



MICHAEL SCHMITT

BLUT IST EIN GANZ BESONDERER SAFT

Neue Blutprodukte: Was ist aktuell
möglich und wie weit darf die Medizin
gehen?



[https://doi.org/10.11588/
fmk.2024.24.103694](https://doi.org/10.11588/fmk.2024.24.103694)

**MARSILIUS-
KOLLEG**

2022 / 2023



BLUT IST EIN GANZ BESONDERER SAFT

Neue Blutprodukte: Was ist aktuell möglich und wie weit darf die Medizin gehen?

Krebs ist geprägt durch ungebremstes Wachstum von Zellen, neue Eiweißstrukturen auf und in diesen Zellen. Ein wahres Wunder, dass sich Krebszellen überhaupt an den Wächtern der „Checkpoints“ des Immunsystems vorbeimogeln können. Aber es passiert, und das leider viel zu oft ... Wie also das Immunsystem aufmerksamer machen für „fremde“ (Krebs-)Zellen? Das Immunsystem hat zwei Teile, den humoralen Schenkel zur Bildung von Antikörpern, die Oberflächeneiweiße von Virus-infizierten Zellen oder Krebszellen erkennen und in der Folge töten können. Der andere Teil des Immunsystems besteht aus Immunzellen, weißen Blutkörperchen wie T- und B-Lymphozyten und Natürlichen Killer- (NK-) Zellen. Die modernste Therapie speziell gegen Leukämie und Lymphdrüsenkrebs (Lymphom), sind T-Zellen mit einem Chimären Antigen-Rezeptor, die sog. CAR-T-Zellen. Sie stellen eine clevere Kombination des humoralen und des zellulären Schenkels des Immunsystems dar: T-Zellen werden vermehrt, aktiviert und tragen an der Oberfläche ein Molekül, das gewissermaßen ein halber Antikörper ist. Dieser Teil erkennt das entsprechende Eiweiß auf der Oberfläche der Krebszelle und die CAR-T-Zelle tötet die erkannte Krebszelle. Dieser Antikörper-Teil ist durch die Zellmembran hindurch verbunden mit dem intrazellulären Teil des natürlichen T-Zell-Rezeptors. Daher ist der Rezeptor also „chimär“, d.h. zweigestaltig.

Zelig Eshar und sein Team haben diese geniale Idee eines chimären Rezeptors – damals „Diabodies“ genannt – erstmals 1989 am Weizmann-Institut in Rehovot, Israel umgesetzt. Molekularbiologisch verbessert wurde dieses Konstrukt dann von Forschungsgruppen unter der Leitung von Carl June (University of Pennsylvania,

Philadelphia, USA). June und sein Kollege Stephan Grupp waren es auch, die solche CAR-T-Zellen erstmals erfolgreich zur Behandlung der Akuten Lymphatischen Leukämie (ALL) eines kleinen Mädchens einsetzten. Aufbauend auf diesem großen Erfolg wurden seitdem mehrere kommerzielle CAR-T-Zell-Produkte entwickelt und zugelassen. Seit 2018 können Patient:innen mit Blutkrebs, Lymphdrüsenkrebs und Multiplem Myelom auch an der Medizinischen Klinik V, an der ich tätig bin, eine sog. CAR-T-Zell-Therapie erhalten.

ABLAUF DER THERAPIE



Abbildung 1: Sammlung von T-Lymphozyten („T-Zellen“) durch Leukapherese. Durch beidseitige Venenpunktion entsteht ein Kreislauf, in dessen Mitte ein Leukapherese-Gerät mit einer Zentrifuge geschaltet ist, die die weißen Blutkörperchen auftrennt und die T-Zellen in einem Beutel sammelt.

Auf eine eingehende ärztliche Aufklärung über die Behandlung, den Ablauf, die Heilungschancen sowie die möglichen Nebenwirkungen und Risiken folgt zunächst die Gewinnung von T-Lymphozyten (T-Zellen). Hierzu werden die Patient:innen einer Art Blutwäsche – Leukapherese genannt – unterzogen (Abb. 1+2). Die Leukapherese erfolgt meist ambulant in einer entsprechenden Einheit der Medizinischen Klinik V. Unser Team führt jährlich über 1.000 Leukapheresen durch und gehört damit zu den größten und erfahrensten Einheiten in Deutschland.

