

Long-Term Outcome of EBV-specific T-cell infusions to prevent or treat EBV-related lymphoproliferative disease in transplant recipients

Blood 2010 115:925-935; Heslop HE et al.

Hintergrund

- EBV –assoziertes post-transplant lymphoproliferative disease (PTLD) kann nach HSZT oder SOT in Abhängigkeit der Immunsuppression in bis zu 10% aller Patienten auftreten.
- EBV persistiert nach Primoinfektion lebenslang in den B Zellen. Die infizierten Zellen werden durch zytotoxische T-Zellen kontrolliert.
- Diese Kontrolle kann bei immunsupprimierten Patienten eingeschränkt sein, so dass es zu einer Proliferation der B-Zellen und auch zu einer Transformation zu einem Lymphom kommen kann.
- PTLD sind sehr immunogen, exprimieren immunodominante vorwiegend latente Antigene (u.a. EBNA3 Proteine) und sollten deshalb mit EBV-spezifischen T-Zellen behandelbar sein.
- Initiale Studien bei Patienten nach allogener HSZT, die mit EBV-spezifischen T-Zellen vom Spender behandelt wurden, waren erfolgversprechend in Bezug auf Rekonstitution der EBV-spezifischen Immunität, Prävention und Therapie von EBV-PTLD.

Ziel:

Untersuchung der Langzeit Wirksamkeit des adoptiven Transfers von EBV-spez. T-Zellen über 10 Jahre (3-15 Jahre) von 3 verschiedenen Zentren.

Methode

Patienten:

- Von 1993-2005, 114 Pat. aus 3 Zentren
- Prophylaktische Verabreichung bei 101 Patienten
 - 90 Hochrisiko Pat (1993-2000): HLA-ident. Fremdspender oder HLA-mismatched Familienspender mit T-Zell depletierenden Behandlungen CD6 oder CD8
 - 11 Hochrisiko Pat (2000-2005): X-linked lymphoproliferative disease oder St. n. EBV lymphoma
- Therapeutische Verabreichung bei 13 Patienten
- 26 Pat. erhielten Gen-modifizierte T-Zellen (23 Prophylaktisch, 3 Therapeutisch)

CTL Herstellung:

- Spender B Zellen mit EBV infiziert (4-6 Wochen). Diese B-lymphoblastoiden Zellen (LCL) werden dann als Antigen-präsentierende Zellen verwendet. Pbmcs bzw. T-Zellen des Spenders werden über 2-4 Wochen mit diesen LCL restimuliert so dass spezifische T-Zell Linien entstehen. Diese beinhalten CD4 und CD8 Zellen.

EBV Monitoring mittels RT-PCR

Elispot und Chromium release assay zur Beurteilung der Funktion der hergestellten T-Zellen

Integration und Nachweis von Gen-markierten Zellen

Toxizität vs. betreffend GVHD

Standardisierte statistische Methoden

Ergebnisse

Charakterisierung der T-Zelllinien

- 94% CD3⁺, 69% CD8⁺, 20% CD4⁺
- 55% zytotoxische Aktivität

GVHD und andere unerwünschte Wirkungen

- Keine infusionsbedingten Nebenwirkungen

- GVHD: 51 vor der Infusion → 8 ein Rezidiv nach Infusion der T-Zellen (Grad 1 bei 6 und Grad 2 bei 2, welche auf Steriodtherapie angesprochen haben); weitere 13 chron. GVHD 11 mit limited und 2 mit extensive Disease.
- 4 Pat. Mit Schwellung am Ort des Lymphoms → 1/4 Pat. Intubation

Antivirale Wirkung bei prophylaktischem Vorgehen

- 11/101 hatten erhöhte EBV PCR → 10/11 auf eine Zelldosis angesprochen (wobei keine Werte!)
- 101/101 inkl. 7 mit St. n. EBV Lymphom kein PTLD über 15 Jahre
- Vergleichsgruppe von 42 Hochrisiko-Patienten ohne EBV-T-Zell Transfusion → 11% mit PTLD

Wirkung bei therapeutischem Vorgehen

- Table 4
- 2/13 verstorben bei progressivem PTLD (1/2 ZNS Befall, 1/2 mit viral escape mutant)
- Klinisches Ansprechen: Figure 3

Langzeit Persistenz und Funktionalität der transferierten Zellen

- Bei 26 Pat. Wurden die infundierten Zellen mit retroviralem Vektor markiert (Expression ca. 2.6%). Nachweis über fast 9 Jahre.
- Verhalten dieser Zellen ist vergleichbar mit memory T Zellen, keine klonale Expansion.

Langzeit Follow-Up von 10.5 Jahren

- Überleben nach 5 Jahren → 69%, nach 10 Jahren → 67%.
- Todesursachen Table 5: 21% wegen der Grunderkrankung. 2% wegen PTLD

Cost-effectiveness 2009

- EBV T-Zellen = \$6095 (beinhaltet Reagenzien, Tests für Donor und Empfänger, GMP technician und facility)
- Rituximab = \$9000

Diskussion

Infusion von EBV-spezifischen T-Zellen

- Sicher und wirksam in Prophylaxe und Therapie= keine Entwicklung von Lymphomen, minimale Toxizität (ausser Intubation bei 1 Patienten), Nachweis über lange Zeit mit persistierender Funktionalität ohne Nachweis von klonaler Expansion
- Vorteil gegenüber donor lymphocyte infusions (DLI) → praktisch keine Alloreaktivität
- GVHD Auftreten vergleichbar mit Pat ohne EBV-T Zellen
- Keine Genotoxizität

Herstellung und Anwendung:

- Rituximab heute gute Therapie mit Ansprechen 40-60% → Aber: keine Langzeit Wirksamkeit da Depletion von B-Zellen und nicht Einfluss auf Regeneration der Immunsystems sowie kein Ansprechen in 40% aufgrund Runterregulation des CD20 auf den EBV-infizierten B-Zellen
- Herstellungsdauer nach wie vor lange (12-16 Wochen) → Alternativen: IFN-g Secretion oder Tetramer
- Herstellungskosten vergleichbar zu Rituximab
- Keine Zulassung in gewissen Ländern (zB. D) wegen des Einsatzes von EBV infizierten B-Zellen.