

CAR T-cel behandeling bij auto-immuunziekten

Inleiding

Bij auto-immuunziekten herkent het eigen afweersysteem, waarbij T- en B-cellen een belangrijke rol spelen, lichaamseigen weefsels foutief als lichaamsvreemd. Daardoor worden de weefsels aangevallen door het eigen afweersysteem en treden er ontstekingen en beschadigingen op in bepaalde organen. Denk bij diabetes type 1 aan de alvleesklier, bij reumatoïde artritis aan de gewrichten, bij systemische lupus erythematosus (SLE of lupus) aan verschillende organen (huid, nieren, longen, gewrichten, ...) en bij multiple sclerose (MS) aan de hersenen, de oogzenuwen en het ruggenmerg.

Ondanks de vele behandelingsmogelijkheden voor auto-immuunziekten, blijven er mensen bij wie de ziekte ondanks deze behandelingen niet onder controle geraakt. Bij deze auto-immuunziekten, spelen naast T-cellen, ook B-cellen gericht tegen lichaamseigen weefsel (autoreactieve B-cellen) een rol in het ontstaan en onderhouden van de ziekte. Deze B-cellen kunnen door bestaande behandelingen zoals rituximab, ocrelizumab en ofatumumab, afgebroken worden. Vaak is die afbraak van autoreactieve B-cellen, die zich in de lichaamseigen weefsels bevinden, beperkt: denk aan de hersenen en het ruggenmerg bij MS. Daarnaast is het noodzakelijk om de behandelingen op lange termijn toe te dienen, want als je ze stopt, kan de ziekte terugkeren.

Wat is CAR T-cel behandeling?

Voor bloedkankers (lymfeklierkanker en witte bloedcellen kanker), zijn al eerder CAR T-cellen, een innovatieve vorm van immuuntherapie, ingezet. CAR staat voor 'chimere antigen receptor'. Een CAR is een genetisch gemaakte herkenner van specifieke antennes op de buitenkant van sommige cellen in het lichaam. CAR T-cellen zijn lichaamseigen afweercellen (T-cellen) die, nadat ze afgenomen zijn via een soort van dialyseprocedure (zoals wanneer je bloed geeft bij het Rode Kruis) die witte bloedcellen filtert uit de bloedbaan, bewerkt worden in een laboratorium. Hierbij krijgen ze een CAR op de oppervlakte van de cel, die heel gericht op zoek gaat naar cellen in het

lichaam die een specifieke antenne hebben. Als de CAR T-cel, lichaamseigen cellen vindt die de antenne hebben, gaat de CAR zich aan de antenne koppelen. Hierdoor zullen de cellen die de antenne dragen heel gericht afgebroken worden. Voordat de CAR T-cellen toegediend worden, wordt er eerst chemotherapie toegepast, om ervoor te zorgen dat de CAR T-cellen genoeg ruimte krijgen in het afweersysteem om te vermenigvuldigen in het lichaam.

Wat zijn mogelijke voordelen bij een auto-immuunziekte?

Een CAR T behandeling maakt dus gebruik van het eigen afweersysteem om een ziekte te behandelen. Het afweersysteem resetten, waar hebben we dat nog gehoord? Inderdaad: bij autologe hematopoietische stamceltransplantatie of AH SCT. Het doel van CAR T-cel behandelingen bij auto-immuunziekten is ook om het afweersysteem te resetten. En CAR T-cellen kunnen jarenlang overleven in het lichaam. Dit werd aangetoond bij mensen met vormen van bloedkanker. Daardoor lijkt het mogelijk om met een éénmalige behandeling een heel langdurig effect te bekomen.

Zijn er ook nadelen aan CAR T-cel behandelingen? Bij het afbreken van autoreactieve B-cellen kunnen er sterke afweerreacties optreden, met vrijkomen van allerlei signaalstoffen die kunnen leiden tot het zogenaamde Cytokine Release Syndroom (CRS). Dit kan mild zijn, met koorts, hoofdpijn, spieren gewrichtspijn. Maar het kan ook ernstig zijn en leiden tot lage bloeddruk en shock. Bij mensen met bloedkankers zijn sommige mensen hieraan overleden.

Daarnaast bestaat er het immuun effector cel geassocieerde neurotoxiciteits syndroom of ICANS. Een hele mond vol moeilijke woorden om te zeggen dat de CAR T-cellen kunnen leiden tot problemen in de hersenen. Gestoorde fijne motoriek, spraakstoornissen, hoofdpijn, verwardheid, veranderd gedrag en epilepsieaanvallen zijn allemaal beschreven. Vaak zijn deze verschijnselen van voorbijgaande aard, maar ook deze verschijnselen kunnen zeer ernstig zijn en leiden tot een opname op intensieve zorgen of een overlijden.

Deze bijwerkingen worden behandeld met koortswerende middelen, cortisone en tocilizumab. Bij bloedkankers komt dit vaak voor. Men vermoedt dat dit te maken heeft met het grote aantal witte bloedcellen dat gelijktijdig afgebroken wordt, maar de exacte ontstaansmechanismen zijn nog niet gekend.

Waarom zou men dit dan willen toepassen bij auto-immuunziekten?

Een belangrijke studie bij vijf jonge patiënten met lupus toonde aan dat de behandeling met CAR T-cellen redelijk veilig kan worden toegepast. Bij deze mensen, die ondanks beschikbare behandelingen ernstig ziek bleven, werd een CAR T behandeling toegepast. De behandeling werd in vergelijking met bloedziekten goed verdragen: er traden geen ernstige vormen van CRS of ICANS op. Na ongeveer 100 dagen begonnen de B-cellen te herstellen, maar de ziekte kwam niet terug. Sommige patiënten bleven twee jaar vrij van ziekteherstel, zonder andere afweeronderdrukkende behandeling. Langere opvolging zal nodig zijn om te evalueren hoelang deze mensen na de behandeling vrij van ziekte blijven.

Referentie: CAR T-cell therapy in autoimmune diseases. Schett, Georg et al. The Lancet, Volume 402, Issue 10416, 2034 – 2044.

Conclusie

CAR T-cel behandelingen lijken een beloftevolle mogelijke nieuwe aanpak bij auto-immuunziekten, waaronder ook MS. Dit onderzoek staat echter nog in de kinderschoenen en uitgebreid onderzoek is nodig om de effecten en veiligheid bij MS te onderzoeken.

Prof. Dr. Barbara Willekens,
UZA,
Universiteit Antwerpen