

Anti-BCMA-CAR-T-Zell-Therapie bei einem Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom nach einer COVID-19-Infektion: ein Fallbericht

D. Madduri^a S. Parekh^a T.B. Campbell^b F. Neumann^c F. Petrocca^c S. Jagannath^a

^aDepartment of Hematology and Medical Oncology, Tisch Cancer Institute, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, USA;

^bBristol-Myers Squibb, Princeton, NJ, USA; ^cbluebird bio, Cambridge, MA, USA

Schlüsselwörter

COVID-19 · SARS-CoV-2 · CAR-T-Zelle · Multiples Myelom · Fallbericht

Zusammenfassung

Hintergrund: Über das Risiko einer Virusinfektion mit dem schweren akuten Atemwegssyndrom Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) bei Krebspatienten, von denen viele immungeschwächt und damit anfälliger für eine Vielzahl von Infektionen sind, ist sehr wenig bekannt. Als Vorsichtsmaßnahme haben viele klinische Studien während der ersten Welle der weltweiten Pandemie des neuartigen Coronavirus (COVID-19) die Aufnahme von Patienten pausiert. In diesem Fallbericht beschreiben wir die erfolgreiche Behandlung eines Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom (MM), der unmittelbar nach der klinischen Genesung von COVID-19 mit einer chimären Antigenrezeptor (CAR)-T-Zelltherapie mit Anti-B-Zellreifungsantigen (BCMA) behandelt wurde.

Fallvorstellung: Der 57-jährige weiße männliche Patient war seit 4 Jahren an MM erkrankt und galt bei der Vorstellung zur CAR-T-Zelltherapie als pentarefraktär. Er hatte eine Immunsuppression in seiner medizinischen Vorgeschichte und er erhielt am Tag vor der COVID-19-Diagnose eine Dosis lymphdepletierender Chemotherapie (LDC). Dieser Patient konnte eine erhebliche Immunantwort gegen das SARS-CoV-2-Virus aufbauen, und antivirale Antikörper bleiben auch 2 Monate nach Erhalt einer Anti-BCMA-CAR-T-Zelltherapie noch

nachweisbar. Die kürzliche SARS-CoV-2-Infektion bei diesem Patienten führte nicht zu einer Exazerbation des CAR-T-assoziierten Zytokin-Freisetzungssyndroms (CRS) und umgekehrt führte die CAR-T-Zelltherapie nicht zu Komplikationen im Zusammenhang mit COVID-19. Einen Monat nach der CAR-T-Zell-Infusion wurde bei dem Patienten ein unbestätigtes partielles Ansprechen nach den Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG) festgestellt.

Schlussfolgerung: Unser Fall liefert einen wichtigen Kontext für die Wahl der Behandlung von MM-Patienten in Zeiten von COVID-19 sowie für die Frage, ob die CAR-T-Therapie auch bei Patienten verabreicht werden kann, die von COVID-19 genesen sind. Da die COVID-19-Pandemie weltweit anhält, ist eine umfangreiche Diskussion über die Entscheidung, ob mit der CAR-T-Zelltherapie fortgefahren werden soll, erforderlich, wobei die potenziellen Risiken und Vorteile der Therapie gegeneinander abgewogen werden müssen. Dieser Fall legt nahe, dass es möglich ist, die Anti-BCMA-CAR-T-Zelltherapie nach der Genesung von COVID-19 erfolgreich abzuschließen. Die Studie CRB-402 wurde am 6. September 2017 bei clinicaltrials.gov registriert (NCT03274219).

© 2021, Die Autoren

Hintergrund

Die globale COVID-19-Pandemie stellt eine weltweite Krise des Gesundheitswesens dar und hat direkte Auswirkungen auf Krebsbe-

handlung. Patienten mit einem Multiplen Myelom (MM) haben eine zelluläre und humorale Immunstörung, die sie anfälliger für Infektionen macht [1, 2]. Die Therapie mit chimären Antigenrezeptor-T-Zellen (CAR) gegen das B-Zell-Reifungsantigen (BCMA) ent-

