

### CAR-T Protocol overzicht **UITGEBREID**



Chimere-antigeenreceptor-T-celtherapie of CAR-T-therapie is een vorm van immunotherapie waarbij de T-cellen van de patiënt genetisch worden veranderd (gemodificeerd), waardoor ze de cellen van het lymfoom effectiever herkennen en vervolgens vernietigen. T-cellen, die deel uitmaken van het immuunsysteem van het lichaam, zijn een bepaald type witte bloedcel dat met een virus geïnfecteerde cellen, lichaamsvreemde cellen en kankercellen aanvalt. Bij CAR-T-therapie is de effectiviteit van T-cellen vergroot.

In de volgende stappen wordt het protocol voor de CAR-T-therapie beschreven:

#### 1 GESCHIKTHEIDSONDERZOEK

Patiënten moeten hun arts raadplegen om te zien of ze medisch gezien in aanmerking komen voor CAR-T-therapie. Hoewel geschiktheidsonderzoek en geschiktheid specifiek zijn voor elk product of behandelingsprotocol, worden in het algemeen de volgende criteria beoordeeld:

- Er moet in overeenstemming met het specifieke protocol een toereikende hoeveelheid T-cellen bij de patiënt kunnen worden afgenomen.
- Er mag bij de patiënt geen sprake zijn van een actieve, niet onder controle gebrachte infectie, waaronder hepatitis B, hepatitis C of hiv.
- De functionele toestand van de organen van de patiënt en de functionele toestand van de patiënt dienen toereikend te zijn.
- Er mag bij de patiënt geen sprake zijn van bepaalde bijkomende ziekten, waaronder specifieke cardiovasculaire, neurologische of immunologische aandoeningen.

#### 2 BLOEDAFNAME

Er wordt bij de patiënt bloed afgenomen en de T-cellen worden van de andere witte bloedcellen gescheiden en uit het bloed verwijderd in een proces dat aferese of leukaferese heet. Het resterende bloed wordt weer teruggegeven aan de patiënt. Het behandelingsschema van de patiënt kan worden gewijzigd om het aantal functionerende T-cellen te verhogen. Dat kan betekenen dat de patiënt voorafgaand aan de leukaferese gedurende een bepaalde tijd niet met corticosteroïden wordt behandeld of op salvagechemotherapie wordt ingesteld.

⊕ **DUUR:** De leukafereseprocedure neemt 3 tot 6 uur in beslag.

#### 3 GENETISCHE MODIFICATIE VAN DE T-CELLEN

De verkregen T-cellen worden verzonden naar een aangewezen laboratorium waar ze genetisch worden gemodificeerd. Dat gebeurt in drie stappen:

1. **Activering:** De geïsoleerde T-cellen worden blootgesteld aan met antilichamen beklede kralen, waardoor ze worden geactiveerd.

2. **Inbrenging van het CAR-gen:** Het CAR-gen wordt met een virale vector in de geactiveerde T-cellen ingebracht. Daarbij wordt het genoom van de T-cellen permanent gemodificeerd, met als gevolg permanente expressie van CAR.

3. **Vergroting van het aantal cellen:** Het aantal CAR-T-cellen wordt vergroot door ze volgens een bepaald systeem in kweek te brengen, zodat er voldoende cellen zijn voor de behandeling.

De gemodificeerde cellen worden vervolgens gewassen, geconcentreerd en getest op kwaliteit. Tot slot worden de cellen ingevroren en teruggezonden naar het behandelcentrum van de patiënt.

⌚ **DUUR:** Deze procedure neemt ongeveer 2 tot 4 weken in beslag.

## 4 VOORAFGAANDE BEHANDELING

Patiënten kunnen voorafgaand aan de toediening van de CAR-T-cellen worden behandeld met chemotherapie in een lage dosering, zogeheten chemotherapie voor lymfocytendepletie, om het aantal lymfocyten, een type immuuncellen, te verlagen. Door deze voorafgaande behandeling kunnen de CAR-T-cellen zich in de patiënt gaan ontwikkelen en vermenigvuldigen. Er kan bij de patiënt een overbruggingstherapie worden ingesteld. Deze therapie kan bestaan uit steroïde medicatie, radiotherapie of chemotherapie en is bedoeld om de kanker onder controle te houden terwijl de patiënt wacht op de CAR-T-therapie.

