

CAR-T-Zellen als vielversprechende Therapiechance bei Mantelzell-Lymphom

Die internationale Phase-II-Studie ZUMA-2, an der auch das Uniklinikum Würzburg beteiligt war, zeigte, dass viele Patienten mit Mantelzell-Lymphom von einer CAR-T-Zell-Therapie in einem bislang ungekannten Maße profitieren können.

Das Mantelzell-Lymphom wird bislang auf vielerlei Weise behandelt – von Chemotherapie über Strahlentherapie bis hin zur Stammzelltransplantation. Als recht effektiv erwies sich zudem die Hemmung eines Schlüsselproteins im Signalweg der B-Zellen mit einem sogenannten Bruton-Tyrosinkinase-(BTK)-Hemmer. „All diesen Therapien gemeinsam ist jedoch, dass sie im besten Fall einen Krankheitsrückfall hinauszögern können. Die durchschnittliche Lebenserwartung eines MCL-Patienten nach dem zweiten Rückfall der Erkrankung beträgt weniger als sechs Monate.“, beschreibt Prof. Dr. Hermann Einsele. Anders sieht es laut dem Direktor der Medizinischen Klinik und Poliklinik II des Uniklinikums Würzburg (UKW) bei einer neuen, maßgeschneiderten CAR-T-Zell-Therapie aus. „Hier sind Behandlungsergebnisse möglich, wo auch noch nach zwei Jahren die meisten Patienten krankheitsfrei sind“, verdeutlicht der Würzburger Krebsexperte.

Würzburger Expertise zum Mantelzell-Lymphom

Mit dieser Aussage bezieht er sich auf die Erkenntnisse der multizentrischen Phase-II-Studie ZUMA-2. Unter Leitung des US-amerikanischen MD Anderson Cancer Centers der University of Texas waren daran 20 internationale Krebsforschungs- und -behandlungseinrichtungen beteiligt, darunter auch das UKW, vertreten durch Prof. Dr. Max Topp, dem Leiter des klinischen CAR-T-Zellen-Programms an der Medizinischen Klinik II des UKW. „Wir beschäftigen uns in Würzburg sehr intensiv mit dem Mantelzell-Lymphom“, schildert Prof. Einsele und präzisiert: „Die Diagnostik ist ein wichtiges Thema der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Andreas Rosenwald vom Pathologischen Institut der Uni Würzburg. Und in der Therapie bringt der internationale Lymphomexperte und Immuntherapeut Prof. Topp sein Wissen ein, damit diese Therapie nicht nur in Rahmen von Studien, sondern auch in der Regelversorgung von Patienten aus Unterfranken und darüber hinaus angeboten werden kann.“

T-Zellen genetisch für den Kampf ertüchtigt

Insgesamt erhielten 68 Patienten, bei denen das MCL nach Ausschöpfung der anderen Therapieoptionen – inklusive BTK-Hemmer – wiedergekehrt war, CAR-T-Zellen des Typs KTE-X19. Bei der CAR-T-Zelltherapie werden die zum Immunsystem gehörenden T-Zellen aus dem Blut der Patienten extrahiert und genetisch mit Chimären-Antigenrezeptor-(CAR)-Molekülen umgebaut. Diese Veränderung versetzt die T-Zellen in die Lage, Krebszellen anzugreifen, für die sie vorher biochemisch blind waren. Die umgebauten T-Zellen werden dem Patienten wieder infundiert.

Sehr hohes Ansprechen der Patienten auf die Therapie

93 Prozent der in der Studie so therapierten Patienten sprachen auf die Behandlung an, wobei 67 Prozent ein vollständiges Ansprechen erzielten. Das heißt, dass bei ihnen auch mit feinsten Diagnosemethoden keine Lymphomzellen mehr nachweisbar waren. Ein Jahr später war bei 57

Prozent der Patienten das MCL nach wie vor komplett eliminiert und 76 Prozent aller in der Studie behandelten Patienten waren noch am Leben.

„Diese Ergebnisse geben Anlass zu der berechtigten Hoffnung, dass uns mit KTE-X19 eine wirksame und praktikable Waffe gegen das Mantelzell-Lymphom zur Verfügung steht“, sagt Prof. Topp, einer der Co-Autoren der Studie.

Teils schwere Nebenwirkungen wirksam behandelt

Nicht verschwiegen werden sollte nach seinen Worten allerdings, dass die Anwendung dieser Waffe für die Patienten durchaus belastend ist: Zu den Nebenwirkungen zählt – neben Störungen der Blutzusammensetzung, wie Neutropenie und Thrombozytopenie – auch das Zytokinfreisetzungssyndrom. Dieses kann mit hohem Fieber, Schüttelfrost, Bluthochdruck und Übelkeit einhergehen. Allerdings konnte das Syndrom bei allen Studienpatienten wirksam behandelt werden.

Die Ergebnisse der Studie wurden im April dieses Jahres in der US-amerikanischen Fachzeitschrift The New England Journal of Medicine veröffentlicht.

Über das Mantelzell-Lymphom

In Deutschland erkranken pro Jahr ungefähr ein bis zwei von 100 000 Menschen an einem Mantelzell-Lymphom, eine seltene Unterform des Lymphknotenkrebses. Es befällt nicht nur die Lymphe, sondern wird sehr häufig auch im Knochenmark und im Magen-Darm-Trakt diagnostiziert. Die bisherige Behandlung erfolgt durch eine Kombination von Chemo- und Immuntherapie, Signalblocker sowie bei jüngeren Patienten auch durch eine Stammzelltransplantation. Das mittlere Überleben beträgt fünf bis sechs Jahre.

Literatur:

KTE-X19 CAR T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma; M. Wang, J. Munoz, A. Goy, F.L. Locke, C.A. Jacobson, B.T. Hill, J.M. Timmerman, H. Holmes, S. Jaglowski, I.W. Flinn, P.A. McSweeney, D.B. Miklos, J.M. Pagel, M.-J. Kersten, N. Milpied, H. Fung, M.S. Topp, R. Houot, A. Beitinjaneh, W. Peng, L. Zheng, J.M. Rossi, R.K. Jain, A.V. Rao, P.M. Reagan; New England Journal of Medicine, 382(14), S. 1331-1342, 2020