Aus den gesammelten T-Zellen werden eigens für den oder die Erkrankte:n individualisierte CAR-T-Zellen hergestellt. Hierzu werden die T-Zellen mittels eines gentechnischen Verfahrens so verändert, dass sie den CAR-Rezeptor ausbilden, der die Krebszellen erkennen kann. Dieser Prozess der Auswahl, der Vermehrung (Abb. 2), der gentechnischen Veränderung (Abb. 2,③) und erneuten Vermehrung (Abb. 2,④) der Zellen dauert zwei Wochen und kann entweder von *Pharmafirmen in auswärtigen Laboren* oder in unserem *hauseigenen GMP-Labor* erfolgen. Bei der CAR-T-Zellproduktion außerhalb unseres Hauses werden die entnommenen T-Zellen zu den Herstellungseinrichtungen der jeweiligen Pharmafirmen transportiert und nach der Herstellung als CAR-T-Zellen zurück in unsere Klinik transportiert. Die Zusammenarbeit mit unseren pharmazeutischen Partner:innen hat sich über Jahre bewährt und erfolgt reibungslos.

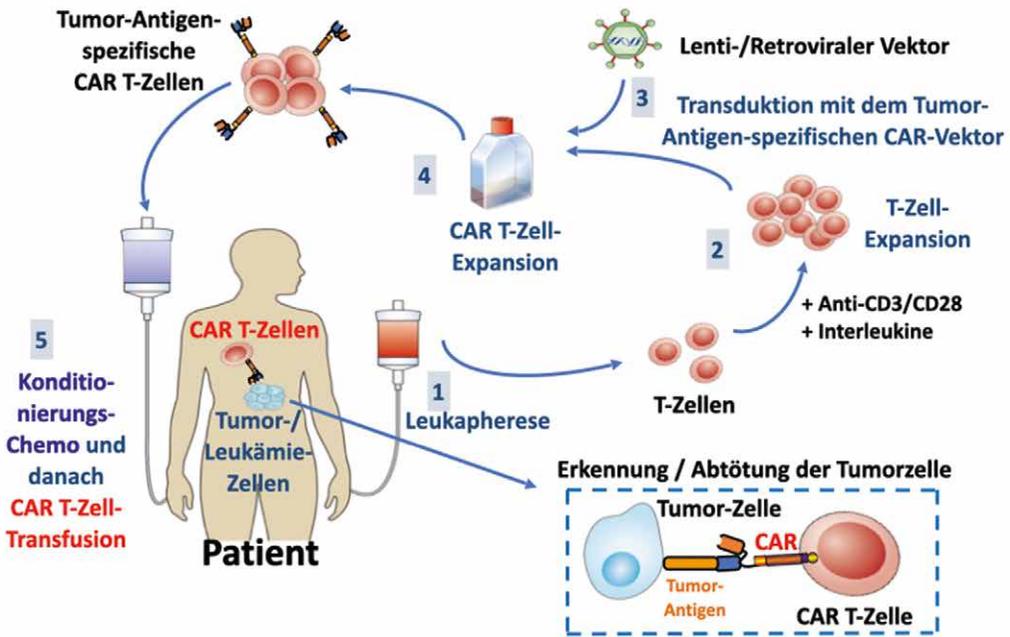


Abbildung 2: Schematische Darstellung der Herstellung von Chimären Antigen-Rezeptor (CAR)-T-Zellen. (1) Herstellung individualisierter CAR-T-Zellen. (2) Vermehrung und Aktivierung. (3) Gentechnische Veränderung der T-Zellen zur Ausbildung des CAR-Rezeptors (4) Erneute Vermehrung, Ernte, Einfrieren, Kontrolle, Freigabe. (5) Intravenöse Verabreichung.

Klinikintern findet die CAR-T-Zell-Herstellung im Rahmen klinischer Studien in einem modernen Reinraumlabor (GMP steht für »Good Manufacturing Practice«) statt, welches ich leite. Die Zellherstellung und Qualitätskontrolle unterliegen den gleichen gesetzlichen Anforderungen wie die externe CAR-T-Zell-Herstellung durch Pharmafirmen und wird vom Regierungspräsidium Tübingen als zuständiger Landesbehörde und dem Paul-Ehrlich-Institut als Bundesoberbehörde engmaschig überwacht. Mein Team besteht aus 20 hoch qualifizierten Ärzt:innen, Biolog:innen und Medizinisch-Technischen Assistent:innen (Abb. 3). In Deutschland verfügen nur sehr wenige Kliniken über diese außergewöhnliche Expertise der Eigenherstellung.



Abbildung 3: Herstellung von CAR-T-Zellen im Reinraumlabor unter Zuhilfenahme eines Zellkultur-Automaten.

