

## 11 T-Zell-Therapien: CAR T-Zellen und bispezifische Antikörper

R. Wäsch, M. Engelhardt, R. Marks

**Def:** Chimäre Antigen Rezeptor T-Zellen (CAR T-Zellen) und bispezifische Antikörper sind immuntherapeutische Ansätze, bisher insbesondere zur Behandlung von hämatologischen Neoplasien.

**Phys:** *CAR T-Zellen*  
CAR T-Zellen sind gentechnisch modifizierte autologe oder allogene T-Zellen. Dabei werden Vektorkonstrukte für Chimäre Antigen-Rezeptoren (CAR) durch virale (retro- oder lentiviral) oder nicht-virale (z.B. Transposons) Transduktion in den T-Zellen exprimiert. CARs bestehen aus einer extrazellulären Bindungsdomäne, die über eine Linkerregion mit einer transmembranösen Domäne und einer intrazellulären Signalsequenz verbunden ist. Als Bindungsdomäne wird in der Regel ein Antikörperfragment verwandt, das eine Tumorzelle mit entsprechendem Oberflächenantigen erkennt (z.B. CD19, BCMA). Die intrazelluläre Signalsequenz besteht aus ein oder zwei kostimulatorischen Domänen (CD28, 4-1BB) und der T-Zell-aktivierenden Sequenz CD3zeta. Nach der Transfusion von CAR T-Zellen erkennen diese spezifisch die Tumorzellen, was zur Aktivierung und Proliferation von CAR T-Zellen und zytotoxischer Zerstörung der Tumorzellen führt.

### *Bispezifische Antikörper*

Bispezifische Antikörper weisen unterschiedliche Bindungsdomänen für maligne Zellen (z.B. CD19, BCMA) und für T-Zellen (CD3) auf. Auf diese Weise koppelt der Antikörper T-Zellen an die Tumorzellen und führt zu zytotoxischer Tumorzell-Destruktion.

**Meth:** T-Zellen für eine autologe CAR T-Zelltherapie werden durch eine unstimulierte Leukapherese gewonnen. Anschließend werden diese Zellen aktiviert, transduziert, expandiert und kryokonserviert. Die kryokonservierten CAR T-Zellen werden vom Labor zum zertifizierten Behandlungszentrum transportiert und zur Anwendung gebracht. Vor Transfusion der CAR T-Zellen erhalten die Patienten eine lymphodepletierende Chemotherapie, die in der Regel aus einer Kombination von Cyclophosphamid und Fludarabin besteht. Dies fördert die Expansion der transfundierten CAR T-Zellen im Patienten. Der ganze Prozess nimmt derzeit 4-6 Wochen in Anspruch.

Bispezifische Antikörper sind fertige Arzneimittel mit dem Vorteil, dass sie unmittelbar angewendet werden können.

**Ind:** *CD19 CAR T-Zellen*  
CD19 wird als Antigen auf verschiedenen malignen B-Zellpopulationen exprimiert. In Europa sind folgende autologe CD19-gerichtete CAR-T-Zelltherapien zugelassen:

- Axicabtagen ciloleucel, Axi-cel (Yescarta®): fortgeschrittene B-NHL (DLBCL, folliculäre Lymphome)
- Brexucabtagen autoleucel, Brexu-cel (Tecartus®): fortgeschrittenes Mantelzell-lymphom, Rezidiv der BCP-ALL ab 26. Lebensjahr
- Lisocabtagen maraleucel, Liso-cel (Breyanzi®): fortgeschrittene B-NHLs (DLBCL, folliculäres Lymphom Stadium 3B)
- Tisagenlecleucel, Tisa-cel (Kymriah®): fortgeschrittene B-NHL (DLBCL, FL), Rezidiv BCP-ALL bis zum 25. Lebensjahr

**BCMA CAR-T Zellen**

BCMA („B cell maturation antigen“) wird auf Myelomzellen exprimiert. In Europa sind folgende BCMA-gerichtete autologe CAR-T-Zelltherapien zugelassen:

- Ciltacabtagen autocel, Cilta-cel (Carvykti<sup>®</sup>): fortgeschrittenes Multiples Myelom
- Idecabtagen vicleucel, Ide-cel (Abecma<sup>®</sup>): fortgeschrittenes Multiples Myelom

