

Dr. med. Salim Oulghazi, Dr. med. Joachim Schwäble, Univ.-Prof. Dr. med. Torsten Tonn

# Die Leukapherese als immunologisches Ausgangsprodukt der CAR-T-Zelltherapie im Kontext zunehmender Indikationen und steigender Nachfrage

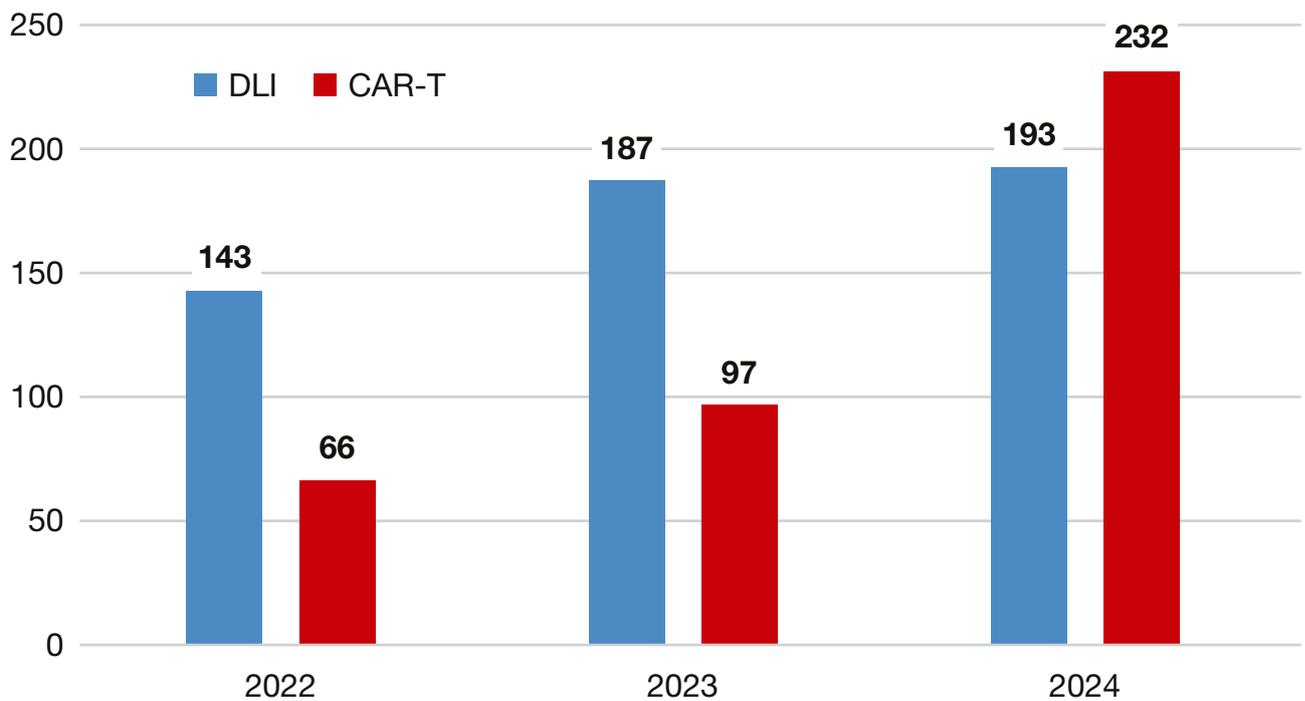
**ZUSAMMENFASSUNG** Die CAR-T-Zelltherapie wird zunehmend in unterschiedlichen Indikationsgebieten eingesetzt. Das Leukapherese material hat dabei nicht nur eine technische, sondern auch eine immunologische Relevanz für Wirksamkeit, Toxizität und Persistenz. Studien zeigen, dass Alter, Vortherapien und der Zeitpunkt der Zellgewinnung die Funktionalität der T-Zellen beeinflussen. Einzelzelltechnologien ermöglichen eine detaillierte Charakterisierung des Ausgangsmaterials. Klinisch etablierte Marker wie niedrige CD3<sup>+</sup>-Zellzahlen oder eine kürzliche Bendamustin-Exposition sind mit ungünstigeren Verläufen assoziiert. Die Apherese sollte daher auch unter diagnostischen Gesichtspunkten betrachtet werden. Akademische Zentren mit eigener CAR-T-Herstellung können hierbei strukturierte Beiträge leisten.

**SUMMARY** CAR-T cell therapy is being applied across an increasing range of indications. Leukapheresis material is relevant not only technically but also immunologically, influencing efficacy, toxicity, and persistence. Studies indicate that patient age, prior treatments, and collection timing affect T-cell function. Single-cell technologies allow detailed characterization of the starting material. Established clinical markers, such as low CD3<sup>+</sup> T-cell counts or recent bendamustine exposure, are associated with less favorable outcomes. Leukapheresis should therefore also be assessed diagnostically. Academic centers with in-house CAR-T manufacturing can contribute to structured implementation.

