

Sekundärer Immundefekt nach CAR-T-Zell- Therapie und allogener Blutstammzelltransplantation



Daniel Wolff

Dept. of Internal Medicine III
University Hospital Regensburg



Regensburger Centrum für
Interventionelle Immunologie



D. Wolff Dept. of Internal Medicine III

Conflict of Interest

Research Support/P.I.	Novartis
Employee	No relevant conflicts of interest to declare
Consultant	No relevant conflicts of interest to declare
Major Stockholder	No relevant conflicts of interest to declare
Speakers Bureau	No relevant conflicts of interest to declare
Honoraria	Mallinckrodt / Neovii / Takeda / Gilead / Incyte / Janssen-Cilag, Astra Zeneca, Behring / Sanofi
Scientific Advisory Board	Novartis (DSMB), Sanofi, Takeda

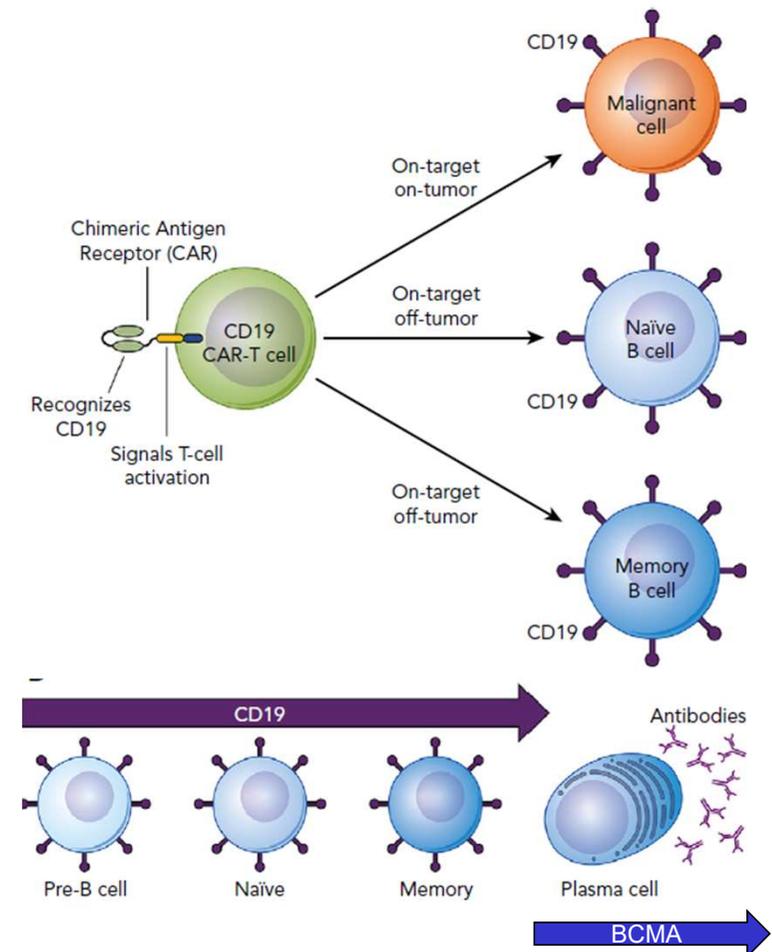
CAR-Therapien mit potentielltem Effekt auf Immunfunktionen

Zugelassene CARs

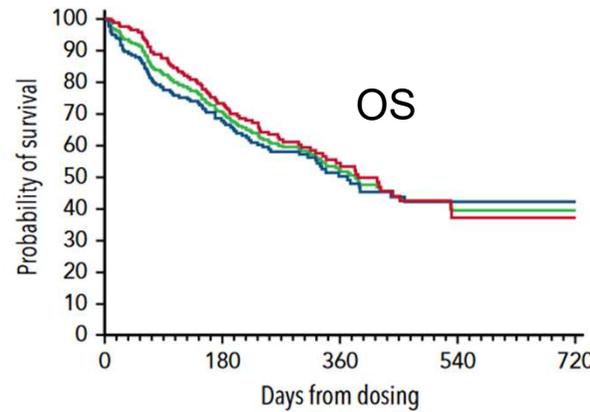
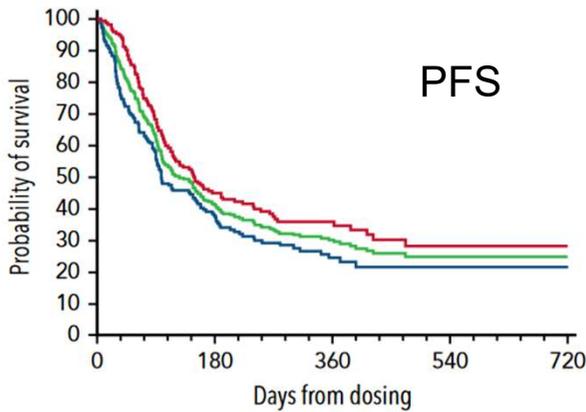
- **Anti CD19**
 - Tisagenlecleucel, Axicabtagene ciloleucel
 - Brexucaptagen Autoleucel, Lisocabtagen-Maraleucel
- **Anti-BCMA**
 - Idecabtagen-Vicleucel
 - Ciltacell
- **Viele weitere in klinischer Entwicklung**
 - Anti BCMA, Anti CD22, Anti CD20, Anti CD123 CARs, Dual CARs

Infektionsrelevante Nebenwirkungen

- Langfristige Depletion der B-Zellen/Plasmazellen
- Zytopenien nach Lymphodepletion & CART



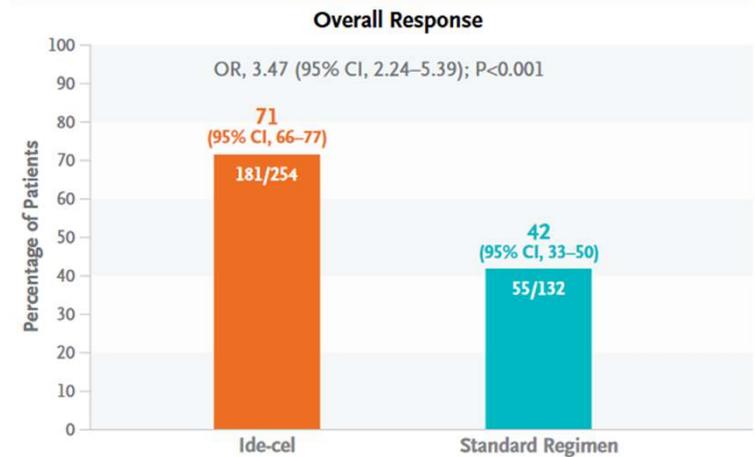
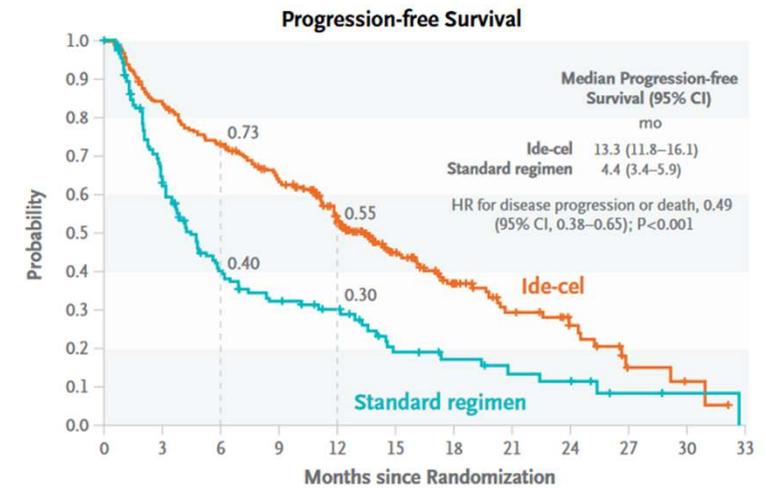
Ergebnisse nach CAR-Therapie



