

Lernziel:

Nach der Lektüre des DFP-Beitrags sollte der Leser folgende Aspekte der CAR-T-Zell-Therapie verstehen und beschreiben können:

- Grundprinzipien und Voraussetzungen (z. B. minimale Leukozyten- und Lymphozytenzahl) des Herstellungsprozesses von CAR-T-Zellen
- Grundlegendes Wissen über „Auswaschperioden“ von Therapiesubstanzen vor einer geplanten Leukozytensammlung
- Zeitliche Einordnung und klinische Bedeutung von Vor- und Bridging-Therapie im CAR-T-Zell-Behandlungsprozess
- Indikationen und Beispiele für Bridging-Therapien

Vortheraipien und Bridging bei anti-CD19 CAR-T-Zell-Therapie – Einfluss auf Herstellung und klinischen Erfolg

Die Verabreichung von anti-CD19-gerichteten chimären Antigenrezeptor(CAR)-T-Zellen stellt eine neue Behandlungsoption für Patienten mit rezidierten und/oder refraktären (r/r) B-Zell-Neoplasien dar. Derzeit stehen zwei zugelassene Produkte (Axicabtagen-Ciloleucel¹; Tisagenlecleucel²) für großzellige B-Zell-Lymphome und jeweils eines für die kindliche/jugendliche akute lymphatische Leukämie (Tisagenlecleucel) und das r/r Mantelzelllymphom (Tecartus^{®3}) zur Verfügung. In naher Zukunft wird sich das Indikationspektrum der Therapie auch auf die chronische lymphatische Leukämie und andere niedrigmaligne Non-Hodgkin-Lymphome erweitern. CAR-T-Zell-Therapien beim Multiplen Myelom stehen ebenfalls kurz vor der Markteinführung.⁴ Neben der Zelltherapie selbst, welche die Herstellung, Verabreichung und den Umgang mit spezifischen Nebenwirkungen umfasst, kommt dem optimalen Patientenmanagement vor einer möglichen oder bereits geplanten CAR-T-Zell-Therapie eine bedeutende Rolle zu. Während Erstere in spezialisierten Laboratorien und Zell-Therapiezentren erfolgen, beginnt Letzteres bereits in den zuweisenden Krankenhäusern. Die Planung weiterer Therapien im Hinblick auf die notwendige Leukozytensammlung ist dabei besonders zu berücksichtigen. Gleichzeitig muss während der sich ergebenden Wartezeiten eine suffiziente Krankheitskontrolle sichergestellt sein. Es ist daher das Ziel dieses Artikels, die Leser mit dem grundlegenden Wissen über den Einfluss von Vor- und Bridging-Therapien auf die Herstellung und den klinischen Erfolg einer anti-CD19 CAR-T-Zell-Therapie vertraut zu machen. Da die meisten Daten für die zugelassenen CAR-T-Zell-Therapien beim diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) vorliegen, beziehen sich die Informationen in diesem Beitrag auf diese Indikation.



Priv.-Doz.
DDr. Philipp Wohlfarth¹



ao. Univ.-Prof.
Dr. Nina Worel²

AUTOREN

¹ FA für Innere Medizin, Einrichtung für Stammzelltransplantation (KMT), Universitätsklinik für Innere Medizin I, Medizinische Universität Wien
² Univ.-Klinik für Blutgruppenserologie und Transfusionsmedizin, Medizinische Universität Wien

Voraussetzungen für die Herstellung von CAR-T-Zellen und Einfluss vorangegangener Therapien

Grundprinzip der Herstellung von CAR-T-Zellen

Der komplexe Herstellungsprozess umfasst die Gewinnung von Leukozyten, die Aufreinigung der T-Zellen, die Transduktion dieser Zellen mit einem die CAR-Kassette enthaltenden viralen Vektor und die anschließende Expansion der transduzierten Zellen in Kultur. Zahlreiche Variablen beeinflussen den Herstellungsprozess, einschließlich der Gewinnung von Leukozyten, der Anzahl der T-Zellen, der Transduktionseffizienz und der Fähigkeit der Zellen, zu expandieren. Als Ausgangsmaterial für CAR-T-Zell-Produkte dienen autologe Lymphozyten, die mittels Zellseparation (Apherese) gewonnen werden. Ob später die Expansion der transduzierten T-Zellen gelingt, hängt unter anderem von der Qualität der T-Zellen und der Zusammensetzung des Aphereseprodukts ab. ▶

