

# MHE | NEWS

Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation

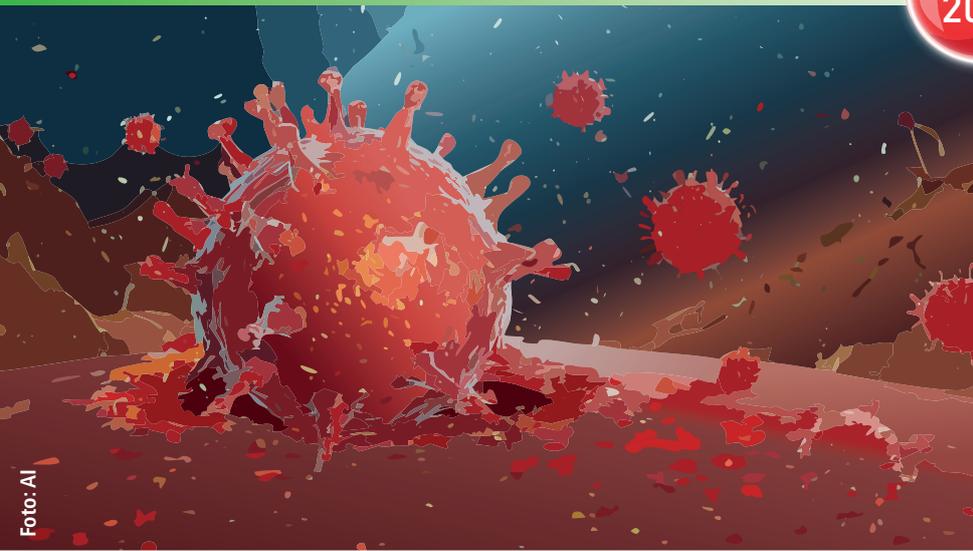


Foto: AI

## Am Puls der Zeit - CAR T-Zell Therapien in der Klinik für Hämatologie

Bei der chimären Antigenrezeptor (CAR) T-Zelltherapie handelt es sich um eine spezifische Zelltherapie, bei der Patienten-eigene (autologe) Abwehrzellen genetisch verändert werden, um eine gezielte Zerstörung von Tumorzellen zu bewirken. Im Rahmen des Herstellungsprozesses werden die sonst mit der Abtötung von infizierten oder schadhafte Zellen befähigten T-Zellen des Patienten mit einem synthetischen Rezeptor ausgestattet, der die Erkennung von Krebszellen ermöglicht. So können die Krebszellen von den CAR T-Zellen gezielt attackiert und abgetötet werden.

### Herstellungsprozess und Wirkprinzip

Für die Herstellung eines CAR T-Zellprodukts wird der Patient für wenige Tage stationär aufgenommen, um einen Teil der Abwehrzellen aus seinem Blut zu spenden. Für diese so genannte „Leukapherese“ (siehe Abb. Seite 2, Punkt 1) ist es erforderlich Abwehrzellen aus dem Blut des Patienten zu filtern, welche unmittelbar an den Hersteller verschickt werden, der hieraus T-Zellen separiert und mittels eines Virus die Bauanleitung für die CARs überträgt (Abb. Punkt 2). Hierdurch entstehen T-Zellen, die CARs an ihrer Zelloberfläche tragen (CAR T-Zellen). Anschließend werden die CAR T-Zellen vermehrt und einer Qualitätskontrolle unterzogen (Abb. Punkt 3). Unmittelbar vor der Gabe des Zellprodukts erhält der Patient eine milde Chemotherapie, die dazu dient das Immunsystem vorübergehend herunter zu regulieren, damit sich die CAR T-Zellen ungehindert im Patienten vermehren können und langanhaltend überleben. Die Rückgabe der CAR T-Zellen erfolgt dann direkt in das Patientenblut (Abb. Punkt 4). Hier erkennen die CAR T-Zellen über ihren Tumor-spezifischen Rezeptor die Krebszellen und können diese direkt abtöten (Abb. Punkt 5). Dabei sind insbesondere Tumorzellen in Blut, Knochenmark und Lymphknoten gut erreichbar.

Liebe Kolleginnen und Kollegen,  
sehr geehrte Damen und Herren,

mit den besten Wünschen für ein erfolgreiches und gesundes Jahr 2025 heiße ich Sie herzlich willkommen zur ersten Ausgabe unseres Newsletters der Klinik für Hämatologie und Onkologie an der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH).