— Axi-cel — Tisa-cel — All

Bethge 2022

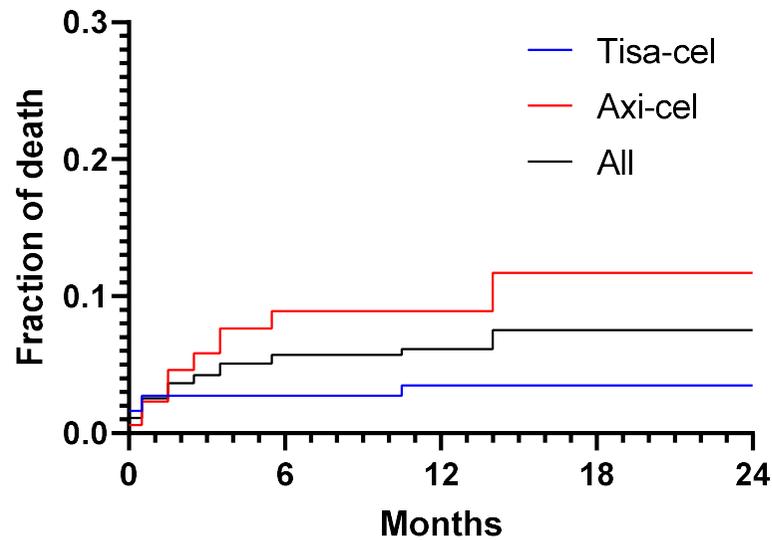
- CAR-T-Zellen führen bei 1/3 der Patienten mit NHL zu einer Heilung
- Bei Patienten mit Myelom erreichen auch Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung eine längere Remission aber keine Kuration



Rodriguez-Otero, P. 2023

Mortalität nach CAR-Therapie

- Patienten mit CAR-Therapie haben ein erhöhtes Risiko für TRM mit ICANS / CRS **und Infektionen**



Immunsuppression
durch
Grunderkrankung/
Vorbehandlungen

Lymphopenie
Hypogammaglobulinämie
Neutropenie

Tag -5

Tag 0

Tag 10

Tag 28

Tag 75

Cytokine Release Syndrom

ICANS

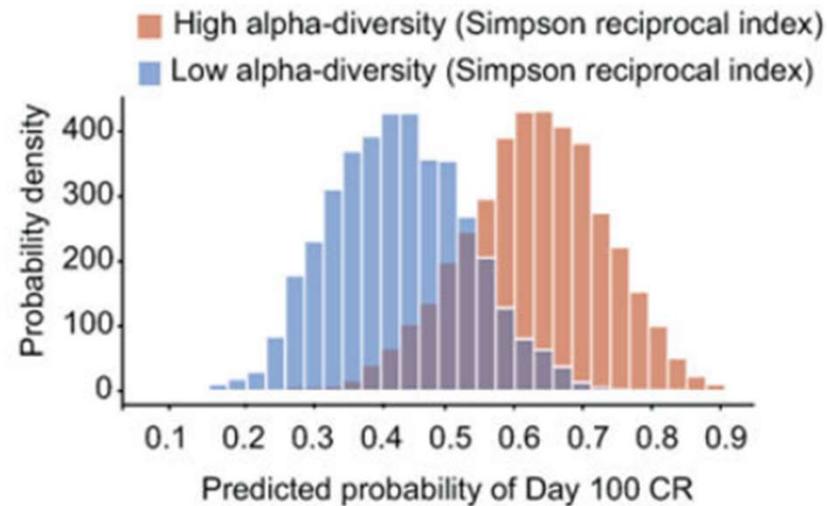
Bakterielle Infektionen

virale Infektionen

fungale und andere opportunistische
Infektionen

CAR-Therapie & Microbiome

- Therapieergebnis abhängig von spezifischen Bakterien (Clostridialis) und Metabolischen Pathways



Therapeutischer Impact

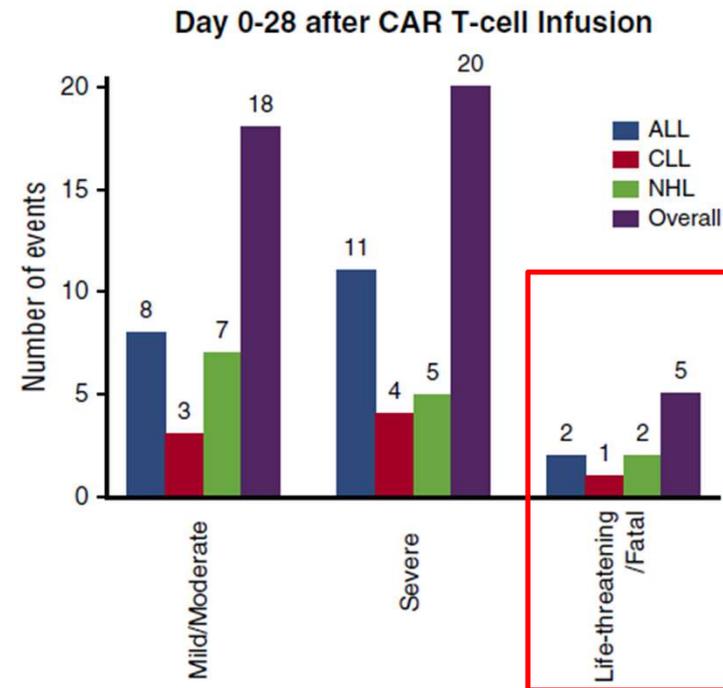
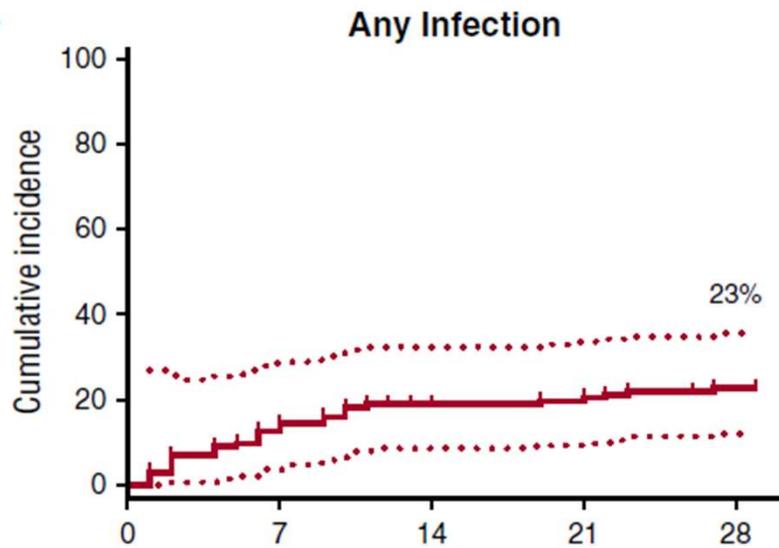
- Vermeiden von CART direkt nach Infektionen mit protrahiertem Breitbandantibiotika
- Piperacillin, Meropenem, etc. 4 Wochen vor CART: ↓ Ansprechen ↑ ICANS-Risiko
- Kein/geringer Effekt von Antibiotika nach CART