Leukozytenapheresen sollten prinzipiell nur in erfahrenen Zentren durchgeführt werden. Nicht von allen CAR-T-Zell-Herstellern wird die benötigte Mindestmenge an CD3⁺ T-Lymphozyten definiert, eine Menge von 1–2 × 10⁹ CD3⁺-Zellen sollte allerdings ausreichend sein. Andere Hersteller definieren nur eine Menge an zu prozessierendem Blutvolumen (z. B. 7 Liter bei einem Lymphozytenwert von > 500/μL und 12 Liter bei < 500 Lymphozyten/μL). Das zu verarbeitende Blutvolumen, das für das Erreichen einer bestimmten Ziel-Zellzahl erforderlich ist, kann einfach berechnet werden. Hierzu sollte man die Sammeleffizienz (CE) des Zellseparators kennen. Wenn diese nicht bekannt ist, wird ein Wert von 40 % angenommen.

Beispiel für die Kalkulation des Blutvolumens (Liter) = CD3⁺ T-Zell-Dosis / (CE × CD3⁺ T-Zell-Konzentration im peripheren Blut in Liter): Bei einem Patienten mit 250 × 10⁶ CD3⁺/L und einer Ziel-Zelldosis von 1 × 10⁹ CD3⁺ beträgt das benötigte Blutvolumen 1 × 10⁹/0,4 × 250 × 10⁶ → 1.000/100 = 10 Liter

Grundsätzlich bergen niedrige Werte für Leukozyten (< 2,0–2,5 G/L), Lymphozyten (< 300–500 Zellen/μL) oder T-Zellen (< 150 CD3⁺/μL) ein gewisses Risiko, nicht ausreichend Zellen für die Herstellung eines CAR-T-Zell-Produkts zu sammeln. Der Großteil der Apheresen wird mit dem Zellseparator Spectra Optia (Terumo BCT) entweder mit der MNC- (zyklische Zellsammlung) oder der cMNC-Plattform (kontinuierliche Zellsammlung) durchgeführt. Die Antikoagulation bei der Apherese erfolgt in der Regel mit Zitronensäure (ACD-A). Der Versand der gesammelten Leukozyten an die weiterverarbeitenden Betriebe erfolgt je nach Hersteller entweder unmittelbar nach der Apherese in flüssigem Zustand oder in kryokonservierter Form.

Auswaschperioden

Bei der Planung der Leukozytensammlung ist auch darauf zu achten, einen ausreichenden Abstand zwischen Zellsammlung und der letzten Therapie einzuhalten. Besonders in klinischen Studien, aber auch bei der Anwendung zugelassener CAR-T-Zell-Präparate werden zwischen einer zuletzt verabreichten Therapie und der Leukozytenapherese unterschiedliche „Auswaschperioden“ gefordert bzw. empfohlen (Tab.).^{5–7}

Es sollten beispielsweise für Alemtuzumab und Antithymoglyobulin (ATG) 6 Monate für eine allogene Stammzelltransplantation, für Bendamustin und Fludarabin > 12 Wochen, für T-Zell-Lytika und Clofarabin 8 Wochen, für die Gabe von hämatopoetischen Wachstumsfaktoren (e. g. G-CSF) eine Woche und für die Gabe von Steroiden in therapeutischer Dosis von > 72 Stunden eingehalten werden (Tab.).

Diese Empfehlungen beruhen auf i) der Halbwertszeit und Pharmakokinetik des Arzneimittels, ii) der Auswirkung des Medikaments auf CD19- und/oder T-Zellen, iii) dem Potenzial für Lymphopenie. Durch die „Auswaschperiode“ soll ein negativer Einfluss auf die In-vitro- und In-vivo-Expansionsfähigkeit der CAR-T-Zellen verhindert werden.

Auch die Zusammensetzung des Apheresematerials hat Einfluss auf die erfolgreiche Herstellung der CAR-T-Zell-Produkte.