wickelt sich zu einer vielversprechenden Option für Patienten mit rezidivierendem Myelom. Die meisten klinischen Studien zur CAR-T-Therapie bei MM wurden jedoch während der Pandemie wegen der möglichen erhöhten Morbidität und Mortalität mit COVID-19 unterbrochen. Insbesondere bei MM-Patienten ist unklar, ob die Immunsuppression infolge der Konditionierungsschemata, die bei der CAR-T-Zelltherapie eingesetzt werden, ein erhöhtes Risiko für eine Infektion mit dem schweren akuten Atemwegssyndrom Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) birgt. Darüber hinaus kann COVID-19 eine Entzündungskaskade auslösen [3–5], die dem Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) ähnelt, das bei einigen mit CAR-T-Zellen behandelten Patienten beobachtet wurde [6]. Unsere Erfahrung mit MM-Patienten mit COVID-19 hat gezeigt, dass sie eine ähnliche Mortalität aufweisen wie die altersangepasste COVID-19-infizierte Allgemeinbevölkerung [7]. Unsere Praxis bestand daher in der Abwägung der Risiken und Vorteile einer Behandlung, um die Therapie für einzelne MM-Patienten während der COVID-19-Pandemie individuell anzupassen. Hier berichten wir über den ersten uns bekannten Fall eines MM-Patienten, der unmittelbar nach der klinischen Genesung von COVID-19 auf sichere Weise mit einer Anti-BCMA-CAR-T-Zelltherapie behandelt wurde.

Fallvorstellung

Ein 57-jähriger weißer männlicher Patient mit einer vier Jahre andauernden MM-Vorgeschichte vom Typ IgG-Kappa wurde Anfang Februar 2020 wegen seiner Krankheitsprogression an das Mount Sinai Hospital in New York City überwiesen. Er war pentarefraktär (refraktär gegenüber zwei Proteasom-Inhibitoren, zwei immunmodulatorischen Arzneimitteln und einem Anti-CD38-Antikörper) und hatte zuvor neun Therapielinien erhalten. Anfang Februar 2020, etwa 3,5 Wochen vor dem ersten bestätigten COVID-19-Fall in New York City, wurde der Patient in eine klinische Studie (NCT03274219) mit bb21217, einer BCMA-gerichteten CAR-T-Zelltherapie, aufgenommen. Die Studie wurde in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki und den Richtlinien der International Conference on Harmonisation for Good Clinical Practice durchgeführt, und das Protokoll wurde von örtlichen Ausschüssen oder Ethikkommissionen an jedem Studienzentrum genehmigt. Von jedem Patienten wurde eine Einwilligung nach erfolgter Aufklärung eingeholt. Der Patient erhielt eine Überbrückungstherapie mit Melphalan und Bortezomib, während er auf die Herstellung von CAR-T-Zellen wartete. Er war asymptomatisch und wurde zwei Tage vor einer geplanten dreitägigen lympholytischen Chemotherapie (LDC) mittels PCR-Test negativ auf SARS-CoV-2 getestet. Ca. 24 Stunden nach Erhalt der ersten LDC-Dosis [Cyclophosphamid (300 mg/m²)/Fludarabin (30 mg/m²)] kehrte der Patient mit Fieber, Husten und Durchfall in die Klinik zurück. Ein nasopharyngealer Polymerase-Kettenreaktionstest (PCR) bestätigte eine SARS-CoV-2-Infektion.

Die CAR-T-Infusion wurde angesichts der aktiven COVID-19-Infektion ausgesetzt und der Patient wurde zur Beobachtung ins Krankenhaus eingewiesen. Bei der Aufnahme war er afebril und hatte einen leichten Husten, der innerhalb eines Tages abklang. Er

erhielt den Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktor (G-CSF) für eine Neutropenie vom Grad 1 und wurde nach 3 Tagen Krankenhausaufenthalt mit der Anweisung entlassen, sich zu Hause zu isolieren.

