Verringerung des Infektionsrisikos bei CAR T-Therapie beim Multiplen Myelom

Mit der kürzlichen FDA-Zulassung von Abecma (idecabtagene vicleucel ["ide-cel"]) von Bristol-Myers/Celgene haben einige von uns (Myelom-Patienten) die Möglichkeit einer CAR-T-Behandlung, um unsere Krankheit zum Zeitpunkt eines Rückfalls zu behandeln. CAR-T ist nicht ohne Risiken, und dazu gehört ein erhöhtes Risiko für Infektionen nach der CAR-T-Infusion. Auf der Website des Immuno-Oncology Resource Center wurde kürzlich ein interessanter Artikel über das Management von Infektionen im Zusammenhang mit der CAR-T-Behandlung veröffentlicht.

Kurzfristiges Infektionsrisiko:

Die lymphdepletierende Chemotherapie vor der CAR-T-Infusion verursacht eine Neutropenie (ein Zustand, der durch eine abnorm niedrige Anzahl von Neutrophilen - eine Art von weißen Blutkörperchen - verursacht wird). Dies öffnet die Tür für bakterielle und/oder typische Infektionen der Blutbahn, die in den ersten Wochen nach der/den CAR-T-Infusion(en) auftreten können.

Bei den späteren Infektionen handelt es sich um solche, die typischerweise bei Krebspatienten auftreten: virale Infektionen (typischerweise im Bereich der Atemwege), Infektionen der oberen Atemwege und auch Lungenentzündungen.

"Ein Teil dieses Risikos ist wahrscheinlich auf die Nebenwirkungen der CAR-T-Zellen selbst zurückzuführen, vor allem wenn der Patient die Entzündungsreaktion Cytokin-Release-Syndrom (CRS) entwickelt und eine intensivere Behandlung auf der Intensivstation oder mit Steroiden oder anderen gezielten Therapien benötigt."

Inzidenzraten:

Derzeit gibt es in den USA nur fünf von der FDA zugelassene CAR-T-Produkte (das letzte ist das kürzlich zugelassene ide-cel für das Myelom), und die Inzidenzraten im realen klinischen Umfeld liegen zwischen 20 und 40 %, variieren aber auch von Produkt zu Produkt.

Die Infektionen treten meist im ersten Monat nach der Behandlung auf und sind meist leicht bis mittelschwer. Nur wenige Patienten bekommen schwere Infektionen. Ungefähr 20 % bis 40 % der Patienten, die CAR-T-Zellen erhalten, bekommen im ersten Monat eine Infektion. Es ist gut zu wissen, dass "die Häufigkeit von Infektionen mit der von Patienten vergleichbar ist, die andere Arten von intensiver Chemotherapie erhalten und daher nicht unbedingt höher ist als bei anderen Therapielinien für refraktäre Malignome zu erwarten wäre."

Die Häufigkeit von Infektionen fällt einen Monat nach der CAR-T-Infusion schnell ab.

"Es ist Routine, in den ersten ein oder zwei Wochen nach der Infusion, wenn die Patienten neutropenisch sind, eine antibakterielle Prophylaxe und eine gewisse antimykotische Prophylaxe zu geben. Alle Patienten, die eine CAR-T-Zell-Therapie erhalten, werden für unterschiedliche Zeiträume Antibiotika zur Vorbeugung von Viren, Pilzen und Bakterien erhalten."

Langfristiges Infektionsrisiko:

Das durchschnittliche Risiko liegt bei 2-3 Infektionen pro Jahr. Dies ist höchstwahrscheinlich höher als das, was normalerweise gesehen wird, und das ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass die Patienten anhaltende Defizite mit niedriger Blutzellzahl haben (etwas, das Myelom-Patienten vertraut ist).

"Der andere Teil davon ist die langfristige Infektionsprävention. Viele Patienten, die eine CAR-T-Zell-Therapie erhalten, bekommen eine IV-Immunglobulin-G-Therapie in einem monatlichen Zyklus, aber bisher gibt es keine Studien, die die Wirksamkeit dieser Strategie belegen. Der Nutzen dieser Ergänzung wird aus anderen Zusammenhängen extrapoliert, insbesondere bei anderen Krebsarten."

"Ein weiterer Grund hängt mit früheren Therapien zusammen; viele Patienten, die CAR-T-Zellen erhalten, hatten zuvor eine hämatopoetische Stammzelltransplantation, und es dauert lange, bis sich das Immunsystem von all diesen Behandlungen, einschließlich der CAR-T-Zellen, erholt hat."

"Bei vielen Patienten erholen sich die T-Zellen und B-Zellen erst nach 6 Monaten bis zu einem Jahr, so dass sie anhaltende Immundefizite haben, die über 6 Monate hinaus andauern können." Dies ist ein Risiko, das mit den heutigen CAR-T-Therapien Hand in Hand geht. Die derzeit zugelassenen Produkte zielen auf B-Zellen ab, da diese Teil der zugrunde liegenden Malignität sind. Das Problem ist jedoch, dass diese Therapien nicht ganz zwischen gesunden und bösartigen B-Zellen unterscheiden können, was zu einer schnellen Verarmung der B-Zellen eines Patienten führt. Nur etwa 50-60 % der Patienten haben ein Jahr nach der Behandlung einen Teil dieser B-Zellen wiedererlangt. Die medizinische Gemeinschaft muss noch viel über die langfristigen Auswirkungen der B-Zell-Verminderung lernen und mehrere Fragen bleiben unbeantwortet. Zum Beispiel: Wie steht es um die Fähigkeit des Patienten, auf neue Infektionen mit Antikörpern zu reagieren? Geht die B-Zell-Verminderung mit einer vorherigen Antikörper-Verminderung einher? Diese letzte Frage ist wichtig im Zusammenhang mit der Frage, ob ein Patient für eine Reihe von Kinderimpfungen neu geimpft werden muss (und Myelompatienten sind mit diesem Thema vertraut).

