Empfänger nicht gleich sein. Allerdings ist schon lange bekannt, dass die Erholung der roten Blutkörperchen – und damit des Hämoglobinwertes – sich verzögern kann, wenn z.B. der Spender Blutgruppe A und der Empfänger Gruppe O hat. Die im Empfänger natürlich vorhandenen Antikörper gegen Blutgruppe A überleben die Transplantation und zerstören die ersten, aus den Spenderstammzellen auswachsenden roten Blutkörperchen. Der Hämoglobinwert erholt sich deshalb langsamer als die weissen Blutkörperchen. In den meisten Fällen erschöpft sich die Antikörperproduktion innerhalb einiger Monate nach der Transplantation und der Hämoglobinwert normalisiert sich.

Manchmal jedoch hört der Empfänger nicht auf, gegen die ihm fremde Blutgruppe Antikörper zu bilden. Dann zerstört sein Immunsystem alle roten Blutkörperchen des Spenders und er braucht regelmässig Transfusionen seiner ursprünglichen Blutgruppe (in diesem Fall Gruppe O), um zu überleben. Ein solcher totaler Ausfall der Bildung roter Blutkörperchen ist mit den heute üblichen Therapiemethoden kaum beeinflussbar.

Kürzlich wurde an einem 72-jährigen Patienten mit dieser Komplikation eine neue Art der Therapie versucht. Der Patient wurde wegen eines myelodysplastischen Syndroms (MDS) von einem HL-A vollständig passenden Spender transplantiert. Er hatte Blutgruppe O, sein Spender Blutgruppe A. Als Vorbereitung bekam er die in diesem Alter übliche reduzierte Chemotherapie. Seine Leukozytenwerte vom Spendertyp erholten sich rasch und seine Grundkrankheit MDS war nicht mehr nachweisbar, aber die Erholung der roten Blutkörperchen blieb aus, trotz Therapie mit den stärksten heute üblichen Medikamenten gegen Antikörper bildende Immunzellen. Dann erhielt er ein Medikament, welches sonst gegen bösartige antikörperbildende Zellen (z.B. Multiples Myelom) erfolgreich eingesetzt wird: den Antikörper DARATUMUMAB (Markenname in der Schweiz: Darzalex®). Nach nur zwei Dosen des Medikamentes, das er ohne Nebenwirkungen vertrug, normalisierte sich der Hämoglobinwert vollständig und langfristig. Es brauchte diese schwere Form der totalen Transfusionsabhängigkeit nach ABO-unverträglicher Stammzelltransplantation, um den Einsatz eines so starken Medikamentes zu rechtfertigen. Das Resultat ermutigt nun aber, dieses auch bei anderen Patienten einzusetzen, die wegen Antikörper gegen die ABO Blutgruppe ihres Spenders zu viel Transfusionen brauchen.

Quelle: New England Journal of Medicine 2018 379; 1 S.1846