

## Fach-NEWS aus der Hämatologie und der Stammzelltransplantation

Informationen für Patientinnen und Patienten, deren Angehörige, Freundinnen und Freunde oder Stammzellspenderinnen und Stammzellspender

von Prof. em. Dr. med. Catherine Nissen, pensionierte Spezialärztin für Hämatologie

*Damit einige Fachbegriffe und deren Abkürzungen verständlich werden, sind sie am Anfang des entsprechenden Kapitels erklärt.*

### 1. NEWS über CAR-T's

*Die Abkürzung «CAR-T's» steht für «Chimeric Antigen Receptor T-cells». Das sind stark tumor-tötende T-Immunezellen (T-Lymphozyten), die aus T-Lymphozyten des zu behandelnden Patienten genetisch so umgebaut werden, dass sie auf der Oberfläche einen Rezeptor entwickeln, der bestimmte Krebs-spezifische Marker auf bösartigen zirkulierenden Zellen erkennt und diese tötet, wenn die CAR-T's dem Patienten zurücktransfundiert werden.*

*«Chimärisch» sind sie, weil sie ein genetisches «Mischwesen» aus eigenen und eingebauten Genen sind.*

*Die Abkürzung «CD» steht für «Cluster of Differentiation». Es ist ein System zur Benennung von Zelloberflächenmolekülen, die zur Identifizierung von Zellen (insbesondere Immunezellen) dienen, sie sind wichtig für die Diagnose von Krankheiten wie Leukämie und die Erforschung der Immunantwort. Die schon lange bekannten CD's haben niedrige Zahlen, je neuer ihre Erkenntnis, desto höher ihre Zahl.*

*Die Abkürzung «STZT» steht für Blutstammzelltransplantation; entweder von eigenen oder gespendeten Stammzellen.*

*Schon lange ist bekannt, dass die Heilwirkung der CAR-T's mit jener der STZT bei einigen Krankheiten vergleichbar ist.*

*Die ersten klinisch erfolgreich verwendeten CAR-T's waren – und sind noch – gegen den für B-Lymphozyten typische Oberflächenmarker CD19 gerichtet.*

*Inzwischen sind viele weitere CAR-T-Typen entwickelt worden, die sich gegen Oberflächenmarker anderer bösartige Zelltypen richten. Auch werden gegen Nebenwirkungen und ungenügende Wirkungen der CAR-T-Therapie neue Therapien entwickelt. Hier eine kurze Zusammenfassung neuer, klinisch bedeutender Studien über CAR-T's.*

#### Zu frühes Aussterben der CAR-T's im Empfänger

Für die klassische Kinderleukämie (akute B-Zell-Leukämie) ist die CAR-T-Therapie schon zu einer üblichen Therapie geworden. Der Oberflächenmarker auf den Leukämiezellen ist

CD19. Allerdings weiss man mittlerweile, dass für dauerhafte Befreiung von Leukämiezellen die CAR-T's lange überleben müssen. Weil dies oft nicht der Fall ist, d.h. weil die Überlebenszeit der CART's bei manchen Patienten zu kurz ist, wurde eine neue Technik entwickelt, dank welcher das Immunsystem des Patienten stärker mit dem Leukämiemarker CD19 stimuliert wird: T-Zellen des Patienten werden genetisch so umfunktioniert, dass sie sowohl in der Zelle wie auf deren Oberfläche den CD19-Marker exprimieren. Diese T-Zellen wurden in einer Studie den Patienten nach der CAR-T-Therapie zurücktransfundiert. Dies bewirkte eine wesentliche Verlängerung der Lebenszeit der CAR-T's und damit eine klinische Verbesserung der Kinder-Leukämie-Behandlung.

Quelle: Blood 2025 Vol 146 / No 7 / S. 789-801

### Häufige Nebenwirkung der CAR-T-Therapie: der Zytokin-Sturm

Wenn die therapeutischen CAR-T's auf die CD19-positiven leukämischen Zielzellen stossen, beginnt eine komplexe immunologische Interaktion zwischen den Angreifer- und den Tumorzellen, bei welcher vielerlei sogenannte Zytokine – klinisch aktive Zellprodukte (auch Botenstoffe der Entzündung) – gebildet werden. Diese können Fieber, Übelkeit, Muskel- und Gelenkschmerzen verursachen. In einer neuen Studie wurde das Medikament Itacitinib – das noch keinen Markennamen hat, das bei verschiedenen Entzündungskrankheiten benutzt wird – therapeutisch gegen den Zytokin-Sturm eingesetzt. Im Unterschied zu vielen bisherigen Therapieversuchen wurde Itacitinib hier erfolgreich eingesetzt. Die erwünschte antileukämische Therapie der CAR-T's wurde bei den 111 Studienpatienten durch Itacitinib nicht negativ beeinflusst, aber der Zytokin-Sturm wurde erfolgreich verhindert!