Der Patient wurde wöchentlich überwacht, und die weitere Therapie wurde bis zur Bestätigung eines negativen nasopharyngealen PCR-Tests auf SARS-CoV-2 39 Tage nach der COVID-19-Diagnose ausgesetzt. Nach der Genehmigung durch den Auftraggeber und unsere Ethikkommission begann der Patient erneut die dreitägige LDC-Behandlung zur Vorbereitung auf die Verabreichung der CAR-T-Zellen. Zu diesem Zeitpunkt waren die Entzündungsmarker normal und es wurden mit einem vom Mount Sinai entwickelten IgG-Assay SARS-CoV-2-Antikörper mit einem Titer von 1:2880 nachgewiesen [8]. Am Tag der CAR-T-Zell-Infusion waren keine Lymphozyten im peripheren Blut nachweisbar, und der Patient zeigte eine ausgeprägte Leukopenie (Abbildung 1). Zwölf Stunden nach der CAR-T-Zell-Infusion traten klinische Symptome auf, die im Einklang mit einem CRS des Grades 1 standen, einschließlich Fieber und Tachykardie [9]. Am zweiten Tag eskalierte das CRS auf Grad 2 und wurde von einer Hypotonie (81/52) begleitet, die nur vorübergehend auf Flüssigkeitszufuhr ansprach, weshalb 1 Dosis Tocilizumab (8 mg/kg) verabreicht wurde. Der Patient hatte noch 2 Tage lang leichtes Fieber (Abbildung 2) und eine Hypotonie ersten Grades. Das CRS verschwand am 6. Tag und die Zytokine erreichten am 9. Tag wieder die Werte von vor der Behandlung (Abbildung 2). Das Blutbild verbesserte sich bis zum 12. Tag mit Ausnahme der Lymphopenie, die bis zum 14. Tag anhielt (Abbildung 1). Ausgehend von der einen Monat nach der CAR-T-Zell-Infusion erfolgten Nachuntersuchung traten bei dem Patienten keine weiteren Komplikationen auf, er blieb SARS-CoV-2-negativ und zeigte eine Normalisierung der freien Kappa-Leichtkette mit einer 61-prozentigen Abnahme des M-Proteins im Serum (Abbildung 1), was einem teilweisen Ansprechen nach den Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG) entspricht. Die erneute Bestimmung des SARS-CoV-2-Antikörpertiters bei der Nachuntersuchung nach einem Monat ergab ein Ergebnis von 1:960, sowie ein Ergebnis von 1:320 bei der Nachuntersuchung nach zwei Monaten.

Diskussion/Schlussfolgerungen

Unser Fall stellt einen wichtigen Kontext für die in der Entwicklung begriffene Literatur über die Behandlung von MM-Patienten in Zeiten von COVID-19 [10] her. Dies ist der erste Fallbericht in der veröffentlichten Literatur, in dem über die erfolgreiche Verabreichung einer Anti-BCMA-CAR-T-Zell-Behandlung an einen Patienten mit rezidiviertem und refraktärem MM berichtet wird, der kürzlich von COVID-19 genesen ist. Wichtig ist, dass die Verabreichung von 1 Tagesdosis von LDC unmittelbar vor der SARS-CoV-2-Infektion zu keinen Komplikationen im Zusammenhang mit COVID-19 führte. Der Patient erlitt ein CRS vom Grad 2, eine erwartete Toxizität im Zusammenhang mit der CAR-T-Therapie, die innerhalb von 6 Tagen abklang, und der Patient spricht gemäß einer Bewertung nach IMWG derzeit teilweise auf die Therapie an (unbestätigt) [11, 12]. Die Entzündungszytokine waren während des CRS-Ereignisses