Tag
0-30

Tag
30-90

> Tag
90

Frühe Infektionskomplikationen



Therapeutischer Impact

- Risikofaktoren für Infektionen: Anzahl an Vortherapien, CRS, Tocilizumab, Steroidtherapie, etc.
- Monitoring von CRS, ICANS & Infekten erforderlich
- **CAVE!** Fehlendes CRP nach Tocilizumab; tiefe Neutropenie (G-CSF, Ig-G Mangel)

CRS Cytokine Release Syndrom; ICANS Immune effector cell-associated neurotoxicity. Hill et al. Blood 2018; 131:1. Hayden et al. Ann Oncol. 2022; 33:3.

Tag
0-30

Tag
30-90

> Tag
90

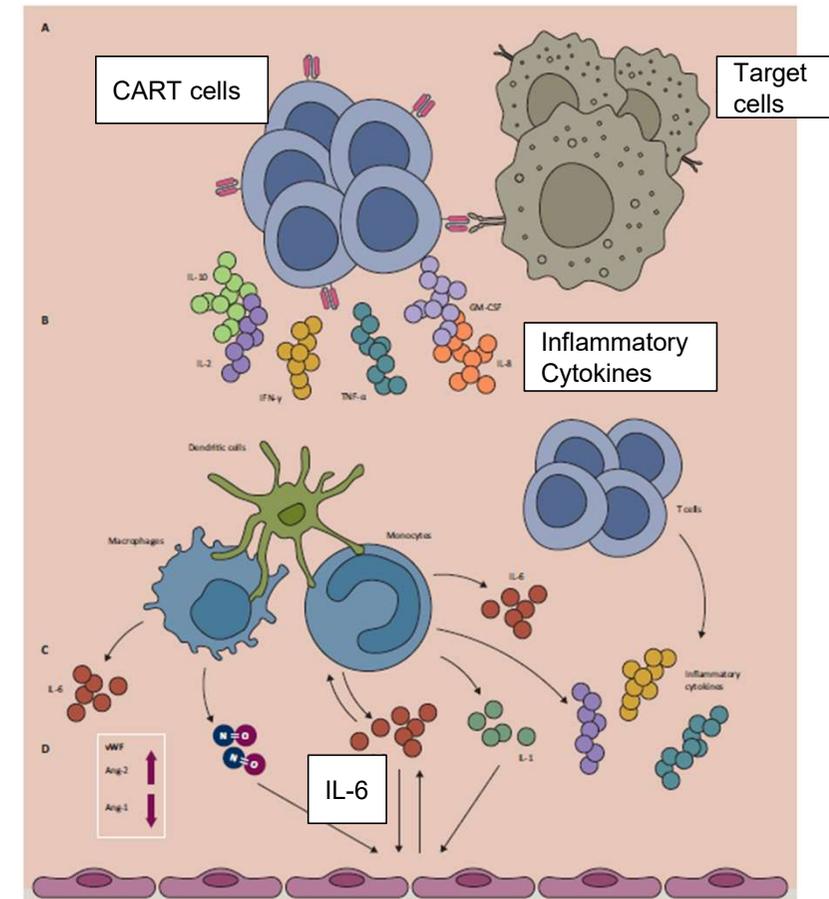
Infektionen unter Tocilizumab

Tocilizumab blockiert IL-6 vermittelte Effekte

- **Bei Infektionen**
 - Kein Fieber
 - Kein Anstieg von CRP, Fibrinogen
 - Keine Leukozytose
- **Unter bakteriellen Infektionen**
 - Neutropenie
 - Thrombozytopenie
 - PCT als potenzieller Marker (CAVE! Erhöht bei CRS Zellverfall)

Therapeutischer Impact

- Ausführliche Anamnese & klinischer Status
- PCT-Monitoring & ggf. Erregerdiagnostik
- Risikofaktorenanalyse



Tag
0-30

Tag
30-90

> Tag
90

Pädiatrische Aspekte

Pädiatrische Patienten deutlich vulnerabler in Bezug auf Infektionen nach CART als Erwachsene

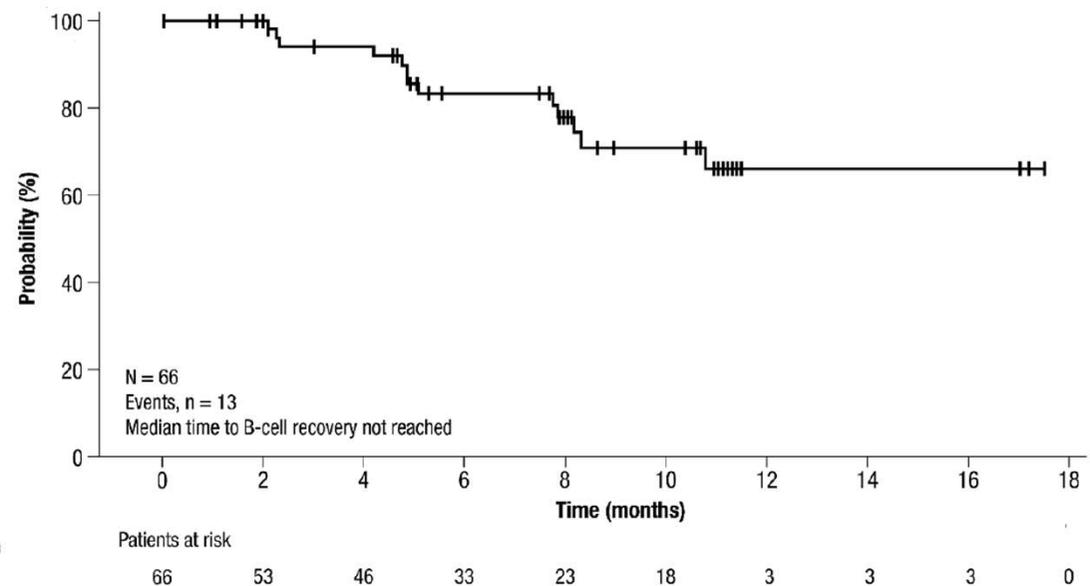
- Kleines Plasmazellrepertoire
- Intensive Vortherapien
- Keine Leukozytose