Tab.: Auswaschperioden vor Leukozytensammlung zur CAR-T-Zell-Herstellung

Alemtuzumab und Antithymoglyobulin	6 Monate
Allogene Zelltherapie	12 Wochen
Fludarabin	12 Wochen
Bendamustin	12 Wochen
T-Zell-Lytika	8 Wochen
Clofarabin	8 Wochen
Spender-Lymphozyten-Infusion (DLI)	4 Wochen
Pegylierte Arzneimittel (z. B. Asparaginase)	4 Wochen
Imatinib, Dasatinib, Ponatinib	2 Wochen
Systemische GVHD-Therapien (z. B. CNI)	2 Wochen
Systemische Chemotherapie	2 Wochen
Blinatumomab	2 Wochen
Langwirksame Wachstumsfaktoren	2 Wochen
Lenalidomid	7 Tage
Intrathekales Methotrexat	7 Tage
Therapeutische Dosis Kortikosteroide (Prednison, Dexamethason)	3–7 Tage
Plerixafor, kurzwirksame Wachstumsfaktoren	5 Tage
Nilotinib	5 Tage
Kurzwirksame zytotoxische/antiproliferative Medikamente	72 Stunden

So ist eine höhere Anzahl an CD3⁺-Lymphozyten sowie an naiven T-Zellen mit einem größeren Herstellungserfolg assoziiert, während Monozyten im Apheresat die Herstellung der CAR-T-Zellen beeinträchtigen.

Die Qualität der T-Zellen kann auch mittels Durchflusszytometrie gemessen werden. Es scheint, dass bereits „erschöpfte“ (exhausted) und „gealterte“ T-Zellen, erkennbar an ihrer Negativität für CD27 und CD28, den Herstellungsprozess von CAR-T-Zellen negativ beeinflussen. Ein wichtiger Parameter ist auch die Reinheit des Leukozytenpräparats. Die angestrebte Konzentration an mononukleären Zellen sollte bei zumindest 80 % liegen, der Hämatokrit sollte so niedrig wie möglich sein (< 2–3 %).

Vortherapien, Bridging und klinischer Erfolg

Frühzeitige Zuweisung im „Window of Opportunity“

Der Weg zur erfolgreichen CAR-T-Zell-Therapie beginnt bei der Zuweisung des Patienten an eines der derzeit 8 österreichischen CAR-T-Zell-Behandlungszentren, die sich auf nationaler Ebene zum Österreichischen CAR-T-Zell-Netzwerk zusammengeschlossen haben (<https://innere-med-1.meduniwien.ac.at/haematology/car-t-cell-network/>). Das Netzwerk hat einen Algorithmus entwickelt, der bei Patienten mit DLBCL als Basis für eine österreichweit einheitliche Selektion dient.⁸ Ähnliche Empfehlungen für neue oder zukünftige Indikationen befinden sich in Ausarbeitung. Anfänglich orientierten sich

die Auswahlkriterien für eine CAR-T-Zell-Therapie hauptsächlich an den Einschlusskriterien der klinischen Zulassungsstudien. Mittlerweile konnte gezeigt werden, dass Patienten, die diese strikten Vorgaben nicht hundertprozentig erfüllen, in der Routine ebenfalls erfolgreich behandelt werden können, wenn auch mit etwas schlechteren Ergebnissen.⁹ Dies bezieht sich vor allem auf das Vorliegen von Komorbiditäten und eingeschränkte Organfunktionen, welche aufgrund der vergleichsweise guten Verträglichkeit der Therapie nur eine untergeordnete Rolle spielen.¹⁰ Ein Performance-Status von ECOG 0–1 sollte dennoch erfüllt sein, in Ausnahmefällen können auch Patienten mit ECOG ≥ 2 behandelt werden. Eine solche Einschränkung sollte aber hauptsächlich durch das Lymphom bedingt sein und als reversibel eingeschätzt werden.