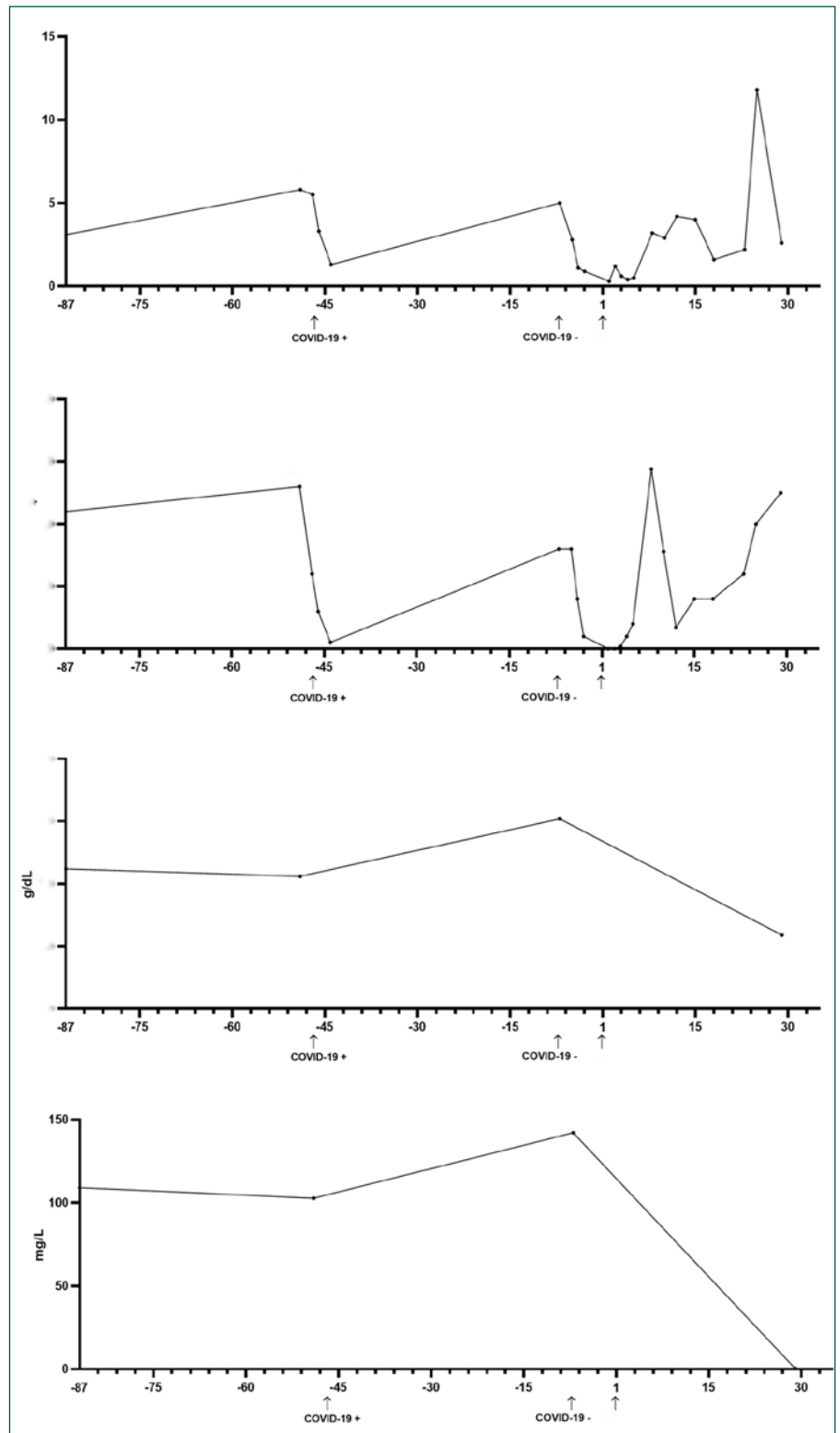


Abb. 1. Klinischer Verlauf: Blutlaborwerte von der anfänglichen Ausgangsuntersuchung bis 30 Tage nach der Verabreichung von CAR-T-Zellen. LDC wurde an den Tagen -47 und -5 bis -3 verabreicht; positiver COVID-19-Test durch PCR am Tag -46, negativer COVID-19-Test durch PCR am Tag -7; Verabreichung von CAR-T-Zellen am Tag 1, antiviraler Antikörper-Titer am Tag -7. An Tag 43 und Tag 73 wurden erneut antivirale Antikörpertiter bestimmt (nicht dargestellt).

erhöht; die Werte lagen jedoch im selben Bereich wie bei mit CAR-T-Zellen behandelten Patienten ohne COVID-19, bei denen ein CRS auftrat [13]. Die kürzliche SARS-CoV-2-Infektion bei diesem Patienten führte also nicht zu einer Verschlimmerung des CAR-T-assoziierten CRS, obwohl diese Toxizität bekanntermaßen mit COVID-19 in Verbindung gebracht wird.

