

NEUES ZUR CAR-T ZELLEN THERAPIE AUS DER MEDUNI/AKH WIEN

Herr Univ.-Prof. Dr. Ulrich Jäger hat am 3. Mai 2018 einige „Multiplikatoren“ aus den Selbsthilfegruppen zu einem Privatissimum mit seinem Team zum Thema CAR-T Zellen-Therapie beim Multiplen Myelom in seine Institutsräumlichkeiten eingeladen. Folgende ExpertInnen haben sich mit Ihren Erfahrungen für unsere Fragen zur Verfügung gestellt.

- Univ.-Prof. Dr. Ulrich Jäger, Leiter der Klinischen Abteilung für Hämatologie und Hämostaseologie am AKH
- Assoc.-Prof.in Priv.Doiz.in Dr.in Maria Krauth, Forschungsschwerpunkte unter anderen Multiples Myelom, MGUS und Amyloidosen
- Univ. Lektorin Priv.-Doz. Dr. Hermine Agis, Forschungsschwerpunkte unter anderen Multiples Myelom, Smouldering Myelom, MGUS
- Univ. Prof. Dr. Nina Worel, Fachärztin für Blutgruppenserologie und Transfusionsmedizin

1. Einführung in die CAR-T-Zellen Therapie

Die CAR-T-Zellen Technologie wird in den letzten 10 Jahren klinisch erprobt. Das Paradebeispiel für den Erfolg stammt aus 2010. Die damals 5-jährige Emily Whitehead litt aussichtsloser an akuter lymphatischer Leukämie und gilt heute als „geheilt“. Zahlreiche weitere junge PatientInnen folgten bis 2017 durch die FDA die erste Zulassung dieser Therapie für ALL erfolgte.

Parallel dazu laufen unzählige Phase 1 und 2 Studien gegen akute Leukämien, aggressive Lymphome und neuerdings auch gegen das Multiple Myelom. Durch die Verwendung mikrobiologisch veränderter körpereigener Abwehr- (T-) Zellen gilt diese Technologie als Meilenstein in der Behandlung von Tumoren.

Für die Patienten ist die Prozedur ähnlich jener der Stammzellentransplantation (ASZT) mit folgenden Unterschieden:

- Keine Hochdosis Chemotherapie, wohl aber Cyclophosphamid o.ä. zur Verbesserung des Angehens von zurückinfundierten körpereigenen T-Lymphozyten (Abwehrzellen). Manchmal muss eine überbrückende Immun- oder Chemotherapie verabreicht werden, da zwischen Lymphozytenentnahme und Wiederverabreichung ca. 4 Wochen vergehen.
- Es werden den Patienten T-Lymphozyten entnommen.
- In einem hochspezialisierten Labor (USA, Holland, Frankfurt, Leipzig, etc.) werden die T-Zellen mittels Eingriff (Virus, Genschere) in die DNA, gentechnisch derart verändert, dass sich auf ihrer Oberfläche chimäre Antigen-Rezeptoren (CAR) bilden.
- Diese, auf ein spezielles Oberflächenprotein „abgerichteten“ T-Zellen werden dem Patienten in ausreichender Menge zurück infundiert, wo sie sich idealerweise weiter vermehren und zu einer langanhaltenden körpereigenen Immunreaktion führen.
- Diese Immunreaktionen (massiver Zerfall der Tumorzellen) führen zu kurzfristig heftigen Nebenwirkungen, welche jedoch heute bereits gut beherrschbar sind.

2. Indikationen und Kontraindikationen

Nachdem in der EU bisher nur Studien zugelassen sind, sind die Ein- und Ausschlusskriterien fall-spezifisch. **Grundsätzlich** müssen dz. mehrere Therapielinien mit zB. Velcade/Kyprolis und/oder Revlimid/Pomalyst und/oder Antikörper durchlaufen sein und darauf Refraktärität bestehen. Besonders für Hochrisikopatienten ist die CAR-Therapie hilfreich.

Als **Kontraindikationen** gelten Probleme mit dem zentralen Nervensystem, aktive Hepatitis, Autoimmunerkrankungen, Dialyse-Patienten, u.a.

