

## Aggressive Lymphome: Neue Erkenntnisse zu Langzeittoxizitäten der CAR-T-Zelltherapie

**Zu den Langzeittoxizitäten einer CAR-T-Zelltherapie bestehen Forschungslücken. Eine Post-hoc-Analyse von Patienten mit rezidivierendem/refraktärem (r/r) diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBLC), die mit der CAR-T-Zelltherapie Axicabtagen Ciloleucel behandelt worden waren, brachte in dieser Hinsicht neue Erkenntnisse. Die Daten wurden bei der 55. Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology (ASCO) vorgestellt.**

### **Schwere Nebenwirkungen möglich**

Bei der Immuntherapie mit CAR-T-Zellen werden patienteneigene T-Zellen ex vivo genetisch mit chimären Antigenrezeptoren (CAR) ausgestattet und später wieder infundiert. Virale Vektoren übertragen die genetische Information für den CAR auf die T-Zellen und bauen diese stabil in deren Genom ein. Wenn die T-Zellen später aktiviert werden und sich teilen, wird die genetische Information für den CAR an die Tochterzellen weitergegeben. Deshalb reicht in der Regel eine einzige Anwendung mit diesen Zellen aus, um teilweise spektakuläre, langfristige Therapieerfolge zu erzielen, doch kann die Behandlung auch mit schweren Nebenwirkungen einhergehen.

### **Länger bestehende Immunschwäche durch B-Zell-Mangel**

Für Axicabtagen Ciloleucel (axi-cel) (Yescarta<sup>®</sup>) und andere CAR-T-Zelltherapien sind neben Kurzzeittoxizitäten auch Zytopenien ab Grad 3 beschrieben, die mehr als 30 Tage lang anhalten. Es ist aber bisher nicht bekannt, wie lang diese Zytopenien tatsächlich bestehen bleiben und wie sie sich auf nachfolgende Therapieergebnisse auswirken. Zudem liegen wenige Erkenntnisse zur Immunrestitution nach einer CAR-T-Zelltherapie vor. Wie Strati et al. beim ASCO-Meeting im Rahmen einer Postersession berichteten, wurden Grad-3/4-Zytopenien am Tag 30 nach einer Behandlung mit axi-cel bei 48% der Patienten mit DLBLC beobachtet (1). Die Zytopenien waren assoziiert mit einem ECOG-Performance-Status < 0, mit mehr als 3 Vortherapien und niedrigen Baseline-ALC-Werten, aber nicht mit einer erhöhten Rate an nachfolgend auftretenden myelodysplastischen Syndromen (MDS). Im Laufe eines Jahres wiesen die meisten Patienten wieder Normalwerte für Hämoglobin, Neutrophile und Thrombozyten auf. Unter den Lymphozyten stiegen CD8-T-Zellen und CD56-NK-Zellen vergleichsweise früh nach der Behandlung wieder auf ihr ursprüngliches Niveau an, während die Reconstitution von CD4-T-Zellen und B-Zellen verzögert war. Aufgrund des B-Zell-Mangels ist demnach von einer länger bestehenden Immunschwäche auszugehen.

Basierend auf diesen Erkenntnissen ist nach Ansicht der Autoren für Patienten nach einer Behandlung mit CAR-T-Zellen eine verlängerte Prophylaxe für opportunistische Infektionen notwendig, flankiert von einem sorgfältigen Monitoring der hämatopoetischen und Immunrestitution.

### **Auch ältere Patienten profitieren von axi-cel**

Neue Erkenntnisse brachten auch die 2-Jahres-Follow-up-Daten der ZUMA-1-Studie, die ebenfalls beim ASCO-Meeting vorgestellt wurden (2). Wie Neelapu et al. im Rahmen einer Postersession berichteten, zeigte sich im Langzeitverlauf eine hohe Rate an langanhaltendem Ansprechen bei handhabbarem Sicherheitsprofil, und zwar für Patienten bis 65 Jahre, aber auch für ältere Patienten. Es wurden auch keine altersabhängigen Unterschiede hinsichtlich der Wirksamkeit und Verträglichkeit der CAR-T-Zelltherapie beobachtet. Dies unterstreicht nach Ansicht der Autoren, dass ein Alter ab 65 kein Ausschlusskriterium oder limitierenden Faktor für eine Behandlung

mit axi-cel darstellt. Das Fazit der Autoren: „Axi-cel bietet auch älteren Patienten mit refraktärem DLBCL, für die ansonsten nur limitierte Behandlungsoptionen verfügbar sind, einen beträchtlichen Nutzen.“

### **Laufende Studien**

Beim ASCO-Meeting wurden auch laufende Studien mit axi-cel vorgestellt. So weisen vorläufige Daten einer aktuellen Untersuchung darauf hin, dass der frühe Einsatz von Kortikosteroiden die Inzidenz von Zytokinsturm und Neurotoxizitäten nach CAR-T-Zelltherapie vermindern kann (3). Nachdem frühere Untersuchungen Hinweise darauf ergeben hatten, dass eine bessere Wirksamkeit der CAR-T-Zelltherapie erreicht werden kann, wenn diese früher angewendet wird, untersuchen aktuelle Studien die Anwendung dieser Therapie bei Hochrisikopatienten in früheren Therapielinien. Ein Beispiel dafür ist die multizentrische Phase-II-Studie ZUMA-12, deren Design beim ASCO vorgestellt wurde. Die Studie untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit von axi-cel als Erstlinienoption bei Patienten mit Hochrisiko-B-Zell-Lymphomen (4).

*Dr. rer. nat. Claudia Schöllmann*

*Quelle: ASCO 2019*

### **Literatur:**

- (1) Strati P et al. *J Clin Oncol* 37, 2019 (suppl; abstr 7545).
- (2) Neelapu SS et al. *J Clin Oncol* 37, 2019 (suppl; abstr 7555).
- (3) Topp MS et al. *J Clin Oncol* 37, 2019 (suppl; abstr 7558).
- (4) Neelapu SS et al. *J Clin Oncol* 37, 2019 (suppl; abstr TP57574).