Interessanterweise zeigte dieser Patient trotz der Immunsuppression in seiner medizinischen Vorgeschichte eine robuste humorale Reaktion auf die Virusinfektion. Zwei Monate nach der Behandlung mit einer BCMA-gerichteten CAR-T-Therapie, die normale BCMA-exprimierende Plasmazellen ablatieren kann, sank der Antikörpertiter von 1:2880 auf 1:320, blieb aber etwa vier Monate

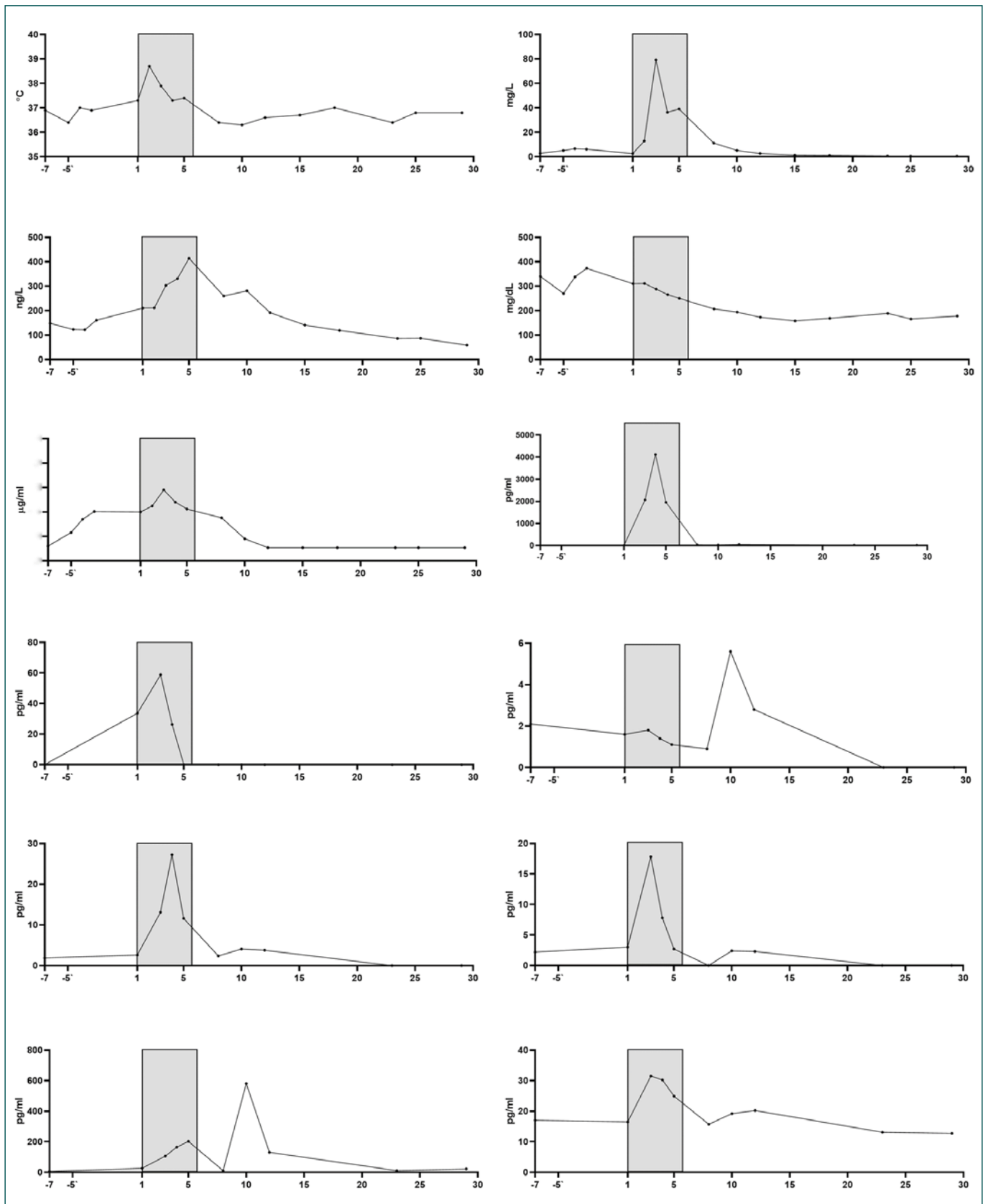


Abb. 2. Verlauf und Besserung des Zytokin-Freisetzungssyndroms: Temperatur-, Entzündungs- und Zytokinwerte von der CAR-T-Zell-Verabreichung bis 30 Tage nach der CAR-T-Zell-Verabreichung, CRS-Verlauf (schattiert) Tage 1–6.