"Der andere Teil der Frage ist die langfristige Infektionsprävention. Viele Patienten, die eine CAR-T-Zell-Therapie erhalten, bekommen in einem monatlichen Zyklus IV-Immunglobulin G, aber bisher haben keine Studien die Wirksamkeit dieser Strategie belegt. Der Nutzen dieser Ergänzung wird aus anderen Zusammenhängen extrapoliert, insbesondere aus anderen Krebsarten." Es gibt einige Punkte, die Patienten im Zusammenhang mit der IgG-Therapie beachten sollten:

- Diese Behandlung ist sehr teuer;
- Potenzielle Nebenwirkungen;
- Die Produktverfügbarkeit war während der Covid-Periode sehr unbeständig;
- "Es ist auch eine logistische Herausforderung für die Menschen die IV IgG-Infusionen über Jahre nach ihrer CAR-T-Zell-Infusion zu organisieren."

Infektionsrisiko durch CAR-T beim Myelom:

Es ist wenig darüber bekannt, was die langfristigen Auswirkungen von Anti-Myelom-CAR-T sind. Anstatt zu spekulieren, werde ich wortwörtlich die Kommentare des Arztes in dem oben erwähnten Beitrag wiedergeben:

- "Ich glaube, dass die Art der Erkrankung und die Arten von Therapien, die vor der CAR-T-Zell-Therapie eingesetzt wurden, bestimmte Patienten einem höheren Risiko für Infektionen aussetzen. Das Multiple Myelom ist ... für CAR T-Zellen zugelassen, und diese Therapien zielen speziell auf das B-Zell-Reifungsantigen (BCMA), das sich auf der Oberfläche von Plasmazellen befindet. Wir wissen noch nicht, ob es einen Unterschied im Infektionsrisiko gibt, wenn CAR-T-Zellen verwendet werden, die auf BCMA statt auf CD19 abzielen. Die Vermutung ist, dass es ein erhöhtes langfristiges Infektionsrisiko mit den auf BCMA-gerichteten CAR T-Zellen geben wird, weil die Therapie durch das Angreifen der Plasmazellen dem Immunsystem einen größeren Schlag versetzt, indem sie Antikörper-produzierende Immungedächtniszellen ausschaltet." [Hervorhebung hinzugefügt]
- "Verschiedene Produkte, die das gleiche Ziel haben, wie z. B. CD19, können sich in der Konstruktionsformulierung unterscheiden. Dies kann sich auf das Infektionsrisiko auswirken, da ein Produkt länger als ein anderes persistieren kann. Ein länger persistierendes CAR-T-Produkt hat mehr Einfluss auf das Immunsystem des Patienten, was das Infektionsrisiko erhöhen kann. Es ist jedoch wichtig zu beachten, dass dies nicht formal durch Forschung belegt ist."
- "Es gibt weitere Variationen je nach Produkt zu berücksichtigen, wie zum Beispiel das CAR-Target (Angriffsziel). Das wäre CD19 für Lymphome und Leukämie vs. BCMA für das Myelom. Beide Targets schalten unterschiedliche Teile des Immunsystems aus, die sicherlich einen Einfluss auf das spätere Infektionsrisiko haben. Meiner Meinung nach werden Patienten mit Myelom, die BCMA-gezielte CAR-T-Zellen erhalten, ein größeres Defizit in ihrer humoralen Immunität haben, weil die CAR-T-Zellen Plasmazellen zerstören."

ÜBER DEN AUTOR

Paul Kleutghen - Ich bin ein Patient, bei dem 2014 eine primäre Plasmazellleukämie (pPCL) diagnostiziert wurde, eine seltene und aggressive Variante des Multiplen Myeloms, und hatte das große Glück, eine Behandlung in der Abteilung für Zelltherapie am Duke University Cancer Institute zu finden. Meine Frau Vicki und ich haben zwei erwachsene Kinder und einen Enkel, der das "Licht meines Lebens" ist. Die erfolgreiche Behandlung hat es Vicki und mir ermöglicht, das zu tun, was wir am liebsten tun: die Welt zu bereisen, wenn auch mit einigen zusätzlichen Vorsichtsmaßnahmen, um Infektionen fernzuhalten. Meine Karriere in der pharmazeutischen Industrie hat mir Einblicke verschafft, die ich derzeit als Fürsprecher für niedrigere Medikamentenpreise einsetze, insbesondere für Krebsmedikamente und ganz speziell für CAR-T-Therapien, mit kürzlich veröffentlichten Beiträgen bei Health affairs, dem Institute for Clinical and Economic Review und den Centers for Medicare and Medicaid Services.

Ins Deutsche übersetzt von Dr. Sabine Schock