Das vergangene Jahr war für unsere Abteilung geprägt von Fortschritten auf verschiedenen Ebenen, die den gemeinsamen Einsatz und das Engagement unseres Klinik-Teams eindrucksvoll widerspiegeln. Wir konnten innovative klinische Studien initiieren und unser Portfolio um wegweisende Therapien erweitern. Besonders hervorzuheben war der Ausbau unseres Zell-Therapie Programms: in der allogenen Stammzelltransplantation, ebenso wie die Entwicklung der CAR T-Zelltherapie als integralem Bestandteil unseres Fachs für die MHH: Dazu zählen neue CAR T-Zell-Studien für solide Tumorerkrankungen und Auto-immunerkrankungen sowie die Herstellung und Anwendung von CAR-T-Zell-Produkten im Rahmen einer Point-of-Care-Produktion mit den Kollegen im Cellular Therapy Center (CTC). Zudem ist die erfolgreiche Zertifizierung als Hämatologisches Zentrum der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) gelungen, der unsere seit Jahren bestehende hohe Qualität in der Patientenversorgung und Forschung nun sichtbarer macht.

Ich freue mich darauf, diese Erfolge gemeinsam mit diesem großartigen Team in 2025 weiter auszubauen und die Herausforderungen des neuen Jahres mit Ihnen anzupacken.

Mit den besten Grüßen,  
Ihr

## Indikation

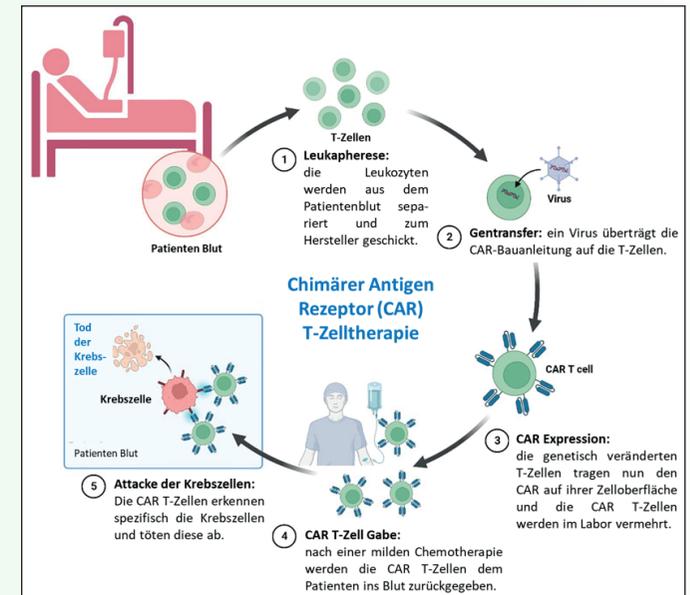
In Europa sind derzeit sechs autologe CAR T-Zellprodukte zugelassen. Vier richten sich dabei gegen das B-Zell-Antigen CD19 und erlauben die spezifische Erkennung von B-Zell-basierten Krebsarten wie hochmaligne B-Zellymphome und der akuten B-Zell Leukämie. Die anderen zwei zugelassenen CAR T-Zellprodukte richten sich gegen das B-Zell-Reifungsantigen (BCMA), welches vor allem auf der Oberfläche von Krebszellen beim Multiplen Myelom zu finden ist. Bei Autoimmunerkrankungen spielen Autoantikörper, welche von fehlgeleiteten B-Zellen produziert werden, eine entscheidende Rolle. Bei Patienten, die auf die üblichen zugelassenen Therapien nicht ansprechen, hat sich in ersten Fallberichten gezeigt, dass die gegen B-Zellen gerichtete anti-CD19 CAR T-Zelltherapie eine nachhaltige Wirksamkeit zeigt. Hierzu zählen u.a. systemischer Lupus erythematodes, inflammatorische Myositis, Systemische Sklerose, Rheumatoide Arthritis, Myasthenia gravis und Multiple Sklerose. Solide Tumore hingegen sind durch CAR T-Zellen deutlich schwieriger zu erreichen und es gibt auch hier noch keine zugelassene CAR T-Zelltherapie. Es laufen derzeit jedoch mehrere große Studien, die die Wirksamkeit u.a. beim Glioblastom als auch bei Keimzelltumoren und Eierstockkrebs untersuchen. Die MHH selbst nimmt an einer Studie von Biontech teil, im Rahmen derer Patienten mit Chemotherapie-resistenten Tumoren mit CAR T-Zellen behandelt werden. Damit die CAR T-Zellen trotz schwierig erreichbarem Tumor langandauernd überleben, werden die Patienten regelmäßig mit einem Impfstoff geimpft, der die CAR T-Zellen stimuliert.