- Häufige, rezidivierende Harnwegsinfektionen bei ↓ sIg-A

Therapeutischer Impact

- Konsequente Substitution mit Immunglobulinen (IV. oder SC.)
Insbesondere bei Infektneigung
- Ist ein Screening auf asymptomatische Harnwegsinfekte sinnvoll

Time to B-cell recovery



Tag
0-30

Tag
30-90

> Tag
90

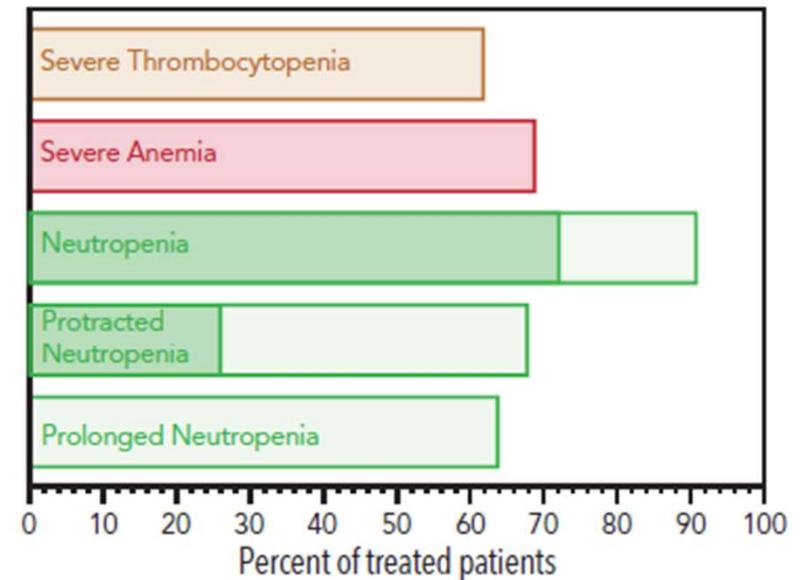
Späte Neutropenie

Häufigkeit der Neutropenie

- **90%** der Patienten entwickeln diese nach CART
- Bei **64%** hält diese > 21 Tage an
- **16 %** entwickeln eine prolongierte Neutropenie bis zu 21 Monate nach CART

Therapeutischer Impact

- Erhöhtes Risiko für bakterielle und mykotische Infektionen
- Stand-By Antibiose
- G-CSF, wenn Neutrophile < 0.5/nl
- Posaconazol



Tag
0-30

Tag
30-90

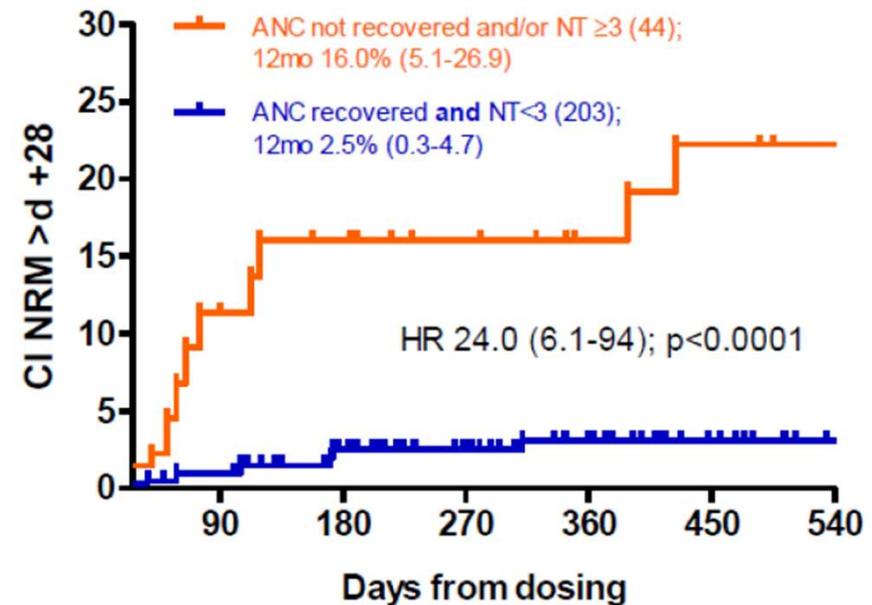
> Tag
90

Späte Infektionskomplikationen bei Neutropenie

Progression-free Patients without subsequent NRM

	No NRM	NRM	p
n	297	15	1
Median age	60 (19-83)	65 (41-76)	n.s.
ECOG ≥ 2	13%	13%	n.s.
≥ 3 lines	70%	67%	n.s.
Prior HCT	33%	40%	n.s.
LDH >N	11%	0	n.s.
Refractory @ LD	77%	93%	n.s.
Center size <20	50%	53%	n.s.
Axi-cel	51%	93%	0.001
ANC not recovered	5%	27%	0.011
CRS ≥ 3	11%	0	n.s.
NT ≥ 3	10%	40%	0.003

Cumulative Incidence of NRM Patients



- Protrahierte Neutropenie ist ein Risikofaktor für TRM

Tag
0-30Tag
30-90> Tag
90

Späte Infektionskomplikationen –kein Alterseffekt

GLA/DRST elderly | Toxicity by age



Age	≥65	<65	p
n	140	216	-
ANC not recovered by d100	7/126 (6%)	10/180 (6%)	n.s.
CRS ≥3	14/136 (10%)	26/209 (12%)	n.s.
NT ≥3	21/130 (16%)	17/203 (8%)	0.034
NT ≥3 (T only)	7/68 (9%)	5/98 (5%)	0.23
NT ≥3 (A only)	14/62 (23%)	12/104 (12%)	0.077
NRM events	12/140 (9%)	10/216 (5%)	n.s.
NRM events (T only)	4/76 (5%)	2/107 (2%)	n.s.
NRM events (A only)	8/64 (13%)	8/108 (7%)	n.s.
Infectious NRM events	8/12 (67%)	7/10 (70%)	

- Problempopulationen: erheblich vortherapierte Patienten; CRS/ICANS; Axi-cel
- Kumulativer Immundefekt: Prädiktor für Infektionen

NRM non-relapse mortality; NT neurotoxicity; CRS cytokine release syndrome; ANC absolute neutrophil count; T Tisacel. A Axicel. Bethge et al. Unpublished data.