In mehreren Analysen hat sich die Erkrankungskontrolle zum Zeitpunkt der geplanten Apherese oder der CAR-T-Zell-Infusion als wichtiger prognostischer Faktor herauskristalliert. In zwei rezenten französischen Arbeiten konnte gezeigt werden, dass das metabolische Tumolvolumen zu den genannten Zeitpunkten ein außerordentlich starker Prädiktor für Langzeitansprechen¹¹ und einen frühen Progress nach Therapie¹² ist. In anderen Kohorten ist dieser Umstand durch die Assoziation einer erhöhten Laktatdehydrogenase (LDH) mit einer kürzeren Progressionsfreiheit bzw. einer höheren Rezidivrate abgebildet.¹⁰ Eine kontrollierbare Erkrankung im Sinne einer zumindest partiell erhaltenen Therapiesensitivität ohne hoch aggressive Proliferationsdynamik scheint somit in den meisten Fällen eine Voraussetzung für lang anhaltende Remissionen nach CAR-T-Zell-Therapie zu sein. Hier braucht es in Zukunft einheitliche Beurteilungsstandards, die eine präzisere Patientenselektion und Therapieplanung ermöglichen. Bis dahin kommt der zunehmenden Erfahrung der behandelnden CAR-T-Zell-Zentren eine entscheidende Rolle zu. So konnte in einer rezenten Analyse der Medizinischen Universität Wien gezeigt werden, dass mit steigender Zentrumserfahrung der Outcome nach CAR-T-Zell-Therapie deutlich verbessert werden konnte.¹³

In den kontrollierten Zulassungsstudien sowie den Beobachtungen im Routineeinsatz konnte bisher kein Zusammenhang zwischen der Anzahl der vorangegangenen Therapielinien und dem klinischen Ansprechen nach CAR-T-Zell-Therapie hergestellt werden. In den meisten Kohorten lag die Zahl der Vortherapien im Median zwischen drei und vier Linien.^{9,10,14,15} Manche Patienten hatten bis zu elf Linien an Therapie erhalten.¹⁶ Hinsichtlich der Art der Vortherapien gibt es derzeit nur eingeschränkte Daten zu deren Einfluss auf das Ansprechen nach CAR-T-Zell-Therapie. Eine vorangegangene autologe Stammzelltransplantation kann jedenfalls nicht als negativer Prädiktor ausgewiesen werden und eine CAR-T-Zell-Therapie ist auch nach einer allogenen Stammzelltransplantation möglich.¹⁷ Die Auswahl der weiteren Therapien vor einer möglichen oder geplanten CAR-T-Zell-Therapie sollte sich daher primär an ihrer Effektivität und den Voraussetzungen für die Lymphozytenapherese, wie zuvor beschrieben, orientieren.

In jedem Fall sollte eine CAR-T-Zell-Therapie bei Patienten innerhalb der Zulassungsindikation (Rezidiv oder Refraktä-

rität nach ≥ 2 Linien Therapie) früh in Erwägung gezogen werden. Das heißt, die Kontaktaufnahme mit dem CAR-T-Zell-Zentrum sollte vor Einleiten einer weiteren Therapie erfolgen. Diese Situation muss als „Window of Opportunity“ erkannt werden, da mit jeder konventionellen Therapielinie die Chance der Krankheitskontrolle mittels einer solchen sinkt, die T-Zellen in Zahl und Funktion möglicherweise abnehmen und somit der Weg zur erfolgreichen Zelltherapie unnötig erschwert oder verhindert werden könnte. Weiters können weitere Therapien den Allgemeinzustand des Patienten verschlechtern, sodass dieser nicht mehr für eine zellbasierte Therapie qualifiziert ist.

Die CAR-T-Zell-Therapie liefert innerhalb der Zulassungsindikation im Vergleich zu anderen Therapieoptionen die überzeugendsten Daten und sollte daher als primäre Strategie in dieser Situation verfolgt werden.^{18,19} Nicht zuletzt liegen für die CAR-T-Zell-Therapie beim DLBCL bereits Langzeitdaten über 4 Jahre vor, in denen sich ein Plateau im Gesamtüberleben erahnen lässt.²⁰ In anderen Hochrisikosituationen, z. B. bei primärer Refraktärität, sollte ebenfalls an eine CAR-T-Zell-Therapie gedacht und das zuständige CAR-T-Zell-Zentrum zur frühzeitigen Planung oder hinsichtlich eines etwaigen Studieneinschlusses kontaktiert werden.