Quelle: Blood 2025 Vol 146 / No 4 / S. 422-436

### CAR-T's gegen andere Marker als CD19

Die gegen CD19 gerichteten CAR-T's haben deren Erfolgsgeschichte gebahnt. Seit Jahren verlaufen jetzt schon viele neue Studien mit CAR-T-Zellen gegen andere Oberflächenmarker auf den Tumorzellen anderer Krankheiten, z.B. des Multiplen Myeloms (MM). Das von den CAR-T's angezielte Oberflächen-Molekül ist beim MM BCMA (B-cell maturation antigen = Reifungsmolekül der B-Lymphozyten). Gegen diese sind schon zwei Arten von CAR-T's klinisch an 266 Patienten mit therapieresistentem MM getestet worden: idecabtagene vicleucel (Ide-Cel®) und ciltacabtagene autoleucel (Cilta-Cel®), wobei Cilta-Cel® mit 76% langfristigem tumorfreiem Überleben das beste Resultat bewirkte.

Quelle: Blood 2025 Vol 146 / No 14 / S. 1677-1686

Für MM-Patienten, die gegen die BCMA-CAR-T's resistent wurden, gibt es inzwischen eine neue Form, bei der sich die genetisch umfunktionierten Immunzellen gegen den Oberflächenmarker CD70 auf besonders bösartigen MM-Zellen richtet. Mit diesen kann das MM zwar nicht geheilt, aber wesentlich verbessert werden.

Quelle: Blood 2025 Vol 146 / No 7 / S. 819-833

Auch gegen die selteneren Tumoren der T-Zell-Reihe wurden CAR-T's entwickelt. Sie richten sich gegen den Oberflächenmarker CD7, der auf bösartigen Zellen der T-Reihe besonders deutlich vorhanden ist. Diese CAR-T's wurden an 28 Patienten getestet, über 70% davon wiesen anschliessend eine vollständige Remission auf.

Quelle: Blood 2025 Vol 146 / No 10 / S. 1163-1173

### Zu viel Tumorzellen – CAR-T's versagen

Die chronische lymphatische Leukämie (CLL) ist eine der ersten Leukämieformen, die mit CAR-T's gegen den Oberflächenmarker CD19 sehr erfolgreich behandelt wurden. Weil aber bei der CLL die Anzahl zirkulierender Tumorzellen meistens hoch bis sehr hoch ist, sind die CAR-T's überfordert. Das zeigte sich in einer Studie an Patienten mit schwerer therapieresistenter CLL: Patienten mit niedrigen Leukozytenzahlen sprachen besser auf die CAR-T-Therapie an, Patienten mit hohen Leukozytenzahlen müssen chemotherapeutisch vorbehandelt werden.

Quelle: Blood 2025 Vol 146 / No 8 / S. 938-943

## **2. NEWS über die Blutstammzell-Transplantation (STZT)**

*Bei einer STZT werden entweder dem Patienten aus seinem Blut eigene Stammzellen für eine autologe Transplantation, oder einem passenden Spender Stammzellen entweder aus dem Knochenmark oder aus dem Blut für eine allogene Transplantation entnommen und dem Empfängerpatienten intravenös verabreicht.*

*Die vorgeschriebene Anzahl von Blutstammzellen, die für ein funktionierendes Transplantat notwendig ist – gemessen an deren Oberflächenmarker CD34 – heisst nicht, dass die Qualität aller Transplantate gleich ist, das Transplantat ist und bleibt ein Gemisch aus vielerlei Zellen, die nicht alle das Blut- und Immunsystem des Empfängers im gleichen Mass nach der Transplantation wieder herstellen können.*

*Nach einer allogenen Stammzelltransplantation besteht immer die Gefahr, dass die Immunzellen des Spenders die Zellen und Organe des Empfängers als immunologisch «fremd» erkennen und diese angreifen. Klinisch verursacht diese «GvHD», was «Graft-versus-Host-Disease» - Krankheit des Transplantates gegen seinen Gastgeber – bedeutet.*

### «Super»-Stammzellen für die Transplantation

Eine Forschergruppe in China hat experimentell die Stammzellen in viele Untergruppen unterteilt und diese einzeln in einem Mausmodell auf ihre Fähigkeit, bei einem Empfänger das Blut- und das Immunsystem wiederherzustellen geprüft. Ein normales Transplantat enthielt 288 Untergruppen mit unterschiedlicher Wachstumspotenz. So fanden sie jeweils in einem ganzen Transplantat 4% «Super»-Stammzellen, die das Blut- und Immunsystem des Empfängers rasch normalisierten, und auch über weitere Generationen perfekt transplantierbar waren.

