

Neue Immuntherapie gegen Krebs - CAR-T Zellen

Andreas Viardot

Klinik für Innere Medizin III, Universitätsklinikum Ulm

Im Jahr 2018 kommt es in der Europäischen Union wahrscheinlich zur Zulassung einer neuen Therapieform bei Krebs, den CAR- (chimeric antigen receptor)-T-Zellen. Gleich zwei Hersteller haben die Zulassung bei einer Form von aggressiven Lymphknotenkrebs (diffus-großzelliges B-Zell Non-Hodgkin-Lymphom) beantragt, eines der beiden Produkte soll auch für die akute lymphatische Leukämie (ALL) bei Kindern und jungen Erwachsenen zugelassen werden.

CAR-T-Zellen sind durch virale Vektoren genetisch veränderte T-Lymphozyten des Patienten. Dabei exprimieren modifizierte T-Zellen einen T-Zell-Rezeptor, der Tumorantigene, z.B. das für lymphatischen Neoplasien typische CD19, angreift. Durch zusätzliche Moleküle (41BB, CD28) werden die T-Zellen zur zielgerichteten Auflösung der Krebszelle aktiviert. Das bedeutet aber auch, dass CAR-T-Zellen in einem aufwendigen Prozess aus Patientenblut in ca. 2 bis 6 Wochen hergestellt werden müssen. Nach der Rückgabe von CAR-T-Zellen kommt es in den ersten Wochen zu ernststen Nebenwirkungen durch Freisetzung von Entzündungsstoffen (Cytokine Release Syndrome). Ein Teil der Patienten muss in dieser Zeit sogar intensivmedizinisch überwacht werden. Nach dieser Anfangsphase sind Nebenwirkungen selten. Da CAR-T-Zellen monate- bis jahrelang im Patienten überleben und sogar expandieren, spricht man von „lebenden Medikamenten“. In den zulassungsrelevanten Studien für Tisagen Leclucel (CTL019) für pädiatrische ALL lagen die Ansprechraten zwischen 69 und 96%. Mehr als die Hälfte der Patienten hatten nach 6 Monate keinen Rückfall. Bei aggressiven Lymphomen gibt es insgesamt drei große laufende Phase-II-Studien mit verschiedenen gegen CD19 gerichteten CAR-T-Zellen (Tisagen Leclucel, Axicabtagen Ciloleucel, JCAR017), die teilweise noch nicht abgeschlossen sind. Auch hier beobachtet man bei stark vorbehandelten Patienten anhaltende komplette Remissionen in mindestens einem Drittel der Fälle. Für die ersten beiden Produkte wird eine Zulassung auch in der EU im Jahr 2018 erwartet.

Die bisherigen Studien sind möglicherweise nur der Anfang eines neuen Therapieprinzips. In vielen Ländern (vor allem USA und Asien) werden neue CAR-T Zellen entwickelt, die auch gegen andere Tumorantigene, so auch bei soliden Tumoren gerichtet sind. Durch genetische Modifikationen können Sicherheit und auch Verfügbarkeit verbessert werden. Bei „UCARs“ (universal CARs) können CAR-T-Zellen von einem fremden Spender sofort zur Verfügung stehen. In Zukunft könnten aufwendige Verfahren wie z.B. die Stammzelltransplantation durch dieses neue Verfahren ersetzt werden.