Bridging-Therapie

Als Bridging-Therapie wird jene krankheitsgerichtete Therapie bezeichnet, die zwischen Lymphozytenapherese und Infusion der CAR-T-Zellen verabreicht wird. Diese Zeitspanne beträgt in der Routine derzeit ca. 4–6 Wochen. Die Notwendigkeit zur Verabreichung einer Bridging-Therapie ergibt sich aus der klinischen Präsentation und der Erkrankungsdynamik. Ziel des Bridgings ist, die Tumormasse zu stabilisieren oder zu minimieren und eventuell durch das Lymphom bedrohte Organfunktionen zu erhalten. Während in der Zulassungsstudie von Axicabtagen-Ciloleucel keine Bridging-Therapien erlaubt waren,¹⁴ zeigte sich in den Anwendungsbeobachtungen aus der Routine, dass ca. 50–60 % der Patienten eine solche erhalten.^{9,10} Vergleichbare Daten für Tisagenlecleucel liegen nur aus der Zulassungsstudie vor, in der 92 % der Patienten eine Bridging-Therapie erhielten.¹⁵

Eine Bridging-Therapie ist laut den für Axicabtagen-Ciloleucel verfügbaren Daten mit einer schlechteren Kurz- und Langzeitprognose assoziiert,¹⁰ wobei die Therapieerabreichung wohl am ehesten als Surrogat für einen aggressiven Erkrankungsverlauf zu interpretieren ist. Hinsichtlich der Gestaltung der Bridging-Therapie besteht ein etwas breiterer Handlungsspielraum als vor der Lymphozytenapherese, da der Einfluss der eingesetzten Substanzen auf die T-Zellen des Patienten nicht unmittelbar berücksichtigt werden muss. Substanzen, welche die T-Zell-Funktion hemmen oder depletierend wirken, sollten aber mit genügend Abstand zur CAR-T-Zell-Infusion abgesetzt werden (als Faustregel gilt 5x die Halbwertszeit der jeweiligen Substanz). Es eignen sich daher beispielsweise konventionelle Immunchemotherapien oder neuere Kombinationen aus Polatuzumab +/- Bendamustin +/- Rituximab^{21,22} sowie Revlimid +/- Rituximab²³ als mögliche Bridging-Therapien. Eine Bestrahlung über ein oder mehrere Bestrah- ▶

lungsfelder stellt für manche Patienten ebenso eine attraktive Überbrückungsmöglichkeit dar. In einer retrospektiven Studie von Pinnix et al. wurden 124 mit Axicabtagen-Ciloleucel behandelte Patienten untersucht, von denen 62 eine Bridging-Therapie erhalten hatten. Patienten, die einer Strahlentherapie als Bridging zugeführt worden waren, zeigten in dieser Analyse im Vergleich zu jenen nach einer Systemtherapie ein verlängertes progressionsfreies Überleben.²⁴ Auch wenn aufgrund der Methodik und der geringen Patientenanzahl aus dieser Studie keine Überlegenheit der einen oder anderen Modalität als Bridging abgeleitet werden kann, so belegen die Ergebnisse doch die Möglichkeit des effektiven Einsatzes von Strahlentherapie im genannten Szenario.

Hinsichtlich des Ansprechens auf die Bridging-Therapie existierte anfänglich die Besorgnis, dass das ungeplante Erreichen einer kompletten Remission nach einer solchen aufgrund einer geringeren Antigenexposition zu einer Hemmung der CAR-T-Zell-Aktivierung und -Expansion führen könnte. Eine Fallserie von 7 Patienten aus der JULIET-Studie, welche sich zum Zeitpunkt der CAR-T-Zell-Infusion nach Bridging-Therapie in kompletter Remission befanden, konnte diese Annahme nicht bestätigen. 5 der 7 genannten Patienten waren nach 12 Monaten progressionsfrei am Leben, was einer günstigen Prognose im Vergleich zur restlichen Studienkohorte entsprach.²⁵ In einer rezenten Studie konnte außerdem gezeigt werden, dass zumindest nach Einsatz von Tisagenlecleucel beim DLBCL keine Korrelation zwischen Tumorumfang und CAR-T-Zell-Expansion besteht.²⁶ Sollte eine Indikation zur Bridging-Therapie vor CAR-T-Zell-Infusion bestehen, sollte diese daher ohne Einschränkung in Bezug auf ihre maximale Effektivität ausgewählt werden. Stattdessen sollten die bestmögliche Erkrankungskontrolle unter Abwägung der erwartbaren Toxizitäten sowie die Steuerbarkeit vor der geplanten CAR-T-Zell-Infusion die primären Entscheidungsgrundlagen sein. In jedem Fall sollte eine Bridging-Therapie nur in enger Absprache mit dem behandelnden CAR-T-Zell-Zentrum erfolgen, wenn sie nicht ohnehin dort stattfindet.