Die Haupteigenschaft dieser «Super»-Stammzellen war das Fehlen des Markers CD27 (wichtig für die Ausreifung von T- und B-Lymphozyten) auf ihrer Oberfläche. Die Autoren nehmen an, dass es auch beim Menschen solche CD27 negative Stammzellen gibt, deren Anreicherung in Transplantaten die Transplantations-Resultate stark weiter verbessern könnte.

Quelle: Blood 2025 Vol 146 / No 5 / S. 546-557

### GvHD (Graft versus Host Disease): Verhinderung und Therapie

Die GvHD bleibt trotz vieler verschiedener Therapien eines der Hauptprobleme der allogenen STZT; sie stimuliert die Forschung weiter, darum gibt es einige neue Resultate für den Fall, dass die üblichen Medikamente für Verhinderung und/oder Therapie ungenügend wirksam sind.

An 45 Leukämie-Patienten, die mit den klassischen Methoden von einem Spender / einer Spenderin transplantiert wurden, verhinderte eine neue Substanz das Auftreten akuter GvHD: RGi-2001. Die Substanz hat noch keinen Markennamen - sie befindet sich noch im Experimental-Stadium. 70% der Patienten überlebten 6 Monate ohne akute GvHD, verglichen mit 50% der Kontrollpatienten. Der Wirkungsmechanismus der Substanz ist die Vermehrung von körpereigenen Zellen, die das Immunsystem bremsen. Dieser Mechanismus ist somit ganz neu und sehr interessant für weitere Studien.

Quelle: Blood 2025 Vol 146 / No 17 / S. 2037-2046

Für transplantierte Babys und Kinder unter 12 Jahren sind viele Medikamente gegen akute GvHD wegen Nebenwirkungen nicht zugelassen. Für sie wurde eine vollständig neue Art der Therapie entwickelt: Mesenchymale Stammzellen sind stark vermehrungsfähige Bindegewebezellen, die zu vielen anderen Geweben wie z.B. Knochen oder Fettgewebe ausreifen können. Sie befinden sich v.a. im peripheren Blut, im Knochenmark und im Nabelschnurblut, von wo sie für verschiedene Therapien vermehrt und vermarktet wurden. Ein solches käufliches Präparat ist Ryoncil®, das bei stammzelltransplantierten Kindern mit akuter GvHD mit grossem Erfolg verabreicht wurde.

Quelle: Blood 2025 Vol 146 / No 16 / S. 1897-1901

Schon lange ist bekannt, dass GvHD vor allem durch T-Lymphozyten im Transplantat verursacht wird, entsprechend sind die gängigen Medikamente gegen GvHD vor allem gegen T-Lymphozyten gerichtet. Nun hat aber eine Forschungsgruppe entdeckt, dass es in jedem normalen Transplantat T-Lymphozyten gibt, die den Namen «friss mich nicht» bekommen haben, indem sie ein Molekül auf ihrer Oberfläche ausdrücken, das sie »unfressbar« und damit zu aktiven GvHD-Verursachern macht. Das Molekül CD47 ist vor allem in den von GvHD befallenen Bauchorganen verstärkt nachweisbar. Vernichtung von CD47-positiven Immunzellen, sowie deren Entfernung aus dem Transplantat bewirkte in einem Mausmodell eine deutliche Verbesserung der Transplantationsresultate, ohne das

Angehen des Transplantates zu schädigen. Auch bei Menschen mit Darm-GvHD wurden vermehrt CD47-positive Zellen gefunden.