## Ablauf und Nebenwirkungen

Nach Feststellung der Indikation und CAR T-Zellfähigkeit im Rahmen einer Vorstellung in der CAR T-Zellsprechstunde sowie Bestätigung der Indikationsstellung durch die Tumorkonferenz, erfolgt die Buchung eines Leukapheresetermins. In Abhängigkeit des Erkrankungsstatus erfolgt bis dahin noch eine anti-Tumotherapie, wobei ein Mindestabstand zur Apherese eingehalten werden muss, damit sich die T-Zell Population ausreichend erholen kann. Die Apherese selbst dauert nur wenige Stunden, und erfolgt durch das Institut für Transfusionsmedizin und Transplantat Engineering. Nach erfolgter Apherese erfolgt in der Regel eine überbrückende Therapie, mit dem Ziel die Tumormasse so stark wie möglich vor der CAR T-Zelltherapie zu reduzieren. Nach Fertigstellung der Produktion durch die Herstellerfirma erfolgt die stationäre Aufnahme. Nach dreitägiger Chemotherapie (Lymphodepletion) und zweitägiger Pause erfolgt die Infusion der CAR T-Zellen. Hieran schließt sich eine zehntägige Nachbeobachtungsphase an, so dass bei Akutkomplikationen frühzeitig eingegriffen werden kann. Zu den Akutkomplikationen zählen vor allem das Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS), welches sich durch Fieber und ggf. erniedrigtem Blutdruck und erschwerte Atmung äußert. Zudem können Symptome im Rahmen des sogenannten Immuneffektorzell-assoziierten Neurotoxizitätssyndroms (ICANS) auftreten, das mit milden Verwirrheitszuständen, bis hin zu in sehr seltenen Fällen Krampfanfällen und Koma einhergehen kann. Beide Komplikationen treten vor allem bis Tag zehn nach Gabe der Zellen auf, die neurologischen Nebenwirkungen können jedoch auch noch mehrere Wochen nach CAR-T-Gabe einsetzen. Unter frühzeitiger medikamentöser Behandlung können diese Komplikationen in den allermeisten Fällen gut kontrolliert werden und bilden sich vollständig zurück.

Aufgrund der Wirkung der CAR T-Zellen auch gegen gesunde B-Zellen, kommt es zu einem langandauernden Fehlen dieser in der Immunabwehr wichtigen Immunzellen. Hierdurch, sowie durch die bei einigen Patienten zusätzlich beeinträchtigte Blutbildung, kommt es zu einer allgemeinen Infektanfälligkeit, welche die häufigste Komplikation im Rahmen der CAR T-Zelltherapie darstellt. Zudem besteht ein erhöhtes Risiko für Zweitumore, welches bei Krebspatienten hauptsächlich durch die Vortherapien bedingt ist; bei fehlenden Langzeitdaten bestehen jedoch auch Einzelfallberichte von CAR-Technologie-assoziierten Lymphomen.

In der MHH Klinik für Hämatologie wurde die klinische Anwendung der CAR T-Zelltherapie im Jahr 2019 durch Prof. Könecke etabliert und es sind bis dato in unserer Klinik mehr als 100 CAR-T Gaben erfolgt. Dabei kamen alle derzeit zugelassenen kommerziell erhältlichen CAR T-Zellprodukte, neue Produkte im Rahmen von klinischen Studien, als auch eigenhergestellte CAR T-Zellprodukte bei so genannten individuellen Heilversuchen zum Einsatz. Hierbei haben wir über unser Klinik-zugehöriges Cellular Therapy Centre (CTC) die Möglichkeit, Zellprodukte kostengünstig und schnell direkt an der MHH herzustellen. Dies kommt derzeit nur bei Patienten außerhalb der Zulassungsindikation und ohne die Möglichkeit zum Einschluss in Studien, auf Einzelfallentscheidungsbasis der Krankenkassen in Frage. Angesichts der Vorteile einer vor-Ort Herstellung ist jedoch zu erwarten, dass dieses Verfahren an Bedeutung gewinnen wird. Darüber hinaus gibt es Entwicklungen zu aus Spender-Abwehrzellen hergestellten CAR T-Zellprodukten, welche durch den Einsatz von Genschern (CRISPR-Cas9-Technologie) produziert werden. An der MHH ist hierfür im Jahr 2025 die Teilnahme an einer Phase 1 Studie bei Autoimmunerkrankungen geplant.