Zusammenfassung

Die anti-CD19 CAR-T-Zell-Therapie stellt die bevorzugte Therapieoption für Patienten mit großzelligem B-Zell-Lymphom in der dritten Linie dar. Die Vorbereitung zur Therapie erfordert Planung hinsichtlich der notwendigen Leukozytenapherese, der Herstellung und der sich dadurch ergebenden Überbrückungsphasen. Es gibt klare Empfehlungen zu „Auswaschperioden“ von Medikamenten vor der Apherese, welche eingehalten werden sollten und auf deren pharmakokinetischem Profil sowie dem Einfluss auf Lymphozytenzahl und T-Zell-Funktion beruhen. Eine Bridging-Therapie dient der Überbrückung der Phase zwischen Apherese und CAR-T-Zell-Infusion. Evidenz zum Einsatz in der Bridging-Phase liegt für Polatuzumab +/- Rituximab +/- Bendamustin, Revlimid +/- Rituximab und Bestrahlung vor. Eine erhaltene Therapiesensitivität und eine gute Erkrankungskontrolle zum Zeitpunkt der Apherese bzw. der CAR-T-Zell-Infusion sind mit einer verbesserten Prognose assoziiert.

Patientenfall: Vor- und Bridging-Therapie vor anti-CD19 CAR-T-Zell-Therapie

Im Folgenden möchten wir Ihnen den Fall eines Patienten präsentieren, der dank effektiver Vor- und Bridging-Therapie eine erfolgreiche CAR-T-Zell-Therapie erhielt. Bei dem Patienten wurde im Sommer 2018 im Alter von 73 Jahren die Diagnose eines diffus großzelligigen B-Zell-Lymphoms (DLBCL), GCB-Subtyp, mit linksseitiger zervikaler und supraklavikulärer Lymphknotenmanifestation (Stadium IIA; IPI: 2 Punkte) gestellt. Man entschied sich daraufhin für die Einleitung einer Immunchemotherapie nach dem R-COMP-Schema. Es wurden insgesamt 6 Zyklen verabreicht, welche vom Patienten problemlos toleriert wurden. Eine Abschlussuntersuchung mittels PET-CT ergab das Vorliegen einer kompletten metabolischen Remission.

13 Monate nach Therapieende präsentierte sich der Patient mit einer zunehmenden Schwellung okzipital rechtsseitig. Eine Biopsie bestätigte das Vorliegen eines Rezidivs. Der Patient erhielt daraufhin erneut eine Immunchemotherapie mit Rituximab, Gemcitabin und Oxaliplatin. Obwohl ein gutes Therapieansprechen bereits nach 3 Zyklen vorlag, wurde aufgrund des Alters und der vorhandenen Komorbiditäten (Diabetes mellitus Typ 2, Z.n. Myokardinfarkt mit 2x Stent 2015) von einer Hochdosis-Chemotherapie und autologen Stammzelltransplantation Abstand genommen. Die Therapie wurde mit 6 Zyklen der Triple-Kombination komplettiert. Zwei Monate nach Therapieende wurden eine rasch progrediente rechtsseitige zervikale Lymphadenopathie und eine ipsilaterale Schwellung im Bereich der Glandula submandibularis auffällig. Histologisch konnte wiederum ein Rezidiv des vorbekannten DLBCL verifiziert werden. Es wurde daraufhin Kontakt mit unserem Zentrum zur Evaluierung hinsichtlich einer CAR-T-Zell-Therapie aufgenommen. Der Patient befand sich zum Zeitpunkt der Vorstellung in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0) und es fanden sich die Kern- sowie die erweiterten Selektionskriterien des österreichischen Algorithmus für eine Routine-CAR-T-Zell-Therapie allesamt erfüllt. Allerdings war die Erkrankung klinisch rasch fortschreitend, sodass wir noch vor dem persönlichen Erstvorstellungstermin an unserem Zentrum die Gabe eines Zyklus Polatuzumab + Rituximab im zuweisenden Krankenhaus empfahlen. Auf die Gabe von Bendamustin wurde zur T-Zell-Protektion verzichtet.

