



De keerzijde van CAR-T: risico's en bijwerkingen

Drie CAR-T-celtherapieën zijn op dit moment door de EMA goedgekeurd voor de behandeling van hematologische aandoeningen en een veelvoud daarvan is momenteel in ontwikkeling. De behandelingen zijn zeer effectief, maar kennen ook serieuze bijwerkingen. De belangrijkste daarvan zijn het cytokine-release-syndroom, neurologische toxiciteit en cytopenie. Het managen van toxiciteit en het monitoren van de patiënt op de lange termijn blijft een uitdaging.

CYTOKINE-RELEASE-SYNDROOM De meest voorkomende bijwerking van CAR-T-celtherapie is het cytokine-release-syndroom (CRS). Dit ontstaat wanneer de CAR-T-cellen een immuunrespons vertonen tegen hun antigeen en als gevolg daarvan activeren en expanderen. Patiënten presenteren zich met in ernst variërende mate van koorts, hypotensie en hypoxie. De ernst van CRS wordt in 4 graden uitgedrukt, waarbij graad 1 geen interventie behoeft en graad 4 levensbedreigende symptomen betreft, waarbij sprake is van een noodzaak voor ondersteuning met beademingsapparaat, continue venoveneuze hemodialyse of orgaantoxiciteit graad 4.¹ Het risico op CRS is het grootst in de eerste 5 dagen na infusie van de cellen en het houdt gemiddeld een week aan.² Vanwege het levensbedreigende karakter van CRS moeten patiënten in de eerste weken nauwlettend worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van deze bijwerking.

Het voorkomen en de ernst van CRS is geassocieerd met een aantal factoren, waaronder de CAR-T-celdosis, de proliferatie van CAR-T-cellen en het aantal blasten in het beenmerg.³ Ook de serumwaarden en dynamiek van een aantal factoren, zoals ferritine, interleukine-6 (IL-6) en C-reef proteïne tonen een verband met deze risico's.³ CRS komt voor bij alle verschillende aandoeningen die worden behandeld met CAR-T-celtherapie. Toch zijn er aanwijzingen dat de risico's niet overal hetzelfde zijn. In vergelijking met lymfomen en acute lymfatische leukemie, lijken de risicofactoren voor CRS bij multipel myeloom bijvoorbeeld anders te zijn. Dit uit zich ook in een iets lagere incidentie en het later ontwikkelen van ernstige CRS bij multipel myeloom.⁴

Behandeling van CRS (graad ≥ 2) bestaat naast ondersteunende zorg uit receptorblokkade van IL-6 met het anti-IL-6-antilichaam tocilizumab. Systemische corticosteroïden zoals dexamethason vormen een tweedelijsbehandeling bij CRS om de CAR-T-celactiviteit tegen de tumor niet te veel af te remmen.^{1,2}

NEUROTOXICITEIT Neurotoxiciteit is een bijwerking van CAR-T-celtherapie die acuut kan optreden, maar ook nog na meer dan een jaar na de infusie kan ontstaan.² Daarom is het van belang dat zorgverleners van deze patiënten op de hoogte zijn van deze langetermijnbijwerking. De neurotoxiciteit na CAR-T-behandeling wordt 'immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome' (ICANS) genoemd. Hoewel ICANS over het algemeen reversibel is, zijn er ook fatale gevallen en kunnen er levensbedreigende complicaties ontstaan.^{5,6} Het meest voorkomende symptoom van ICANS is een tijdelijke cognitieve stoornis, die vaak wordt omschreven als verwardheid, delirium of encefalopathie en geassocieerd wordt met taalproblemen. Hoofdpijn en tremor zijn ook regelmatig voorkomende, zij het minder on-

derscheidende, symptomen. Ze gaan vaak samen met of vooraf aan ernstigere neurologische verstoringen zoals verminderd bewustzijn, coma of epilepsie. De meest gevreesde neurologische complicatie is cerebraal oedeem, dat in veel gevallen leidt tot overlijden. Naar schatting komt hersenoedeem voor bij 1-2% van de patiënten die met CD19-CAR-T behandeld worden.⁷ Ernstige ICANS-symptomen worden vaker gezien wanneer CRS vroeg optreedt. Over het algemeen ontstaan neurologische bijwerkingen bij CAR-T-celtherapie na CRS. Hoewel het duidelijk is dat er een verband is tussen enerzijds ICANS en anderzijds verhoogde cytokinewaarden in het serum en CRS, is de pathofysiologische link daartussen nog niet helemaal opgehelderd.⁷

Oudere patiënten die CAR-T-celtherapie hebben ondergaan, zijn extra kwetsbaar voor neurologische bijwerkingen.⁸ Deze mensen hebben al een verhoogd risico op het ontwikkelen van delirium door de ziekenhuisopname, infectie en de algehele lichamelijke stress. Subtiële veranderingen in gedrag of geheugen moeten toch worden beschouwd als een neveneffect van de CAR-T-behandeling.