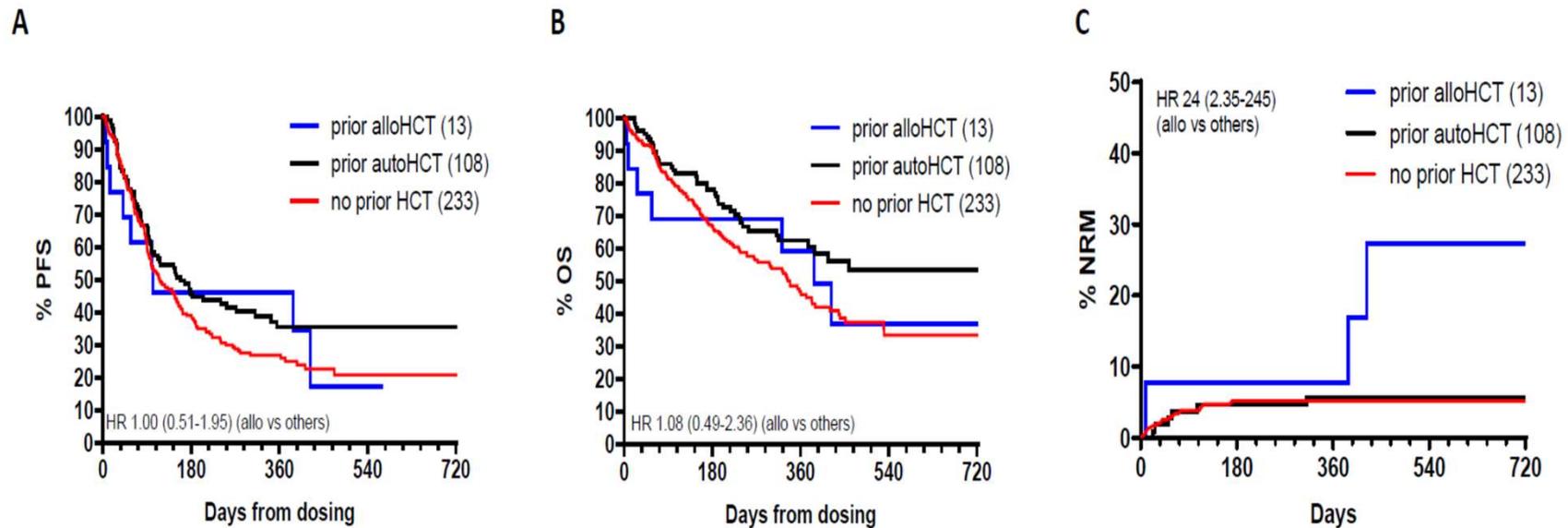
Tag
0-30

Tag
30-90

> Tag
90

Späte Infektionskomplikationen –kein Alterseffekt

Höhere Mortalität bei Patienten mit CART nach alloHST



NRM non-relapse mortality; NT neurotoxicity; CRS cytokine release syndrome;alloHST allogenic hematopoetic stem cell transfer. ANC absolute neutrophil count; T Tisacel. A Axicel. Bethge et al. Unpublished data.

Tag
0-30

Tag
30-90

> Tag
90

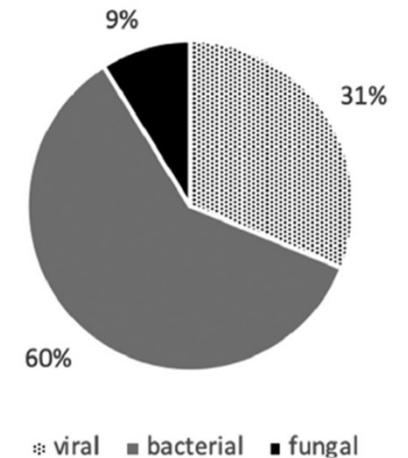
Hypogammaglobulinämie

- **40%** der Patienten haben bereits **vor** CART eine Hypogammaglobulinämie
- **> 60%** der Patienten entwickeln **nach** CART eine substitutionspflichtige Hypogammaglobulinämie

Type	NHL (N = 43)	CLL (N = 17)	ALL (N = 26)	Entire Cohort (N = 86)	Ongoing CR (N = 21)	Non-Ongoing CR (N = 65)	P Value*
Hypogammaglobulinemia (IgG <400 mg/dL or IVIG) before lymphodepletion, n (%) [†]	13 (30)	13 (76)	8 (31)	34 (40)	9 (43)	25 (38)	.80
Late hypogammaglobulinemia, n/N (% of patients with available data) [†]	13/23 (56)	10/13 (77)	5/6 (83)	28/42 (67)	14/19 (74)	14/23 (61)	.51

Therapeutischer Impact

- Im Mittel 2 Infektionen/Jahr
- 70% Atemwegsinfektionen
- Langfristige Immunglobulinsubstitution bis IgG > 4g/dl
 - Zeitraum: spätestens bei Infektneigung bis Regeneration der B-Zellen/des IgG-Spiegels



NHL non-hodgkin lymphom; CLL chronic lymphatic leukemia; ALL acute lymphocytic leukemia; CR complete response; IVIG intravenous immunoglobulin; Cordeiro et al. Biol. Blood Marrow Transplant. 2020: 26.

Tag
0-30

Tag
30-90

> Tag
90

Hypogammaglobulinämie bei Lymphom Patienten

	All Patients	Baseline HypoIgG
Median (Range) Age, y	58 (9–90)	
Total No. Patients	211	32
Histology, No. (%)		
Diffuse large B cell lymphoma	65 (31)	10 (31.2)
Follicular lymphoma	42 (20)	5 (15.6)
Chronic lymphocytic leukemia–small lymphocytic lymphoma	38 (18)	6 (18.8)
Marginal zone lymphoma	30 (14)	4 (12.5)
Mantle cell lymphoma	19 (9)	1 (3.1)
Other subtypes	17 (8)	6 (18.8)
Rituximab as Part of Chemoimmunotherapy and/or Immunotherapy, No. (%)		
First-line treatment	173 (82)	27 (84)
Relapsed and/or refractory disease	38 (18)	5 (15.6)

