

Aktueller Stand der CAR-T-Zelltherapie

Personalisierte Immuntherapie Bei der CAR-T-Zelltherapie werden körpereigene T-Zellen so modifiziert, dass sie Tumorzellen erkennen und abtöten können. Die Therapie mit kurativem Potential kommt bereits bei bestimmten Lymphomen und Leukämien zum Einsatz und ist seit 01.01.2020 in der Schweiz eine Pflichtleistung [1].

Dr. med. Ellen Heitlinger

Die CAR-T-Zelltherapie ermöglicht eine individuell auf den Patienten abgestimmte Behandlung. Hierzu werden patienteneigene T-Zellen mittels Leukapherese gewonnen und mit Hilfe eines viralen Vektors gentechnisch so modifiziert, dass sie sogenannte chimäre Antigen-Rezeptoren (CARs) exprimieren. Diese bestehen aus mehreren Domänen (Abb. 1) [2-4].

- **Bindedomäne:** Der extrazelluläre, antigenspezifische Teil erkennt ein bestimmtes Oberflächenprotein auf der Tumorzelle und bindet daran, ohne dass das Zielantigen vorher prozessiert und präsentiert werden muss, wie dies bei T-Zellrezeptoren der Fall ist.
- **Spacer/Hinge-Region:** Diese Region ist flexibel und verbindet die Bindedomäne mit der Transmembrandomäne.
- **Transmembrandomäne:** Diese Domäne verankert den Rezeptor in der Zellmembran und beeinflusst dessen Stabilität und die Signalweiterleitung.
- **Kostimulatorische Domäne:** CAR-T-Zellen der 2. Generation besitzen eine kostimulatorische Domäne, z. B. CD28 oder 4-1BB. Diese stellen das Signal zur Verfügung, das für eine vollständige Aktivierung der T-Zellen notwendig ist.

- **Signalübertragungsdomäne:** Diese Domäne ist für die Aktivierung der CAR-T-Zellen nach deren Bindung an das Antigen verantwortlich.

Die genetisch veränderten CAR-T-Zellen werden dem Patienten reinfundiert und können dann gezielt an Tumorzellen binden, die ein passendes Antigen auf ihrer Oberfläche aufweisen, wie z. B. CD19 oder BCMA [2-4]. Danach lösen die kostimulatorische Domäne und die Signalübertragungsdomäne nachgeschaltete Signalkaskaden aus, die bei den CAR-T-Zellen zur Aktivierung und Proliferation sowie zur Freisetzung von Perforinen und Granzymen und zur Sekretion von inflammatorischen Zytokinen führen [2-4]. Diese Abfolge von Ereignissen hat letztlich die Lyse der Tumorzellen zur Folge (Abb. 1) [2-4].

Bereits zugelassene CAR-T-Zelltherapien in der Schweiz

Stand Mai 2023 sind in der Schweiz sechs Produkte für die CAR-T-Zelltherapie zur Behandlung verschiedener Lymphome und Leukämien zugelassen (Tab. 1) [5].

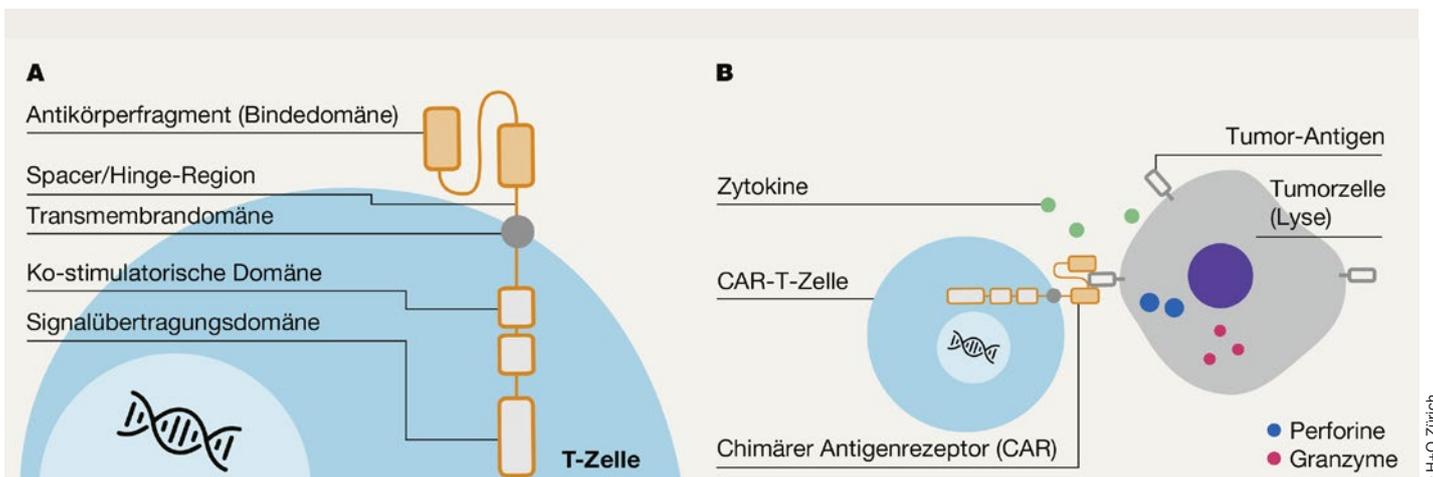


Abbildung 1: Aufbau (A) und Wirkmechanismus (B) von CAR-T-Zellen (nach [4]).

