

CAR-T: Infektionen sind häufigste schwere Komplikation

Die Immuntherapie mit CAR-T-Zellen hat sich für die Behandlung verschiedener Leukämien (Blutkrebs) und Lymphome (Lymphdrüsenkrebs) etabliert. Wie jede Therapie hat sie Nebenwirkungen, die im Feld der Tumorthherapie auch tödlich verlaufen können. Nun hat ein internationales Team unter Federführung des LMU Klinikums die Ursachen der Sterblichkeit nach der CAR-T-Therapie analysiert, die nicht auf einem Rückfall des behandelten Tumors beruhen. Es zeigte sich: Der häufigste Grund für diese Sterblichkeit sind schwere Infektionen - und nicht, wie gedacht, CAR-T-spezifische Nebenwirkungen wie der Zytokinsturm oder schwere neurologische Symptome. Die Studie wurde in Nature Medicine“ veröffentlicht.

Dass mit CAR-T-Zellen behandelte Patienten nach der Therapie an einem anderen Krebs sterben können, wurde in jüngster Zeit in der Fachwelt und den Medien teils heftig diskutiert. „Im Lichte unserer Studie erscheint die Gefahr dieser sogenannten sekundären Tumoren weniger prominent“ erklärt Studienleiter Privat-Dozent Dr. Kai Rejeski von der Medizinischen Klinik III des LMU Klinikums. Die Forschenden um die beiden Erstautoren Dr. David Cordas dos Santos und Dr. Tobias Tix fanden in der Metaanalyse insgesamt 46 Studien, in denen über CAR-T-Therapien von über 7.600 Patienten mit verschiedenen Leukämien und Lymphomen berichtet wurde. Von den 574 gemeldeten Todesfällen, die nicht mit dem Rückfall des behandelten Krebses assoziiert waren (sogenannte Non-Relapse-Mortalität), waren lediglich acht Prozent auf sekundäre Tumore zurückzuführen.

Dass die CAR-T-Therapie diese Tumoren direkt auslöst, hält Rejeski für „unwahrscheinlich“. Denn erstens haben alle CAR-T-behandelten Patienten schon zuvor mehrere Chemotherapien und andere Therapien erhalten, die krebserzeugend sein können. Zweitens seien Leukämie- und Lymphom-Patienten meist älter, was die Wahrscheinlichkeit erhöht, dass sie bereits unabhängig von den verabreichten Therapien einen anderen Krebs entwickeln. Und drittens sind die verlängerten Überlebenszeiten dank der CAR-T-Therapie Segen und Fluch zugleich. „Wer länger lebt“, sagt Rejeski, „hat leider auch eine höhere Wahrscheinlichkeit für einen Sekundärtumor.“

Die weiteren Studienergebnisse

Sieben Prozent der dokumentierten Todesfälle nach CAR-T sind auf schwere Herz-Kreislauf- oder Lungenerkrankungen zurückzuführen, elfeinhalb Prozent auf die typischen CAR-T-Nebenwirkungen wie Zytokinsturm oder schwere neurologische Symptome - aber über 50 Prozent auf Infektionen. „Letzten Endes werden damit unsere bisherigen Annahmen ein Stück weit auf den Kopf gestellt“, sagt Rejeski: „Unser Augenmerk muss in Zukunft vor allem darauf liegen, Infektionen von vornherein so gut wie möglich vorzubeugen, sie frühzeitig zu erkennen und Infektionen auch in Studien präziser zu beschreiben. Da geht es definitiv um die Schaffung eines Problembewusstseins.“

Das brisanteste Resultat

Interessanterweise ist die nicht-rückfallbedingte Sterblichkeit nach CAR-T-Therapie abhängig von der Art des behandelten Tumors. Sie ist mit über zehn Prozent am höchsten beim „Mantelzell-Lymphom“ und am niedrigsten mit gut fünf Prozent bei „indolenten Lymphomen“. An diesem Punkt kommt das vielleicht brisanteste Ergebnis der Studie. Mit einer speziellen Analysemethode fand das Team heraus: „Die CAR-T-Produkte unterschiedlicher Hersteller sind mit einer unterschiedlich

hohen Sterblichkeit assoziiert“, sagt Rejeski. Nun gibt die Art der Studie nicht her, dass ein spezifisches Produkt wirklich ein höheres Risiko für eine tödliche Nebenwirkung verursacht – das kann nur eine sogenannte randomisierte verblindete Studie. „Aber es ist ein Hinweis, der Ärzte veranlassen könnte, bei zwei gleich effektiven Produkten für die CAR-T-Therapie eines bestimmten Tumors das mit der niedrigeren Sterblichkeit zu wählen.“

Unterm Strich steht für Kai Rejeski eines fest: „Der Nutzen der CAR-T-Therapie überwiegt die Risiken bei Weitem. Dennoch müssen wir uns intensiv mit ihnen beschäftigen, um die Ergebnisse für unsere Patienten kontinuierlich zu verbessern.“

Beteiligte Institutionen:

LMU Klinikum München, Harvard Medical School Boston, Dana Farber Cancer Institute Boston, Memorial Sloan Kettering Cancer Center New York, Weill Cornell Medical College New York, Tel Aviv University Tel Aviv

Originalpublikation:

A systematic review and meta-analysis of nonrelapse mortality after CAR T cell therapy. David M. Cordas dos Santos, Tobias Tix, Roni Shouval, Anat Gafer-Gvili, Jean-Baptiste Alberge, Edward R. Scheffer Cliff, Sebastian Theurich, Michael von Bergwelt-Baildon, Irene M. Ghobrial, Marion Subklewe, Miguel-Angel Perales & Kai Rejeski. Nat Med (2024).

<https://www.nature.com/articles/s41591-024-03084-6>

Weitere Informationen:

<https://www.lmu-klinikum.de/aktuelles/pressemitteilungen/car-t-infektionen-sind-hufigste-schwere-komplikation/b097c5083f5b3cfb>