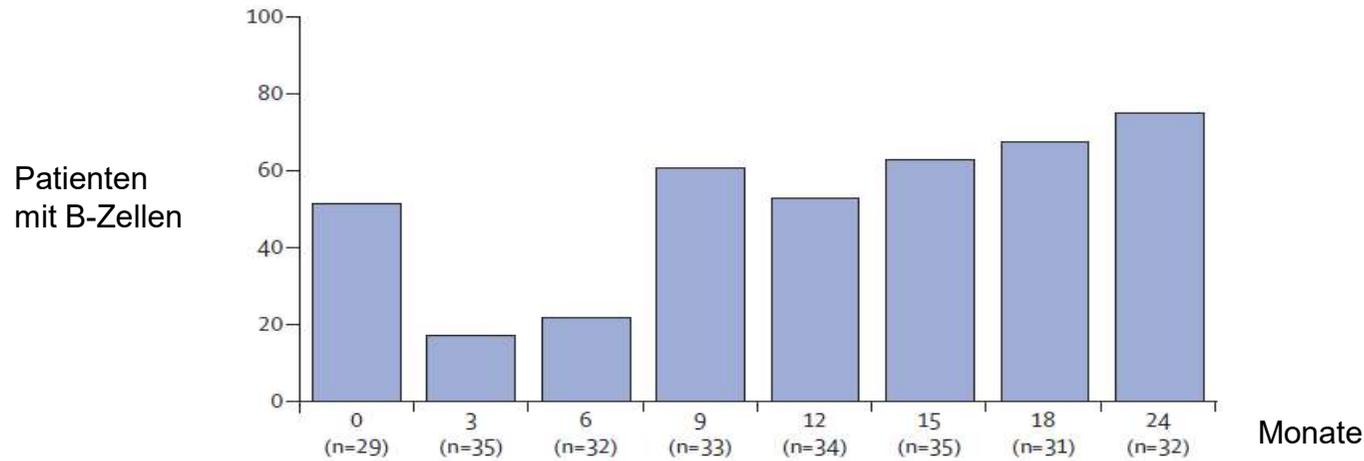
- Ein signifikanter Anteil der Patienten hat bereits bei **Erstdiagnose** einen IgG-Mangel
- Rituximab verstärkt Hypogammaglobulinämie
- IgG Substitution reduziert Atemwegsinfektionen

Tag
0-30

Tag
30-90

> Tag
90

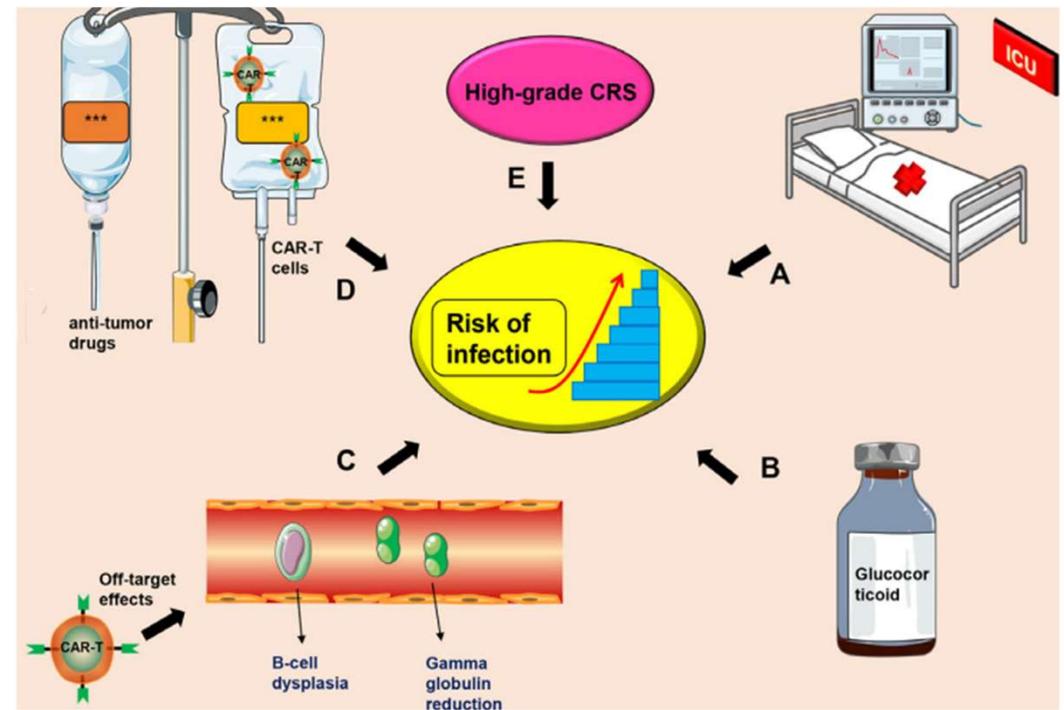
Regeneration der B-Zellen nach CD19 CAR-Therapie



- **40%** der Patienten weiterhin B-Zell depletiert
- Regeneration beginnt nach 9 Monaten
- Nach Rituximab sind lediglich 35% der Patienten längerfristig B- Zell depletiert
- Erste Kontrolle B-Zellen nach 9 Monaten