nach der Infektion deutlich nachweisbar. Ob dieser Patient eine langfristige Immunität gegen COVID-19 entwickelt und beibehalten hat, muss noch ermittelt werden.

Zu Beginn der Ausbreitung von COVID-19 haben viele klinische Studienzentren die Studien zur CAR-T-Zelltherapie für MM-Patienten unterbrochen. Bei der Wiederaufnahme der Studien sollten die Studienzentren den Zugang zu intensivmedizinischer Versorgung und die Verfügbarkeit geeigneter Medikamente zur Behandlung einer CAR-T-Zell-assoziierten Toxizität sicherstellen und die möglichen Risiken und Vorteile der Therapie sorgfältig abwägen, bevor sie mit der CAR-T-Zell-Therapie fortfahren. Unser Bericht beschränkt sich zwar auf die Erfahrung eines einzelnen Patienten, doch gleichzeitig legt er nahe, dass Patienten, die positiv auf SARS-CoV-2-Antikörper getestet wurden, mit einer CAR-T-Zelltherapie behandelt werden können, ohne dass es zu einem Aufflackern der COVID-19-Symptomatik kommt. Myelompatienten können hohe Antikörpertiter bilden; SARS-CoV-2-spezifische Antikörper bleiben trotz wirksamer Anti-BCMA-CAR-T-Zelltherapie bei diesem Patienten erhalten. Weitere Studien zur Bestimmung der Auswirkungen von BCMA-Targeting-Agenten auf das Risiko einer erneuten SARS-CoV-2-Infektion sind berechtigt. Da eine COVID-19-Immunität nach der Genesung bisher nicht sonderlich gut beschrieben ist, werden geeignete Vorsichtsmaßnahmen wie soziale Distanzierung, Gesichtsmasken und eine gute Hygiene empfohlen, um eine erneute Infektion zu verhindern.

Die verfügbaren Informationen über Behandlungsstrategien für MM-Patienten während der COVID-19-Pandemie reichen nicht aus, um evidenzbasierte Empfehlungen zu geben; es wurden jedoch mehrere Konsenserklärungen veröffentlicht, die eine Orientierungshilfe bieten. Die in diesen Bericht aufgenommenen Empfehlungen – die Sicherstellung des Zugangs zu einer unterstützten Behandlung, die Ergreifung geeigneter Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung einer SARS-CoV-2-Infektion und die sorgfältige Abwägung der möglichen Risiken und des Nutzens einer CAR-T-Zelltherapie – stimmen gut mit den bestehenden Konsenserklärungen überein [14, 15].

Abkürzungen

ANC: Absolute Neutrophilenzahl; BCMA: B-Zell-Reifungsantigen; CAR: Chimärer Antigenrezeptor; CRP: C-reaktives Protein; CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom; IFN: Interferon; IL: Interleukin; IMWG: International Myeloma Working Group; Hb: Hämoglobin; KLC: Leichtkette Typ Kappa; LDC: Lymphodepletierende Chemotherapie; Lym: Lymphozyten; MM: Multiples Myelom; Tmax: Temperatur; TNF: Tumor-Nekrose-Faktor; SARS-CoV-2: Schweres Akutes Atemwegssyndrom Coronavirus-2; WBC: Weiße Blutkörperchen.

Danksagung

Wir möchten allen Mitarbeitern und ihren Familien für ihren selbstlosen Einsatz bei der Betreuung der Patienten, die an COVID-19 erkrankt sind, sowie für die Stärke und den Mut aller von der Pandemie betroffenen Patienten danken. Die medizinische Redaktion wurde von Karen Repetny, PhD, von bluebird bio, Cambridge, MA (USA) unterstützt.