**Ergebnisse der Zulassungsstudien für autologe CAR-T-Therapien**

Präparat/Studie	Target	Ansprechen		Nebenwirkungen	
		ORR (CR)	PFS (OS)	CRS 3-4	NT 3-4
B-ALL, Tisa-cel (Kymriah <sup>®</sup> ) ELIANA (Phase 2, n = 75)	CD19	81 % (60 %)	50 % (76 %)	46 %	13 %
B-ALL, Brexu-cel (Tecartus <sup>®</sup> ) ZUMA-3 (Phase 2, n = 65)	CD19	71 % (56 %)	50 % (71 %)	24 %	25 %
B-NHL, Liso-cel (Breizanyz <sup>®</sup> ) TRANSCEND (Phase 2, n = 269)	CD19	73 % (53 %)	44 % (58 %)	2 %	10 %
DLBCL, Axi-cel (Yescarta <sup>®</sup> ) ZUMA-1 (Phase 2, n = 101)	CD19	82 % (54 %)	44 % (59 %)	13 %	28 %
DLBCL, Tisa-cel (Kymriah <sup>®</sup> ) JULIET (Phase 2, n = 93)	CD19	52 % (40%)	35 % (49 %)	22 %	12 %
FL, MZL, Axi-cel (Yescarta <sup>®</sup> ) ZUMA-5 (Phase 2, n = 148)	CD19	92 % (77 %)	k. A. (k. A.)	7 %	19 %
FL, Tisa-cel (Kymriah <sup>®</sup> ) ELARA (Phase 2, n = 97)	CD19	86 % (68 %)	67 % (k. A.)	3 %	3 %
MCL, Brexu-cel (Tecartus <sup>®</sup> ) ZUMA-2 (Phase 2, n = 68)	CD19	85 % (59 %)	61 % (83 %)	15 %	31 %
Myelom, Ide-cel (Abecma <sup>®</sup> ) KarMMa (Phase 2, n = 128)	BCMA	73 % (33 %)	40 % (78 %)	5 %	3 %
Myelom, Cilta-cel (Carvykti <sup>®</sup> ) CARTITUDE-1 (Phase 2, n = 97)	BCMA	98 % (83 %)	77 % (88 %)	5 %	12 %

ALL Akute lymphatische Leukämie, NHL Non-Hodgkin-Lymphom, DLBCL diffus-großzelliges B-Zell-Lymphom, FL follikuläres Lymphom, MCL Mantelzell-Lymphom, MZL Marginalzonen-Lymphom, ORR Overall response rate, CR Complete response rate, PFS progressionsfreie Überlebensrate nach 12 Monaten, OS Gesamtüberlebensrate nach 12 Monaten, CRS 3-4 Cytokine release syndrome Grad 3-4, NT 3-4 Neurotoxizität Grad 3-4, n Anzahl behandelter Patienten

**Bispezifische Antikörper**

Es sind eine Reihe von bispezifischen Antikörpern für verschiedene Indikationen zugelassen, z. B. Blinatumomab oder Teclistamab (⇨ Kap. 3.2.3)

**Ko:** Die wichtigsten Nebenwirkungen der CAR T-Zelltherapie und bispezifischer Antikörper sind:

**Zytokinfreisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome = CRS)**

Das CRS ist nach 4 Schweregraden aufgeteilt und durch 4 Hauptsymptome charakterisiert: Fieber  $\geq 38^\circ$ , Hypotension  $< 90$  mmHg, Hypoxie  $< 90$  % und Organtoxizität (CRS, ⇨ Kap. 9.5.2)

**Neurotoxizität (NT, ICANS)**

Neurotoxizität unter T-Zell-Therapien wird auch als ICANS („immune effector cell-associated neurotoxicity“) bezeichnet, und kann sowohl bei CAR-T-Zelltherapie als auch bei Behandlung mit bispezifischen Antikörpern auftreten.

- breites Spektrum von klinischen Symptomen einer Enzephalopathie, selten zerebrales Ödem
- Konzentrationsstörungen, kognitive Störungen, Agitiertheit, Tremor, Lethargie, Aphasie, Verwirrtheit, Delirium, Somnolenz, Krampfanfälle, motorische Schwäche, Hemi-/Paraparese, Hirndruckzeichen
- häufig bi-phasischer Verlauf, Auftreten bis 4 Wochen nach Infusion möglich (10 %)
- Auftreten in der Regel während oder nach einem CRS, selten vorher

Der ICE-Score dient der Bestimmung des Schweregrads einer Neurotoxizität. Die zugrundeliegenden Fähigkeiten sollten in jeder Arbeitsschicht (2–3 x / Tag) während des stationären Aufenthalts abgefragt werden:

- Orientierung zu Jahr, Monat, Stadt, Krankenhaus (4 Punkte)
- drei Objekte benennen (3 Punkte)
- Aufforderungen befolgen (1 Punkt)
- Standardsatz aufschreiben (1 Punkte)
- von 100 in Zehnerschritten rückwärts zählen (1 Punkt)