Faktoren der Immundefizienz bei CAR-Therapie

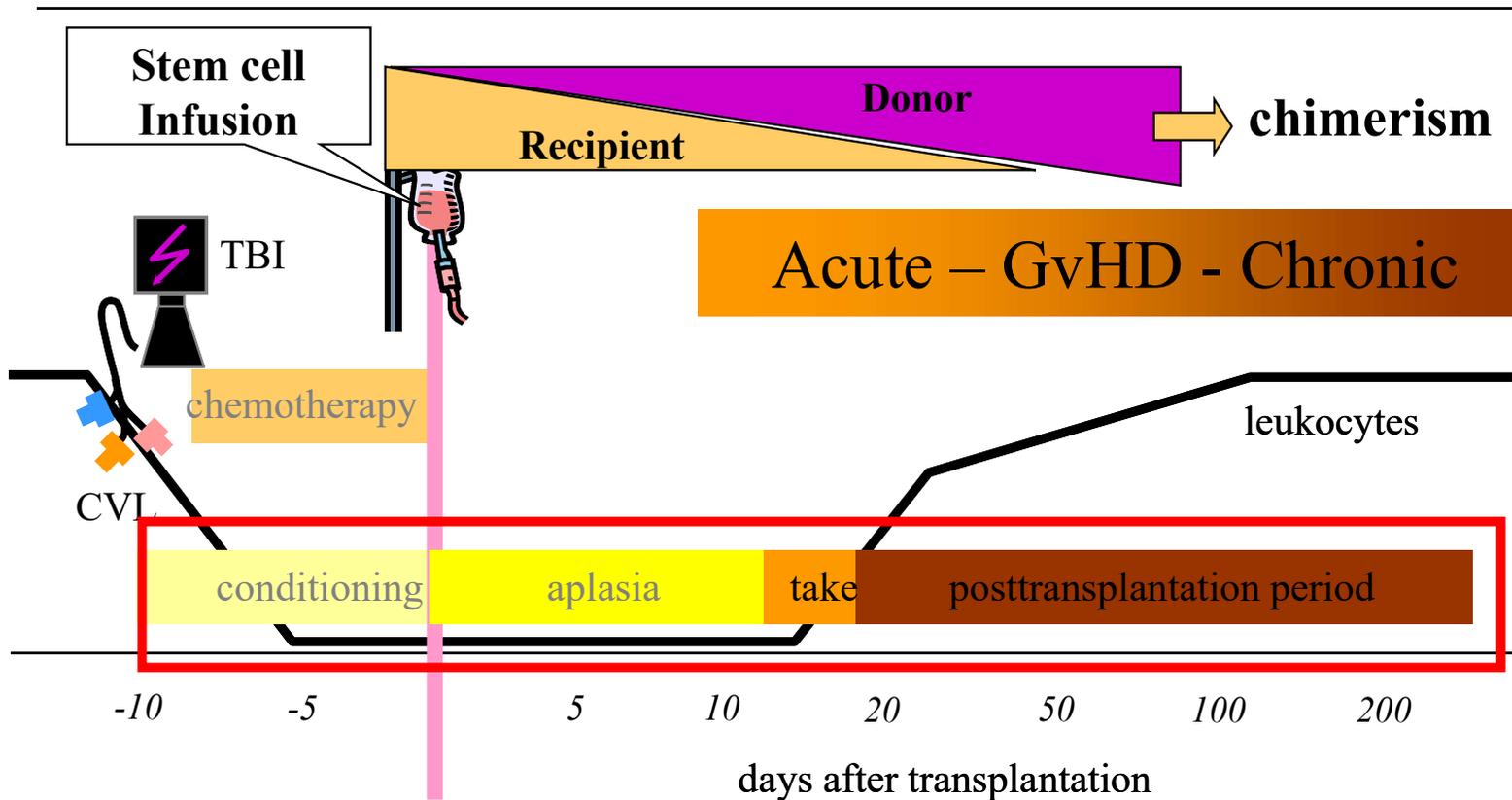
- **Vorbestehender** Immundefekt durch Erkrankung & Therapie (Immunglobulinmangel, B-Zell-Defekt, T-Zell-Defekt)
- Lymphodepletion (frühe Granulozytopenie, Lymphopenie)
- CAR-Expansion
- Effekte von Tocilizumab / **Steroide**
- B-Zell-Depletion
- Immunglobulinmangel (**CAVE!** BCMA CAR)
- Späte Neutropenie



Assessment Immundefekt nach CAR-Therapie in der klinischen Routine

1. Klinische Anamnese
 - Infektionsneigung, Vortherapien
2. Blutbild mit Differentialblutbild (Neutropenie), Eiweißelektrophorese (IgG)
3. Kleiner Immunstatus
 - CD3+CD8+, CD3+CD4+ (**Cave !** in der frühen Phase auch CARs in Immunstatus)
 - CD19
 - IgG (IgG2)
4. Bestimmung der Impftiter ca. 9 Monate nach Therapie
 - nur sinnvoll, wenn B-Zell-Regeneration und keine Immunglobuline gegeben werden
5. Infektionsprophylaxen
 - PCP und Aciclovir obligat (mindestens 3 Monate)
 - bei protrahierter Neutropenie Asp. wirksame Prophylaxe (Onkopedia)
6. IgG-Substitution
 - wenn < 400mg/dl + Infektion?, Stand-by Antibiose

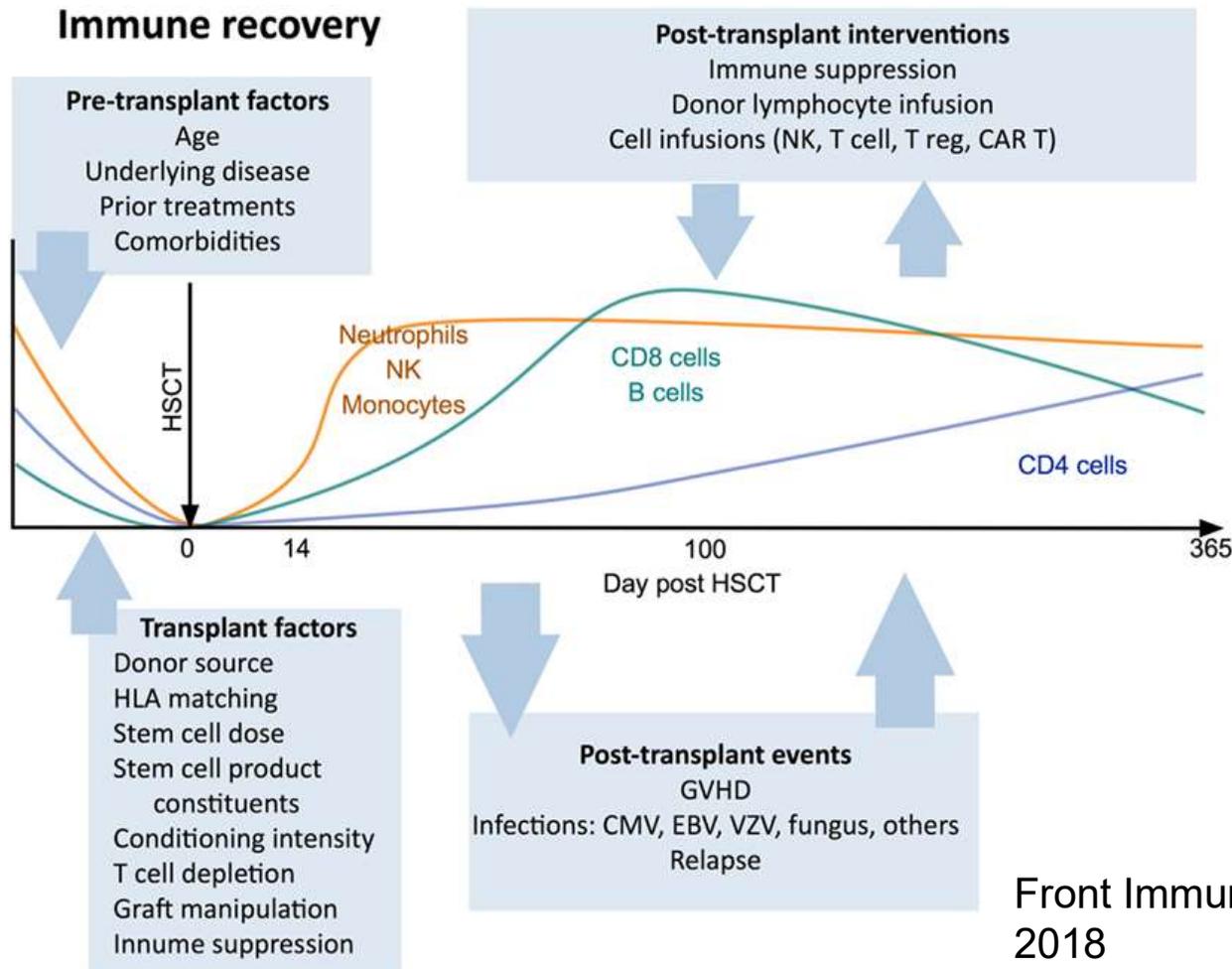
Immundefekt nach allogener Blutstammzelltransplantation