Doordat nog niet een enkele cytokineremmer beschikbaar is die ICANS kan voorkomen of verbeteren, zijn op dit moment corticosteroïden de meest gebruikte interventie.⁷ Corticosteroïden hebben een brede onderdrukkende werking op veel pro-inflammatoire factoren van T-cellen, waaronder IL-6.⁹ Met corticosteroïden bestaat, net als bij de behandeling van CRS, het risico dat de CAR-T-respons wordt onderdrukt, wat op zijn beurt kan leiden tot onvoldoende klinische respons of een relaps. Dit risico moet dus worden gewogen met het verwachte voordeel van het behandelen van ICANS. Het is nog niet duidelijk of ICANS, waarvan de patiënt meestal vanzelf weer hersteld, ook sequelae op de lange termijn kan hebben. Om te voorkomen dat hersenoedeem ontstaat wordt ICANS toch vaak in een vroeg stadium behandeld met immuunmodulatoren.¹⁰

CYTOPENIE Anti-CD19 CAR-T-behandeling leidt tot B-celaplasie.¹¹ De B-cellen herstellen, maar dit proces kan tot wel 3 jaar in beslag nemen.¹⁰ Deze verstoring van het immuunsysteem komt boven op de neutropenie als gevolg van de conditionering. De B-celdepletie zorgt ook voor een verlaagde immunoglobulineproductie. De hypogammaglobulinemie geeft een verhoogd risico op opportunistische infecties.¹² Het wordt dan ook aangeraden om de IgG-waarden te monitoren en waar nodig te zorgen voor substitutie. Ernstige neutropenie kan worden ondersteund met groeifactoren en profylactische antimicrobiële middelen ter voorkomen van bacteri-

ele, virale en schimmelinfecties. Trombocytopenie en anemie kunnen bloedtransfusies noodzakelijk maken.

CONCLUSIE CAR-T-celtherapie is een krachtige therapie die voor een revolutie zorgt. De keerzijde van deze kracht zijn de bijwerkingen, die zeer ernstig of zelfs fataal kunnen zijn. Een goede monitoring en adequate behandeling van de toxiciteit zal bijdragen aan meer inzicht in deze risico's en hoe daarmee om te gaan.

REFERENTIES

1. Lee DW, Santomasso BD, Locke FL, et al. ASTCT Consensus grading for cytokine release syndrome and neurologic toxicity associated with immune effector cells. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25:625-38.
2. Mahmoudjafari Z, Hawks KG, Hsieh AA, et al. American society for blood and marrow transplantation pharmacy special interest group survey on chimeric antigen receptor T cell therapy administrative, logistic, and toxicity management practices in the United States. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25:26-33.
3. Hay KA, Hanafi LA, Li D, et al. Kinetics and biomarkers of severe cytokine release syndrome after CD19 chimeric antigen receptor-modified T-cell therapy. *Blood* 2017;130:2295-306.
4. Yan Z, Zhang H, Cao J, et al. Characteristics and risk factors of cytokine release syndrome in chimeric antigen receptor T cell treatment. *Front Immunol* 2021;12:611366.
5. Jaglowski S, Hu ZH, Zhang Y, et al. Tisagenlecleucel chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy for adults with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): real world experience from the center for international blood & marrow transplant research (CIBMTR) cellular therapy (CT) registry. *Blood* 2019;134:766-6.
6. Pasquini MC, Locke FL, Herrera AF, et al. Post-marketing use outcomes of an anti-CD19 chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy, axicabtagene ciloleucel (axi-cel), for the treatment of large B cell lymphoma (LBCL) in the United States (US). *Blood* 2019;134:764.
7. Gust J, Ponce R, Liles WC, et al. Cytokines in CAR T cell-associated neurotoxicity. *Front Immunol* 2020;11:577027.
8. Reiser V. Beyond CAR-T-cell therapy: continued monitoring and management of complications. *J Adv Pract Oncol* 2020;11:159-67.
9. Banuelos J, Lu NZ. A gradient of glucocorticoid sensitivity among helper T cell cytokines. *Cytokine Growth Factor Rev* 2016;31:27-35.
10. Neelapu SS, Tummala S, Kebriaei P, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy – assessment and management of toxicities. *Nat Rev Clin Oncol* 2018;15:47-62.
11. Zheng PP, Kros JM, Li J. Approved CAR T-cell therapies: ice bucket challenges on glaring safety risks and long-term impacts. *Drug Discovery Today* 2018;23:1175-82.
12. Namaduri M, Brentjens RJ. Medical management of side effects related to CAR T cell therapy in hematologic malignancies. *Exp Rev Hematol* 2016;9:511-3.