Als wichtige vorbereitende Maßnahme vor der Gabe der CAR-T-Zellen werden die Patient:innen zunächst mit einer milden Chemotherapie, der sog. Lymphodepletion, behandelt (Abb. 2, 5). Diese Chemotherapie wird durchgeführt, um im Vorfeld der

CAR-T-Zell-Gabe genügend Platz für die CAR-T-Zellen zu schaffen. Die Behandlung erfolgt stationär. Die Chemotherapie mit Fludarabin und Cyclophosphamid wird meist in der Woche vor der CAR-T-Zell-Gabe stationär angewendet (Abb. 2, ⑤). Nach der Vorbereitung durch die Chemotherapie werden die CAR-T-Zellen über eine kurze Transfusion verabreicht. Im Therapieplan wird diese Rückgabe der veränderten Immunzellen als »Tag 0« bezeichnet. Nach der CAR-T-Zell-Gabe kann es zu Nebenwirkungen kommen. Eine häufig auftretende Nebenwirkung ist das Zytokin-Freisetzungssyndrom, das sog. *cytokine release syndrome*, welches oft als CRS abgekürzt wird. Dabei handelt sich um eine Reaktion des Immunsystems, die sich mit Fieber, Schüttelfrost oder Blutdruckabfall äußern kann. Diese Symptome sind aber gut behandelbar. Als weitere Nebenwirkung können neurologische Nebenwirkungen auftreten, die sich mit Konzentrationsstörung oder anderen neurologischen Beschwerden äußern können. Auch diese Symptome bilden sich in aller Regel vollständig zurück. Außerdem geht eine Therapie mit CAR-T-Zellen häufig mit der verminderten Bildung von Blutzellen und damit mit einer verminderten Funktion des Immunsystems einher. Das bedeutet, dass ein erhöhtes Infektrisiko besteht.

Aus den oben beschriebenen Gründen ist nach der CAR-T-Zell-Therapie eine enge Überwachung notwendig. Aber, bereits in den ersten Wochen nehmen die CAR-T-Zellen ihre Funktion auf: sie vermehren sich, spüren Krebszellen auf und bekämpfen diese. Die Wirkung ist ein langfristig angelegter Schutzschild. Die weitere Nachbetreuung erfolgt in unserer spezialisierten Zelltherapie-Ambulanz.

ZUKÜNFTIGE ZIELE DER CAR-T-ZELL-FORSCHUNG

Bislang ist die CAR-T-Zelltherapie in Deutschland nur bei einigen Leukämien und Lymphomen zugelassen. Sie soll zum jetzigen Zeitpunkt auch nur bei Patient:innen eingesetzt werden, bei denen die herkömmlichen Chemotherapien nicht anschlagen. Wir forschen intensiv daran, diese Therapieform weiter zu verbessern. Durch die enge Vernetzung mit anderen exzellenten Forschungseinrichtungen wie dem Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) und dem Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) haben wir am Universitätsklinikum Heidelberg beste Voraussetzungen, um vielversprechende Forschungsansätze weiter voranzubringen. Unsere Ziele sind, die Lebensqualität der Patient:innen zu verbessern, das Anwendungsspektrum auf weitere Krebsarten auszuweiten, den Einsatz zu einem früheren Therapiezeitpunkt zu ermöglichen, Präzision und Wirksamkeit zu erhöhen, Risiken

zu minimieren und mit einer ambulanten Durchführung Kosten und Aufwand dieser Zelltherapie zu reduzieren.

ETHISCHE ÜBERLEGUNGEN

CAR-T-Zellen sind eine revolutionäre neue Therapieform, die vielen Menschen helfen kann. Für die Zukunft erwarten wir weitere Verbesserungen. Auch sind mein Team und ich gerade wiederum als Pioniere in Deutschland dabei, die Herstellung von genmodifizierten Stammzellen und T-Zellen in einem rein akademischen Umfeld unter GMP-Reinraum-Bedingungen umzusetzen. Dabei werden die Zellen mittels der sog. „Genschere“, (CRISPR/Cas9-System) verändert, so dass ein Genabschnitt herausgeschnitten wird. Spätestens hier müssen wir uns die Frage stellen, ob alles erlaubt und sinnvoll ist, was wir technisch bereits umsetzen könn(t)en!