GvHD-Prophylaxe: ATG d-3,-2,-1 + Ciclosporin Tag - 1 bis Tag +180

- Austausch Hämatoopoese und Immunsystem
- Notwendigkeit einer Immunsuppression
- Akute und chronische GVHD

Immunrekonstitution im Verlauf nach allogener Blutstammzelltransplantation

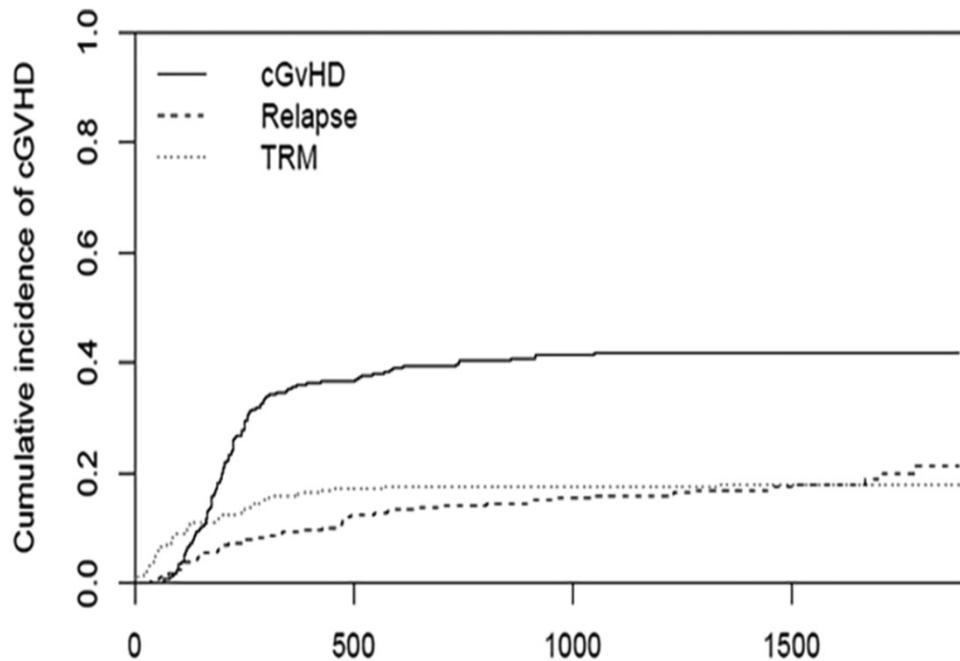


Faktoren nach allo HSCT:

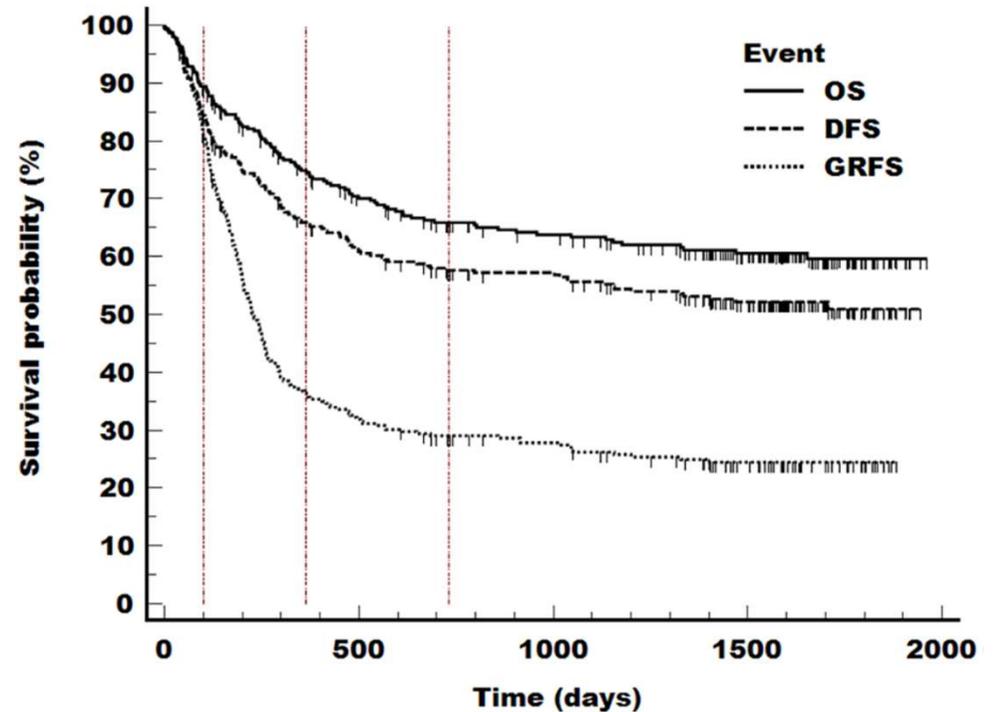
- Akute und chronische GVHD
- Virale Reaktivierung der Herpes-Gruppe
- Immunsuppression (Prophylaxe und Therapie)
- Alter Patient
- Zeit nach Transplantation

Front Immunol
2018

Ergebnisse nach allogener Blutstammzelltransplantation



Front Immunol 2024 Days



- Die Transplantation führt bei der Mehrzahl von Patienten zum Überleben einer sonst nur palliativ behandelbaren Erkrankung
- Rezidive und die Graft-versus-Host-Erkrankung limitieren den Erfolg

Therapeutische Konsequenzen (Infektionsprophylaxen)

- Regelmäßige Erfassung Immunstatus: Diff. BB, CD4+, CD8+ T-Zellen, B-Zellen, IgG
- Berücksichtigung der Immunsuppression und Anamnese
- Unter Immunsuppression immer: PCP (Cotrim, Daraprim oder Atovaquon) und praktisch immer VZV-Prophylaxe (Aciclovir)
- Antimykotische (Schimmelpilz) Prophylaxe wenn Anamnese positiv oder Kombinations-Immunsuppression oder Steroid $> 0.5\text{mg/kg}$
- Pneumokokken-wirksame Stand-by Antibiose oder Prophylaxe
- Vakzinierung wenn immer möglich und sinnvoll (Influenza, Covid 19, 6fach, Pneumokokken, Meningokokken, FSME)