„Welche MM-Pt profitieren am ehesten von der CAR-Therapie?“

Es ist zu erwarten, dass Patienten in früheren Therapielinien mehr von der CAR-Therapie profitieren. Initial ist sicher das Ziel die Hochrisikopatienten zu behandeln.

3. Vorbehandlungen

Es ist **keine klassische Induktionstherapie** erforderlich, auch keine Remission. Wohl aber ist, wie bei jeder Therapie, die Wirksamkeit umso besser je geringer die Tumormasse bei Behandlungsbeginn ist.

Die **Sammlung der T-Zellen** erfolgt **nicht so aufwändig** wie bei der Stammzellensammlung. Eine einfache Blutabnahme mit deutlich geringerer Menge genügt.

4. Therapieschema

Die patienteneigenen T-Zellen werden, je nach Pharma-Studie, in unterschiedlichen Laboratorien in den USA oder in einem von ca. 10 Zentren in der EU gentechnisch bearbeitet. Dz. werden dazu bestimmte Viren verwendet. Geforscht wird aber bereits an virenfreien Vektoren.

Neben dem bei der Leukämie zugelassene Behandlungsverfahren mit dem Ziel-Protein CD19, ist beim Myelom das BCMA (B-Cell-Maturation-Antigen) das wichtigere Ziel-Protein. Das BCMA ist auf den Myelomzellen (Plasmazellen) häufig exprimiert jedoch nicht auf anderen Blutzellen. Deshalb liegen bei unterschiedlichen Pharmaunternehmen bereits a c h t Phase I/II Studienergebnisse vor. Es kann erwartet werden, dass in allernächster Zeit die überwiegende Zahl der Firmen neue Phase III- bzw. Zulassungsstudien starten, an welchen hoffentlich auch in österr. Kliniken teilnehmen können.

Der logistische und der Sicherheits-Aufwand beim Handling mit unseren kostbaren T-Zellen sind groß. Von der Entnahme bis zur Reinfiltration vergehen 4 Wochen.

Unmittelbar vor der Rückinfiltration von bis zu 800 Mio. präparierten T-Zellen (ca. 15 bis 25 ml), erfolgt eine Konditionierung mit 30 mg/m² Fludarabine und 300 mg/m² Cyclophosphamid. Die neuen T-Zellen vermehren sich dadurch stark im Körper, der Progress wird sofort gestoppt, es kommt zu Remissionen und es können auch noch 6-8 Monate später MRD-Negativitäten (starke Remissionen) eintreten.

Viele dieser Therapieschritte können bei den meisten Patienten ambulant durchgeführt werden. Nach der eigentlichen T-Zell-Infusion ist der Patient meistens 14 Tage stationär. Für das Handling mit lebenden Medikamenten besitzen die AKH-Stationen und Laboratorien entsprechende Zulassungen.

5. Unmittelbare Reaktionen

Nachfolgende Erkenntnisse stammen aus einer Phase 1 Studie mit wenigen, schwer vorbehandelten Patienten (37-74 Jahre alt, Diagnose seit 1-16 Jahren 3-14 Therapie-Linien mit Velcade, Kyprolis, Revlimid, Pomalyst, Darzalex und Kombinationen; 100% ASZT und 43% mit Hochrisikozytogenetik). In dieser Studien-Phase ging es in erster Linie um die Dosisfindung, Verträglichkeit und Sicherheit der Therapie, sodass die Reaktionen und Nebenwirkungen nur als Anhalt verstanden werden können:

- Eine typische Reaktion ist das „**Cytokine Release Syndrome**“ (**CRS**). Ausgelöst durch die massive Zerstörung von Tumorzellen entsteht eine immunologische Reaktion wie bei Entzündungsprozessen und es werden innerhalb der ersten 10-12 Tagen übermäßig Zytokine freigesetzt. Grad ≥ 3 Ereignisse (ca. 10-30% der Fälle) wurden mit Standard-Antikörper behandelt. In schweren Fällen müssen die Patienten manchmal für einige Tage auf der Intensivstation behandelt werden.
- Bei besonders hoher Tumorlast und geringerer BCMA-Expression, also in seltenen Fällen, können **neurotoxische Reaktionen** (Verwirrtheit bis zu präkomatöse Zustände) auftreten. Die entsprechende Standardbehandlung dauert etwas länger.
- Häufig trat auch eine **Verringerung der neutrophilen Granulozyten** im Blut auf. In 50% der Fälle sind auch eine **Erniedrigung der Anzahl der Blutplättchen** und eine **Anämie** aufgetreten. Beides ist bekannt aus der ASZT.
- In einzelnen Fällen war ein mehrwöchiger Klinik-Aufenthalt erforderlich.
- Durch eine Reduktion von immunglobulinproduzierenden B-Zellen kann es zu einem Immunglobulinmangel kommen, der aber nur bei klinischer Symptomatik behandelt wird.
- Bei hoher Tumorlast kann es in einigen Fällen zu Auftreten des Tumorlyse-Syndroms kommen, das zu Beeinträchtigung der Nierenfunktion und anderer Organe durch raschen Zerfall der bösartigen Zellen führt.

Grundsätzlich scheint die Therapie relativ gut verträglich. Diese unerwünschten Ereignisse sind nicht unerwartet und können heute gut behandelt werden.

6. Erreichte Wirkungen

Trotz der kritischen Ausgangslage der Studienteilnehmer konnten deutliche Erfolge erzielt werden:

- Das monoklonale Protein (abnormales Immunglobulin) reduzierte sich innerhalb von 9 Mo. um 100%.
- Die freien Leichtketten im Serum sanken bei entsprechender T-Zellen-Dosis nach 2 Mo. um 100%

- Bei einer Reaktionsrate von 94% der PatientInnen stieg der Anteil von stringenten und kompletten Remissionen (sCR) nach ca. 6 Mo von 27% auf 56%.

Der Rest der PatientInnen besaßen immer noch sehr gute und partielle Remissionen.

7. Weitere Entwicklungen

Beim MM liegen noch keine langfristigen Nebenwirkungserfahrungen vor. Neurotoxische Folgen, nicht Neuropathie, könnten auftreten. Genauere Ergebnisse der PatientInnen-Nachversorgung aus den erwähnten Studien wird man bei den Tagungen ASCO Annual Meeting im Juni 2018 in Chicago, USA und am EHA Kongress ebenfalls im Juni 2018 in Stockholm erfahren.

Wichtig ist die Gesamtdauer der Wirksamkeit der präparierten T-Zellen. Die dz. Generation der CAR T Zell-Konstrukte kann T-Zellen bis zu mehrere Jahre am Leben erhalten.

Dadurch, dass die BCMA-Expressionen sehr unterschiedlich sein können, kann es notwendig werden, andere Ziel-Proteine anzusteuern. Studien mit T-Zellen gegen CD19; CD138, SLAMF7 (CARAMBA-Studie u.a. an der Uni-Klinik Würzburg) u.a., sowie für duales Targeting laufen bereits.

An der Medizinischen Universität bzw. dem AKH werden demnächst weitere EU-/weltweiten Studien mit dem BCMA-Ziel-Protein starten. Wir wünschen Prof. Jäger und seinem AKH-Team viel Erfolg bei der Bewerbung um diese Studienteilnahmen. Damit bietet sich für uns MM-PatientInnen die Möglichkeit zur Teilhabe an dieser neuen Technologie. Denn bis die CAR-T-Zellen Therapien zugelassen sind (Kosten) und in die reguläre Klinik kommen, werden wir noch ein paar Jahre durchhalten müssen.

Wir danken allen teilnehmenden ProfessorInnen für Ihre Expertise und ihre zeitliche Verfügbarkeit. Der besondere Dank gilt jedoch Prof. Jäger, der dieses Privatissimum ermöglicht, die Korrekturen in dieser Zusammenfassung vorgenommen und sich bereit erklärt hat uns bei unseren Anliegen auch weiterhin zu unterstützen.

Reinhard Busch / 15. Mai 2018