Bei der klinischen Kontrolle in unserem Haus 12 Tage nach Verabreichung lag eine palpable Schwellung im Bereich der Lymphommanifestation vor, welche laut den behandelnden zuweisenden ÄrztInnen und dem Patienten in den letzten Tagen deutlich abgenommen hatte. Es wurde daraufhin die Lymphozytenapherese geplant und ein Manufacturing-Slot für eine CAR-T-Zell-Therapie reserviert. Die Apherese konnte 10 Tage später bei einer peripheren CD3⁺-Lymphozytenzahl von 335/μL problemlos erfolgen und das Ausgangsmaterial wurde an den Hersteller geschickt. Als Bridging-Therapie empfahlen wir die Verabreichung eines weiteren Zyklus Polatuzumab + Rituximab, diesmal in Kombination mit Bendamustin. Dies resultierte in einer weiteren leichten

Größenabnahme des Lymphoms, wobei dieses bei der CAR-T-Zell-Infusion noch deutlich palpabel war. Letztere wurde nach einer ambulanten lymphodepletierenden Therapie mit Fludarabin + Cyclophosphamid 34 Tage nach Apherese durchgeführt. Der 14-tägige Krankenhausaufenthalt zur Observanz gestaltete sich ohne große Nebenwirkungen, insbesondere blieben ein höhergradiges Cytokine Release Syn-

drome und eine Neurotoxizität aus. Noch während des Aufenthalts war eine Lokalreaktion im Sinne einer Überwärmung des Lymphoms und einer anschließenden Größenabnahme zu beobachten.

Drei Monate nach der Therapie befand sich der Patient in kompletter metabolischer Remission laut PET-CT und wird nun am zuweisenden Zentrum weiterbetreut. ■

¹ Fachinformation Yescarta; https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yescarta-epar-product-information_de.pdf.

² Fachinformation Kymriah; https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kymriah-epar-product-information_de.pdf.

³ Fachinformation Tecartus; https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecartus-epar-product-information_de.pdf.

⁴ Munshi NC et al., NEJM 2021; 384(8):705–16

⁵ Yakoub-Agha I et al., Haematologica 2020; 105(2):297–316

⁶ Jain T et al., BBMT 2019; 25(12):2305–21

⁷ Kansagra AJ et al., Bone Marrow Transplant 2019; 54(11):1868–80

⁸ Greinix HT et al., memo – Magazine of European Medical Oncology 2020; 13(1):27–31

⁹ Jacobson CA et al., JCO 2020; 38(27):3095–106

¹⁰ Nastoupil LJ et al., JCO 2020; 38(27):3119–28

¹¹ Dean EA et al., Blood Advances 2020; 4(14):3268–76

¹² Vercellino L et al., Blood Advances 2020; 4(22):5607–15

¹³ Wohlfarth P et al., OEGHO Frühjahrstagung 2021; Abstract H22

¹⁴ Locke FL et al., Lancet Oncol 2019; 20(1):31–42

¹⁵ Schuster SJ et al., NEJM 2019; 380(1):45–56

¹⁶ Pasquini MC et al., Blood Advances 2020; 4(21):5414–24

¹⁷ Lutfi F et al., Br J Haematol 2021; 192(1):212–16

¹⁸ Dreger P et al., Blood Advances 2020; 4(24):6157–68

¹⁹ Crump M et al., Blood 2017; 130(16):1800–08

²⁰ Jacobson C. ASH 2020; Abstract 1187

²¹ Khurana A. ASH 2020; Abstract 1222

²² Liebers N et al., Blood Advances 2021; 5(13):2707–16

²³ Dwivedy Nasta S et al., Blood 2019; 134(Suppl. 1):4108

²⁴ Pinnix CC et al., Blood Advances 2020; 4(13):2871–83

²⁵ Bishop MR et al., Blood Advances 2019; 3(14):2230–36

²⁶ Awasthi R et al., Blood Advances 2020; 4(3):560–72

ÄRZTLICHER FORTBILDUNGSANBIETER/

WISSENSCHAFTLICHER KOOPERATIONSPARTNER:

Österreichische Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
Onconovum.academy – OeGHO Akademie für Aus- und Fortbildung GmbH

LECTURE BOARD:

Assoc. Prof. OA Dr. Thomas Melchardt, PhD
OA Dr. Jakob D. Rudzki