**Herstellungsprozess und Wirkprinzip der CAR T-Zelltherapie**  
 Adaptiert von Luo J and Zhang X (2024) Challenges and innovations in CAR-T cell therapy: a comprehensive analysis. Front. Oncol. 14:1399544.



## FÖRDERUNGEN, AUSZEICHNUNGEN & PUBLIKATIONEN

**Deutsche Forschungsgemeinschaft**  
**Prof. Dr. med. Florian Heidel, 550.000 €**  
 „Mechanismen der Immunproteasom Hemmung und deren Einfluss auf die transkriptionelle Homöostase bei KMT2A-rearrangierter AML.“

**Forschungspreis Walter Schulz Stiftung**  
**Dr. med. Florian Perner, 10.000 €**

**Manz et al., 2024, Leukemia**  
**Dr. rer. biol. hum. Kirsi Manz**  
 „Comparison of recognition of symptom burden in MPN between patient- and physician-reported assessment - an intraindividual analysis by the German study group for MPN (GSG-MPN)“

**American Society of Hematology - Abstract Achievement Award**  
**Dr. med. Inga Schimansky**

**American Society of Hematology - Abstract Achievement Award**  
**Cand. med. Paul Olson**

**Deutsche Jose Carreras Leukämie- Stiftung e.V.**  
**Prof. Dr. med. Eva Mischak-Weissinger, 251.500 €**  
 „Generierung von Minor-Histokompatibilitätsantigen (mHag) - spezifischen NK-Zelllinien zur Rezidiv- prophylaxe nach allogener HSCT.“



## PROMOTIONEN & ABSCHLÜSSE



■ **Jonas Lanfer**  
 Promotion zum Dr. med.  
 Q4 / 2024

■ **Lara Wiechers**  
 Promotion zum Dr. med.  
 Q4 / 2024

## JUNGE WISSENSCHAFTLER STELLEN SICH VOR



■ **Dr. med. Rabia Shahswar** | Ärztin in Weiterbildung  
 Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation

Ich habe meine Facharztweiterbildung 2017 in der Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation an der Medizinischen Hochschule in Hannover begonnen und habe bereits während meines Studiums früh einen Einblick in dieses forschungsintensive Fach erlangen dürfen. Als Doktorandin in der Arbeitsgruppe von Professor Michael Heuser wuchs meine Begeisterung, grundlagenwissenschaftlichen Fragestellungen zu molekularen Mechanismen der akuten myeloischen Leukämie (AML) nachzugehen.

Ein besonderer Schwerpunkt meiner wissenschaftlichen Tätigkeiten liegt in der Charakterisierung und Entschlüsselung von Mechanismen, die bei der AML zu Therapieresistenz und –refraktärität führen und Strategien zu entwickeln, diese zu überwinden. Förderungen im Rahmen des Clinician Scientist Programms sowie des REBIRTH-Exzellenzclusters haben mir Freistellungen ermöglicht um mich neben meiner klinischen

Tätigkeit auch wissenschaftlich weiterzuentwickeln und meiner großen Leidenschaft nachzugehen: translational an klinisch relevanten Fragestellungen zu forschen. Der Aufbau und die Koordination eines deutschlandweiten Registers, welches neben klinischen Daten auch Biomaterialien von AML Patienten sammelt, die mit der zu diesem Zeitpunkt neu zugelassenen Substanz Venetoclax behandelt wurden, hat zur Etablierung von Kooperationen mit zahlreichen weiteren Zentren geführt. Durch Analysen des molekulargenetischen Profils großer Patientenkohorten konnten bereits Gene identifiziert werden, die mit einem Nichtansprechen auf diese Therapie assoziiert sind. Im Rahmen umfassender weiterer Experimente und Analysen arbeite ich daher an der gezielten Ausschaltung dieser Resistenz-vermittelnden Gene. Die Motivation meiner wissenschaftlichen Bemühungen liegt darin begründet, die Therapie der AML zu optimieren und so zu einer Verbesserung der Patientenversorgung beizutragen.

## HERZLICH WILLKOMMEN IM TEAM!

**Fr. Catherin Albert**  
 Assistenzärztin

**Fr. Elisa Henze**  
 Assistenzärztin

**Fr. Thanh Hao Dao**  
 Study Nurse

**Fr. Dr. med Agnes Krause**  
 Fachärztin

**Fr. Irina Stan**  
 GuK Ambulanz

**Fr. Dr. med. Efstathia Dölken**  
 Assistenzärztin

**Fr. Tatjana Schuller**  
 Medizinische Fachangestellte

**Fr. Alina Feldhaus**  
 Study Nurse