Quelle: Blood 2025 Vol 146 / No 11 / S. 1359-1373

Eine weitere Studie hat gezeigt, wie man beim Menschen die Schleimhäute vor GvHD-Schaden schützen kann: Mit dem Medikament Palifermin (Kepivance®) in hoher Dosis vor der STZT intravenös gespritzt, konnte bei 31 Patienten, die eine sogenannte «Mini»-Transplantation (d.h. ohne hochdosierte Chemotherapie und Bestrahlung) bekamen, eine akute GvHD verhindert werden. Palifermin wird schon länger für den Schutz der Schleimhäute vor Chemotherapie und Bestrahlung eingesetzt. Dass es auch vor akuter GvHD schützt, ist neu.

Quelle: Blood 2025 Vol 146 / No 8 / S. 944-950

Eine weitere präklinische Studie an Rhesus-Affen hat gezeigt, dass eine einzige Dosis von einem Antikörper gegen den Oberflächenmarker CD137 die akute GvHD verhindern kann, ohne die Erholung der Immunfunktion nach einer Transplantation zu hemmen. Interessant ist, dass CD137 auf Immunzellen gegen Krebs hochaktiv exprimiert wird. Dieses zu löschen, verhindert also die Immunaktivität gegen Krebs, also nach der Transplantation auch gegen den Empfänger! Klinische Versuche mit diesem Antikörper gegen CD137 werden sehr empfohlen.

Quelle: Blood 2025 Vol 146 / No 9 / S. 1127-1141

### **3. NEWS über medikamentöse Therapie bösartiger Blutkrankheiten**

*Die vier bei uns häufigsten bösartigen Blutkrankheiten sind die **akute myeloische Leukämie (AML)** – vor allem bei älteren Patienten, die **akute lymphatische Leukämie (ALL)** – vor allem bei Kindern und Jugendlichen, die **chronisch myeloische Leukämie (CML)** und die **chronische lymphatische Leukämie (CLL)**.*

*Die AML ist die bösartigste Form, sie ist oft nur mit einer allogenen STZT heilbar, die CML ist heute mit spezifischen Medikamenten heilbar geworden, die ALL (die klassische Kinderleukämie) braucht meistens eine STZT oder CAR-T's – oder beides – für eine Heilung; die CLL ist die gutartigste Leukämieform. Sie kann - vor allem bei älteren Patienten – längere Zeit unbemerkt bleiben, und ist nicht immer therapiebedürftig. Sie ist gut behandelbar, aber dennoch meist nicht heilbar.*

*Die Forschung bemüht sich weiter, die Therapieresultate für Patientinnen und Patienten mit bösartigen Blutkrankheiten zu verbessern, z.T. mit neuen originellen Ideen.*

#### **Bösartige Zellen verhungern lassen, statt sie zu töten**

Dies ist eine ganz neue Art, das Wachstum bösartiger – nicht aber gutartiger – Blutzellen zu hemmen.

Erstaunlicherweise gibt es eine Substanz: alpha-Ketoglutarat ( $\alpha$ KG), die den Zugang von bösartigen Zellen zu natürlichem «Futter» verhindert und damit deren Wachstum hemmt. In einem Mausmodell wurde gezeigt, dass  $\alpha$ KG im Futter das Wachstum von Tumoren der Lymphozytenreihe hemmt, vollständig ohne Giftigkeit. Bei diesen Mäusen wurde die Lebenserwartung deutlich verbessert, was eine ähnliche Wirkung beim Menschen wahrscheinlich macht.

Quelle: Blood 2025 Vol 146 / No 18 / S. 2217-2228

### Chronisch lymphatische Leukämie (CLL): Langzeitstudien

Die CLL ist die häufigste Leukämieform bei älteren Patienten. Wie oben erwähnt ist sie leicht behandelbar. Welche die beste Anfangstherapie der CLL ist, wurde in einer 10-Jahresstudie an 169 Patienten erforscht. Resultat: Das zielgerichtete Ibrutinib (Imbruvica®) ist besser als die Chemotherapie (Leukeran®). Dies ist ein interessanter Rückblick, wobei beide Medikamente in der Anfangstherapie aufgrund besserer Möglichkeiten heute so nicht mehr eingesetzt werden.

Quelle: Blood 2025 Vol 146 / No 18 / S. 2168-

Seit Beginn dieser Langzeitstudie wurden weitere, gegen CLL gerichtete Substanzen entwickelt. Eine wurde an 535 Patienten getestet: Acalabrtinib (Calquence®). Die Patienten waren über 70-jährig, waren erfolglos vorbehandelt, oder waren überempfindlich auf bisherige Therapien. Sie reagierten sehr gut auf dieses Medikament.