Beiträge der Verfasser

DM: Datensammlung, Analyse und Interpretation der Datenaufbereitung und Überprüfung des Manuskripts. SP: Datensammlung, Analyse und In-

terpretation der Datenaufbereitung und Überprüfung des Manuskripts. TC: Analyse und Interpretation der Datenaufbereitung und Überprüfung des Manuskripts. FP: Datensammlung, Analyse und Interpretation der Datenaufbereitung und Überprüfung des Manuskripts. FN: Analyse und Interpretation der Datenaufbereitung und Überprüfung des Manuskripts. SJ: Datensammlung, Analyse und Interpretation der Datenaufbereitung und Überprüfung des Manuskripts. Alle Verfasser haben das endgültige Manuskript gelesen und genehmigt.

Finanzierung

Die klinische Studie NCT03274219 wird von bluebird bio unterstützt.

Verfügbarkeit von Daten und Materialien

Alle Daten sind in diesem Fallbericht enthalten.

Genehmigung und Zustimmung zur Teilnahme durch die Ethikkommission

Die Studie wurde in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki und den Richtlinien der International Conference on Harmonisation for Good Clinical Practice durchgeführt, und das Protokoll wurde von örtlichen Ausschüssen oder Ethikkommissionen an jedem Studienzentrum genehmigt. Alle Patienten haben nach erfolgter Aufklärung in die Teilnahme an dieser klinischen Studie eingewilligt.

Zustimmung zur Veröffentlichung

Für die Veröffentlichung dieses Fallberichts und der begleitenden Bilder wurde eine schriftliche Einwilligung des Patienten eingeholt. Eine Kopie der schriftlichen Einverständniserklärung liegt beim Chefredakteur dieser Zeitschrift zur Einsichtnahme vor.

Widerstreitende Interessen

D.M.: Beirats- und Beratungshonorare von Janssen, Celgene, Bristol Myers Squibb, Takeda, Legend, Sanofi Genzyme, GlaxoSmithKline, Kinevant und Foundation Medicine. S.P.: Beratungshonorare von Foundation Medicine, Forschungsmittel von Celgene und Karyopharm. Unterstützt von 1R01CA244899-01A1. T.C.: Anstellung und Beteiligung bei Bristol-Myers Squibb, F.P.: Anstellung und Beteiligung bei bluebird bio, F.N.: Frühere Anstellung und Beteiligung bei bluebird bio. S.J.: Beirats- und Beratungshonorare von Celgene, Bristol-Myers Squibb, Janssen Pharmaceuticals und Merck.

Lizenzangabe

Open Access Dieser Artikel wird gemäß den Bedingungen der Creative Commons Attribution 4.0 International License lizenziert. Diese Lizenz erlaubt eine uneingeschränkte Verwendung, Vervielfältigung, Verbreitung, Bearbeitung und Reproduktion in jedem Medium oder Format, sofern die ursprünglichen Autoren und die Quelle in angemessener Weise genannt werden, ein Link zur Creative-Commons-Lizenz angegeben und dargelegt wird, ob Änderungen vorgenommen wurden. Die Bilder oder anderen Materialien von Dritten in diesem Artikel sind in der Creative-Commons-Lizenz des Artikels inbegriffen, sofern hinsichtlich der nutzungsrechtlichen Bestimmungen keine anderen Angaben gemacht wurden. Wenn das Material nicht in der Creative-Commons-Lizenz des Artikels inbegriffen ist und die von Ihnen beabsichtigte Verwendung nicht durch gesetzliche Bestimmungen erlaubt ist oder über die erlaubte Verwendung hinausgeht, müssen Sie die Erlaubnis direkt beim Inhaber der Urheberrechte einholen. Eine Kopie dieser Lizenz finden Sie unter <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. Für die in diesem Artikel zur Verfügung gestellten Daten gilt die Verzichtserklärung der Creative Commons Public Domain Dedication (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>), sofern für die Daten keine anderen nutzungsrechtlichen Bestimmungen getroffen wurden.

Literatur

Die Literatur ist unter www.karger.com/doi/10.1159/000522435 abrufbar.