„Wer eine Menschenseele rettet, rettet die ganze Welt!“ heißt es im Babylonischen Talmud im Traktat Sanhedrin 37a. Der „*Pikuach nefesch*“ (Seelen-Rettung), eine besondere Regelung in Talmud und Halacha, besagt, dass die unmittelbare Bedrohung und Not eines Menschen eine Berechtigung darstellt, (medizinische) Mittel zu verwenden, auch wenn dies gewöhnlich nicht oder nicht zeitnah erlaubt wäre (z.B. am Ruhetag/Schabbat). Die CAR-T-Zell-Therapie erzielt große Erfolge mit 40% Heilungschance für die Lymphom- und 25% für die Leukämie-Patient:innen. Schwer vorbehandelt, wie sie alle sind, wäre nach drei bis sechs Monaten niemand von ihnen mehr am Leben. Angesichts der wenigen und nur gering ausgeprägten Nebenwirkungen, fällt die Entscheidung für die CAR-T-Zell-Therapie leicht. Nur in Einzelfällen (1/10.000) traten durch genetische Punktmutationen Zweitlymphome oder -leukämien auf. Für die klinische Anwendung der CRISPR/Cas9-Technologie können wir die klinisch auftretenden Nebenwirkungen noch nicht genau abschätzen. Präklinisch sind wir aber in enger Abstimmung mit der Bundesoberbehörde Paul-Ehrlich-Institut (PEI) und dem Kollegen Prof. Toni Cathomen an der Universität Freiburg an der Optimierung des Ausschlusses von Wechselwirkungen an anderen Stellen des Genoms.

Der „*Schulchan Aruch*“ wurde im 16. Jh. von Josef Karo verfasst und im Folgenden von mehreren Rabbinergenerationen überarbeitet. Er stellt eine autoritative Zusammenfassung religiöser Vorschriften (sog. *Halachot*) des Judentums dar. Im Abschnitt „*Jore Dea*“ 336:1 heißt es: „Die Thora erlaubt es dem Arzt, Patienten zu behandeln. Noch mehr: Es stellt ein Gebot (*Mitzwah*) dar, jemandem das Leben zu retten. Wer

kein Leben rettet, sondern wer sich der Rettung versagt, ist wie jemand, der Blut vergießt!“ In dem Kommentar (*Midrasch*) zum 4. Kapitel des Buches Samuel/*Schmuel* wird folgende Geschichte erzählt: „Auf ihrem Weg heilten Rabbi Jischmael und Rabbi Akiva einen Kranken. Ein Begleiter fragte sie: ‚Wer hat die Krankheit verursacht?‘ ‚Der Ewige‘, war die Antwort. ‚Wie könnt Ihr bei etwas dazwischengehen, was Ihr nicht verursacht habt. Der Ewige gab ihm die Krankheit- warum solltet Ihr diesen Mann heilen?‘ Die Rabbinen fragten ihn nach seinem Beruf. ‚Ich habe einen Weinberg, ich bin Winzer und beschneide und pflege die Weinstöcke‘ antwortete er. ‚Wie kannst Du bei etwas dazwischengehen, das Du nicht geschaffen hast?‘ fragten die Rabbinen. Der Winzer antwortet: ‚Wenn ich nicht aktiv bin, dann wird der Weinberg von Unkraut zugewuchert werden!‘ ‚Dummkopf (*metumtam*)!‘ antworteten die Rabbinen. ‚Ein Baum kann nicht sein ohne Wasser und Nahrung, sonst stirbt er. Genauso ist es mit einem Kranken: Der Leib muss vom Arzt behandelt werden unter Verwendung der rechten Medizin!“

Schlussendlich noch ein neueres Zitat (2014) von Rabbi David Gollinkin vom *Schechter Institute of Jewish Studies*: „Es ist eine *Mitzwah*, Patienten zu heilen, aber wir dürfen nicht G-t spielen. Daher ist Gentherapie erlaubt und sollte unterstützt werden, aber die Verbesserung von menschlichen Fähigkeiten oder sogar Eugenische Gentechnik steht im absoluten Gegensatz zu jüdischer Ethik und Theologie.“

ZUSAMMENFASSUNG

Neuere gentechnologische Verfahren kommen immer mehr in die klinische Praxis. Die Erfolge mit den CAR-T-Zellen sind enorm: Sie bringen bis zu 40% Heilung in sonst aussichtslosen Fällen. Die Nebenwirkungen sind mit unseren eigen-hergestellten Produkten am geringsten. Allerdings muss die ethische Seite mitberücksichtigt werden. Ich bin daher dankbar für den guten und achtsamen Diskurs des Marsilius-Kollegs (MK) im zurückliegenden Jahr. In einem Workshop zum Thema „Blut ist ein ganz besonderer Saft“, den meine Projekt-Partnerin Birgit Klein und ich am 14.07.2023 im Hannah-Arendt-Saal der Hochschule für Jüdische Studien Heidelberg veranstaltet haben, konnten wir mit Kolleg:innen aus verschiedenen Disziplinen die Diskussion bereits auf eine breitere Basis stellen. In Absprache mit dem Direktorium und der Geschäftsführung des Kollegs soll im folgenden Jahr ein weiterer Workshop folgen. Dafür und für die hervorragende Gestaltung dieses MK-Studienjahres danke ich recht herzlich.