Quelle: Blood 2025 Vol 146 / No 11 / S. 1276-1285

### Multiplres Myelom (MM)

*Das Multiple Myelom ist ein Tumor aus Plasma-Zellen (Immunzellen, die Antikörper bilden), der sich vor allem im Knochen schmerzhaft vermehrt. Seit langer Zeit gilt die Transplantation von eigenen (autologen) Stammzellen als Klassiktherapie für das MM.*

Auch für die autologe Transplantation braucht es eine chemotherapeutische Vorbereitung. Welche ist die Beste? Eine internationale Langzeitstudie (8.4 Jahre) an 458 Patienten mit neudiagnostiziertem MM, bei denen ein Kombitherapie mit Busulfan (Myleran®) plus Melphalan (Alkeran®) mit Melphalan allein verglichen wurde, zeigte wegweisende Resultate: Das tumorfreie Überleben war bei der ersten Gruppe 89 Monate, und 73.1 Monate bei der zweiten Gruppe. Es gab jedoch einen weiteren Unterschied, die genetischen Anomalien des MM betreffend: Patienten mit den «bösartigen» Anomalien überlebten besser nach Chemovorbereitung mit Busulfan und Melphalan, Patienten mit «gutartigen» Anomalien jedoch besser OHNE Busulfan in der Vorbereitungstherapie. Darum sollten MM-Patienten vor einer autologen Stammzelltransplantation genetisch getestet werden, damit für jeden / jede die bestmögliche Therapie gewählt wird.

Quelle: Blood 2025 Vol 146 / No 15 / S. 1747-1758

#### 4. Das Blut des Kindes im Mutterbauch

*Hämoglobin (Hb) ist der rote Blutfarbstoff, der den Sauerstoff von seiner Quelle zu den Verbrauchsorganen transportiert. Das ungeborene Kind atmet verständlicherweise noch nicht, sein Hb bindet den Sauerstoff aus dem Blut der Mutter, muss deshalb eine stärkere Sauerstoff-Bindung haben als nach der Geburt, wenn das Baby atmet. Entsprechend hat das ungeborene Kind sogenannt foetales Hb: HbF, das sich nach der Geburt allmählich zum adulten Hb: HbA umwandelt. Normalerweise geschieht dieser Umbau von HbF zu HbA vollständig unbemerkt.*

*Wenn das Kind eine angeborene Hämoglobinkrankheit, wie z.B. Sichelzellanämie (HbS) oder  $\beta$ -Thalassämie hat – bei uns zwar selten, in südliche Weltgegenden jedoch sehr häufig, weil sie vor Malaria schützen können – dann wäre es besser, wenn die HbF-Bildung NICHT mit der Geburt enden würde: für den Sauerstofftransport ist das HbF viel geeigneter als das genetisch abnorme Hb des Erwachsenen.*

Darum wird schon lange versucht, bei Patienten mit solchen Hämoglobinkrankheiten das HbF zu reaktivieren. Dies ist in Tierexperimenten gelungen, indem ein gewisses Gen (Bcl11a) inaktiviert wurde. Solche Therapien sind für eine viel grössere Patientenzahl zugänglich als die wesentlich teurere und nur in nördlichen Gegenden verfügbare, heilende genetische Normalisierung des abnormen Hämoglobins. Viva HbF! Besonders weil die Hämoglobinkrankheiten in Mitteleuropa immer häufiger werden.

Quelle: NEJM 2025 / 392 ; 21/ S. 2135-2146

#### 5. Wer hätte das gedacht?

Wir Frauen wundern uns oft, warum die monatliche (Menstrual)-Blutung bei verschiedenen Frauen so unterschiedlich verläuft: Sowohl die Bauchschmerzen wie die verlorene Menge Blut sind von Frau zu Frau verschieden (nach meiner persönlichen Erfahrung zum Teil erblich!). Neu wurden in einer riesigen Studie an 84'633 menstruierenden Frauen mit schweren Blutungen – und 598'195 Kontrollpatientinnen mit normalstarken Monatsblutungen 36 Gene gefunden, welche die Blutungen verstärken, und die Häufigkeit von gutartigen Tumoren der Gebärmutter und deren Umgebung steigern. Es wurde aber auch EIN Gen der Gerinnungs-Kaskade gefunden, welches auf die Gebärmutter-Blutungen hemmend wirkt. Diese Resultate helfen, die persönlichen «schlimmen Tage» mancher jungen Frauen besser zu verstehen und allenfalls zu behandeln.

Quelle: Blood 2025 Vol 146 / No 6 / S. 745-758