⌚ **DUUR:** De behandeling voorafgaand aan de infusie van de CAR-T-cellen neemt ongeveer 2 tot 14 dagen in beslag.

## 5 INFUSIE

De gemodificeerde CAR-T-cellen worden op het behandelcentrum via infusie aan de patiënt toegediend. Om te zorgen voor maximale werkzaamheid en minimale toxiciteit kunnen er verschillen zijn tussen de specifieke behandelingsprotocollen voor patiënten, waarbij er verschillen kunnen zijn tussen de optimale doses van het aantal cellen, het aantal doses en de timing van de doses.

⌚ **DUUR:** Een infusie neemt 30 tot 60 minuten in beslag.

## 6 OBSERVATIE

Patiënten worden regelmatig gecontroleerd op werkzaamheid van de CAR-T-therapie en op kortdurende en langdurige bijwerkingen van de therapie. Patiënten wordt aangeraden om een paar weken in de buurt van hun behandelcentrum te blijven.

De meeste kortdurende bijwerkingen kunnen met ondersteunende therapieën worden behandeld. Andere bijwerkingen kunnen echter ernstiger en mogelijk levensbedreigend zijn en het kan nodig zijn dat die op een intensieve care afdeling van een ziekenhuis worden behandeld.

### Cytokine-afgiftesyndroom (CRS)

Nadat de CAR-T-cellen via infusie zijn toegediend en zich in het lichaam van de patiënt gaan vermenigvuldigen, wordt het immuunsysteem van de patiënt sterk geactiveerd en gaat dat een grote hoeveelheid inflammatoire cytokinen aan het bloed afgeven, met als gevolg het cytokine-afgiftesyndroom (CRS). Dit syndroom kan in de eerste week na de infusie optreden of in sommige gevallen later.

De duur en intensiteit van het CRS kan variëren. Sommige patiënten krijgen alleen milde griepachtige symptomen, terwijl anderen te maken krijgen met hoge koorts, hypoxie (tekort aan zuurstof), lage bloeddruk en multi-orgaan toxiciteit.

### Neurotoxiciteit

(waarvoor nu de term IEC-geassocieerd neurotoxiciteitssyndroom [ICANS] wordt gebruikt)

IEC staat voor immuuneffectorcellen. De CAR-T-cellen kunnen een effect op de hersenen van de patiënt hebben, wat verwardheid, onrust en een daling van het bewustzijn tot gevolg kan hebben. Patiënten kunnen te maken krijgen met hoofdpijn, moeite met geschreven of gesproken taal, angst en incidentele epileptische aanvallen.

Neurotoxiciteit kan in combinatie en niet in combinatie met het cytokine-afgiftesyndroom optreden. In de meeste gevallen treedt herstel op, maar in zeldzame gevallen kan zich bij de neurotoxiciteit hersenoedeem ontwikkelen, wat fataal kan zijn.

## Macrofaagactivatiesyndroom

Bij het macrofaagactivatiesyndroom treedt een overmatige activering en vermenigvuldiging van macrofagen en T-cellen op, wat tot een zeer ernstige ontstekingsreactie met multi-organafalen kan leiden.

## Febriële neutropenie

Febriële neutropenie is een met koorts gepaard gaande te sterke daling van het aantal neutrofielen, een bepaald type witte bloedcel, in het bloed.

## Anemie of bloedarmoede

Anemie of bloedarmoede is een aandoening waarbij het aantal rode bloedcellen lager is dan normaal.

## Trombocytopenie

Trombocytopenie is een daling van het aantal trombocyten (bloedplaatjes) in het bloed.

Ernstige bijwerkingen zijn vaak het gevolg van een door de CAR-T-therapie veroorzaakte verhoogde activiteit van het immuunsysteem. Voor de behandeling van de klachten en symptomen worden immunosuppressiva en corticosteroiden gebruikt, met het doel de bijwerkingen binnen de perken te houden zonder dat de CAR-T-cellen daarbij volledig worden verwijderd.

Het is belangrijk dat patiënten en verzorgers de klachten en symptomen snel kunnen herkennen, zodat die tijdig en op gepaste wijze kunnen worden behandeld. Dat is vooral belang omdat de klachten en symptomen van sommige bijwerkingen (zoals neurotoxiciteit) hetzelfde zijn als die van andere medische aandoeningen, maar die anders moeten worden behandeld.

⌚ **DUUR:** De observatie vindt op een doorlopende basis plaats.