CAR-T-Zell-Produkt	Zielantigen	Indikation	Patienten	Zulassungsstudie
Axicabtagen-Ciloleucel [6]	CD19	r/r DLBCL	Erwachsene	ZUMA-1, 2017 [7] ZUMA-7, 2022 [8]
		r/r HGBCL	Erwachsene	ZUMA-7, 2022 [8]
		r/r PMBCL	Erwachsene	ZUMA-1, 2017 [7]
		r/r FL	Erwachsene	ZUMA-5, 2022 [9]
Tisagenlecleucel [10]	CD19	r/r B-ALL	Kinder, junge Erwachsene	ELIANA, 2018 [11]
		r/r DLBCL	Erwachsene	JULIET, 2019 [12]
		r/r FL	Erwachsene	ELARA, 2022 [13]
Brexucabtagen-Autoleucel [14]	CD19	r/r MCL	Erwachsene	ZUMA-2, 2020 [15]
		r/r ALL		ZUMA-3, 2021 [16]
Lisocabtagen-Maraleucel [17]	CD19	r/r DLBCL	Erwachsene	TRANSCEND NHL001, 2020 [18]
		r/r PMBCL		
Idcabtagen-Vicleucel [19]	BCMA	r/r MM	Erwachsene	KarMMa, 2021 [20]
Ciltacabtagen-Autoleucel [21]	BCMA	r/r MM	Erwachsene	CARTITUDE-1, 2021 [22]

© H+O Zürich

Tabelle 1: In der Schweiz zugelassene CAR-T-Zelltherapien. Abkürzungen: ALL, akute lymphoblastische Leukämie; B-ALL, akute lymphatische B-Zell-Leukämie; BCMA „B-cell maturation antigen; DLBCL, diffus-grosszelliges B-Zell-Lymphom; FL, folliculäres Lymphom; HGBCL, High-Grade-B-Zell-Lymphom, MCL, Mantelzelllymphom; MM, multiples Myelom; PMBCL, primär mediastinales grosszelliges B-Zell-Lymphom; r/r, rezidiert/refraktär (nach [5]).

Was die Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten der CAR-T-Zelltherapien betrifft, sind die Real-World-Daten mit den Daten der klinischen Zulassungsstudien vergleichbar, obwohl viele Patienten die Kriterien für eine Studienteilnahme nicht erfüllt hätten [23, 24]. Zudem lassen sich mit wachsender klinischer Erfahrung CAR-T-Zell-vermittelte Nebenwirkungen zunehmend gut kontrollieren [5]. Es gibt Hinweise darauf, dass eine möglichst frühe Herstellung von CAR-T-Zell-Produkten mit einer höheren Qualität einhergeht. Daher sollten sowohl die Gewinnung von T-Zellen als auch die CAR-T-Zell-Therapie selbst möglichst früh erfolgen [5].

Die CAR-T-Zelltherapie beim diffusen grosszelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) und hochmalignen B-Zell-Lymphom (HGBL) ist mittlerweile in die zweite Therapielinie vorgerückt und wird auch in den Onkopedia-Leitlinien von 2022 ab der zweiten Linie empfohlen [25]. Beim Einsatz der CAR-T-Zelltherapie in früheren Linien wird eine noch bessere Wirksamkeit erwartet [5]. Zudem steht bei Patienten mit einem frühen Rezidiv ein Paradigmenwechsel bevor, bei dem die autologe Stammzelltransplantation (ASCT) durch die CAR-T-Zelltherapie abgelöst wird [26]. Dies spiegelt sich bereits in den amerikanischen Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN-Guidelines) wider. Hier wird für Patienten, die bis spätestens zwölf Monate nach der Erstlinien-Therapie ein Rezidiv entwickeln, die CAR-T-Zelltherapie und nicht mehr die ASCT als mögliche Option genannt [27]. Darüber hinaus kann in Zukunft mehr Patienten, vor allem auch älteren Menschen, die Chance zu einer Behandlung mit CAR-T-Zellen eröffnet werden.

Herausforderungen der CAR-T-Zelltherapie

Die CAR-T-Zelltherapie ist im klinischen Alltag mit einigen Herausforderungen verbunden. So kann diese Behand-

lung aufgrund ihrer Komplexität nur in speziell dafür qualifizierten Zentren durchgeführt werden [5]. Die Kapazitäten sind bisher zum Teil noch begrenzt. Durch eine bessere Vernetzung im Rahmen von zentrumsübergreifenden Besprechungen könnten mehr Patienten, die für eine CAR-T-Zell-Therapie geeignet sind, zu einem früheren Zeitpunkt identifiziert werden, was aktuell beim Multiplen Myelom sinnvolle Priorisierungen ermöglichen würde [5]. Eine frühzeitige und effiziente Patientenüberweisung ist ein entscheidender Schritt, um potentiellen Kandidaten Zugang zur CAR-T-Therapie zu ermöglichen [28].

Disclosure Statement

Dieser Beitrag wurde von Gilead Sciences Switzerland Sàrl zur Verfügung gestellt und zeigt die Sicht des Unternehmens. Schweizerische Ärztezeitung und Swiss Medical Forum übernimmt für den Inhalt keine Verantwortung.



Literatur

Vollständige Literaturliste unter www.saez.ch oder via QR-Code



Dr. med. Ellen Heitlinger

Gründerin und CEO der medizinischen Kommunikationsagentur H+O communications Ltd. mit Hauptsitz in Zürich und The Healthbook Company Ltd.