**Schweregrade der Neurotoxizität (ASTCT Consensus Grading)**

Schweregrad	ICE-Score Punkte	Vigilanz	Krampf-anfall	Motorik	Hirnödem / Hirndruck
Grad 1	7–9	spontan erweckbar	kein	keine Ausfälle	kein
Grad 2	3–6	auf Ansprache erweckbar	kein	keine Ausfälle	kein
Grad 3	0–2	auf Schmerzreiz erweckbar	fokal / generalisiert	keine Ausfälle	fokal
Grad 4	0	nicht erweckbar (Stupor/Koma)	prolongiert (> 5 min)	Hemiparese/ Paraparese	generalisiert

**Zytopenien**

Es können verzögerte Zytopenien nach Abklingen der Lymphodepletion auftreten, deren Ursache noch nicht ausreichend verstanden ist.

**Th:****Lymphodepletion (je nach Präparat und Indikation)**

Vor Transfusion der CAR T-Zellen wird in der Regel eine lymphodepletierende Chemotherapie durchgeführt, zur Förderung der Expansion der transfundierten CAR T-Zellen, z. B. Fludarabin 25–30 mg/m<sup>2</sup> über 3–4 Tage, Cyclophosphamid 250–900 mg/m<sup>2</sup> über 1–3 Tage.

**Behandlung von Nebenwirkungen**

Die Diagnostik und Therapie von Nebenwirkungen der CAR-T-Zelltherapie erfolgt in Abhängigkeit vom Schweregrad und der Ausprägung der Symptome.

- Überwachung, Bildgebung, ggf. Liquoranalyse (Lumbalpunktion), EEG
- Flüssigkeitsgabe, Antibiotika
- blockierende Medikamente: Tocilizumab (anti-IL6-Rezeptor-Antikörper)
- unterstützende Maßnahmen: Corticosteroide, blutdrucksteigernde Medikament, Sauerstoff
- ggf. Intensivstation zur Überwachung

**Therapiealgorithmus nach Schweregrad von CRS und ICANS**

	<b>CRS</b>	<b>ICANS</b>
Grad 1	Supportivtherapie, Volumen (i. v.), Blutkulturen, Antibiotika	Supportivtherapie, falls CRS $\geq$ Grad 2: Tocilizumab
Grad 2	Tocilizumab 8 mg/kg, ggf. alle 8 h (maximal 4 x), $O_2 < 6$ L	Dexamethason 10 mg i. v. alle 6 h, ggf. Levetiracetam
Grad 3	Tocilizumab, Dexamethason 10 mg i. v. alle 6 h bis Grad 1, Katecholamine, $O_2 > 6$ L	Dexamethason 10 mg i. v. alle 6 h, ggf. MRT ZNS/ Liquoranalyse / EEG
Grad 4	Methylprednisolon 500 mg alle 12 h über 3 Tage, Katecholamine, Intubation	Methylprednisolon 500 mg alle 12 h über 3 Tage, ggf. Siltuxomab oder Anakinra

- Lit:**
1. Abrahamson JS, Palomba ML, Gordon LI et al. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. *Lancet* 2020;396:839-52.
  2. Bruno B, Wäsch R, Engelhardt M et al. European myeloma network perspective on CAR T-cell therapies for multiple myeloma. *Haematologica* 2021;106:2054-65.
  3. Fowler NH, Dickinson M, Dreyling M et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial. *Nature Med* 2022;28:325-32.
  4. Jacobson CA, Chavez JC, Sehgal AR et al. Axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2022;23:91-103.
  5. Martin T, Usmani SZ, Berdeja JG et al. Ciltacabtagene autoleucel, an anti-B-cell maturation antigen chimeric antigen receptor T-cell therapy, for relapsed/refractory multiple myeloma: CARTITUDE-1 2-year follow-up. *J Clin Oncol* 2023;41:1265-74.
  6. Munshi NC, Anderson LD, Shah N et al. Idecabtagene vicleucel in relapsed and refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2021; 384:705-16.
  7. Rasche L, Wäsch R, Munder M et al. Novel immunotherapies in multiple myeloma - chances and challenges. *Haematologica* 2021;106:2555-65.
  8. Shah BD, Ghobadi A, Oluwole OO et al. KTE-X19 for relapsed or refractory adult B-cell acute lymphoblastic leukaemia: phase 2 results of the single-arm, open-label, multicentre ZUMA-3 study. *Lancet* 2021;398:491-502.
  9. Wang M, Munoz J, Goy A et al. KTE-X19 CAR T-cell therapy in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2020;382:1331-42.