## Einleitung

CAR-T-Zelltherapien haben die Behandlungslandschaft von B-Zell-Neoplasien grundlegend verändert<sup>1</sup>. Seit der ersten Zulassung im Jahr 2018 für Patientinnen und Patienten mit akuter lymphoblastischer Leukämie (B-ALL) wurde das therapeutische Portfolio kontinuierlich erweitert. Inzwischen stehen zugelas-

ne CAR-T-Zellprodukte auch für diffuse großzellige B-Zell-Lymphome (DLBCL), Mantelzelllymphome (MCL), folliculäre Lymphome (FL) sowie das Multiple Myelom (MM) zur Verfügung<sup>2-6</sup>. Der Erfolg dieser individualisierten Therapieansätze hat zu einer deutlichen Ausweitung der Kapazitäten an Entnahmezentren geführt. In der klinischen Praxis stellt sich zunehmend nicht mehr die Frage, ob Patienten mit B-Zell-Neoplasien für eine



**Abbildung 1:** Anzahl durchgeführter Apherese für DLI- und CAR-T-Zelltherapien im DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen (2022–2024). Zwischen 2022 und 2024 stieg die Zahl der CAR-T-Apherese im DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen um rund 252 % – von 66 auf 232 Eingriffe. 2024 übertraf sie erstmals die Zahl der DLI-Apherese. Diese Entwicklung verdeutlicht den raschen Bedeutungsgewinn zellulärer Immuntherapien und die wachsende Rolle der Transfusionsmedizin in der onkologischen Versorgung. Mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. med. Hubert Schrezenmeier, Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik Ulm (IKT Ulm gGmbH).

CAR-T-Zelltherapie infrage kommen, sondern wie und unter welchen Voraussetzungen eine erfolgreiche Umsetzung möglich ist. Darüber hinaus zeigen erste Studien eine vielversprechende Wirksamkeit von CAR-T-Zelltherapien bei Autoimmunerkrankungen, was die Relevanz dieser Therapeutika weiter erhöht<sup>7-9</sup>. Auch im Bereich solider Tumorerkrankungen wird intensiv und mit großem Aufwand an der klinischen Entwicklung von CAR-T-Zellprodukten geforscht<sup>10-13</sup>. Obwohl die Herausforderungen in diesem Feld erheblich sind, erscheint ihre Überwindung langfristig durchaus erreichbar. Ziel dieses Beitrags ist es, aktuelle Entwicklungen einzuordnen, praxisrelevante Herausforderungen zu beleuchten und Perspektiven für die zukünftige Rolle der Transfusionsmedizin in der Zelltherapie aufzuzeigen.

### **Indikationserweiterung von CAR-T-Zelltherapien: Von hämatologischen Neoplasien über Autoimmunerkrankungen bis zu soliden Tumoren**

Chimäre Antigenrezeptoren (CAR) sind synthetisch konstruierte Membranproteine, die aus einem Antikörper-abgeleiteten Erkennungsbereich (scFv) an der Zelloberfläche und intrazellulär aus Signaldomänen des T-Zell-Rezeptors (CD3 $\zeta$ ) sowie einer oder mehrerer co-stimulatorischer Strukturen (z. B. CD28 oder 4-1BB) bestehen<sup>14</sup>.

Die zugrundeliegenden Gensequenzen werden mithilfe viraler Vektoren in patienteneigene T-Zellen eingebracht, wo sie stabil ins Genom integriert und anschließend *ex vivo* expandiert werden. Nach einer lymphodepletierenden Vortherapie erhalten Patienten die modifizierten Zellen in einer einmaligen Infusion. Nach Antigenkontakt proliferieren die CAR-T-Zellen *in vivo* weiter, sezernieren aktivierende Zytokine, entfalten zytotoxische Effekte und können bei günstiger Immunumgebung eine langlebige Gedächtnisantwort etablieren (**Abbildung 2**). Ein zentraler limitierender Faktor besteht in der Zielstruktur selbst: CAR-T-Zellen erkennen ausschließlich membranständige Antigene, idealerweise tumorspezifisch exprimiert. Da solche Antigene selten sind, kommt es häufig zu einer sogenannten on-target/off-tumor-Reaktivität – also zur

Elimination auch gesunder, Antigen-tragender Zellen. Am Beispiel CD19 zeigt sich jedoch, dass dies klinisch tolerabel sein kann: Die persistente B-Zell-Aplasie ist therapeutisch beherrschbar und in vielen Fällen ein akzeptabler Preis für eine effektive Remission. Das Repertoire adressierbarer Zielstrukturen ist bislang dennoch eingeschränkt. Hinzu kommt die Problematik adaptiver Resistenzmechanismen: Sowohl genetische als auch epigenetische Veränderungen können zur Antigenmodulation oder gar zum vollständigen Verlust der Zielstruktur führen – ein Phänomen, das auch andere molekular zielgerichtete Therapien in der Onkologie limitiert<sup>16</sup>. Neben tumorbiologischen Faktoren spielt zudem die Qualität des patientenspezifischen Ausgangsmaterials eine entscheidende Rolle für den therapeutischen Erfolg – mit der Folge, dass für einen variablen Anteil der Patient\*innen bereits herstellungsseitig suboptimale CAR-T-Zellprodukte entstehen.

Seit der ersten Zulassung im Jahr 2018 hat sich die Zahl der verfügbaren CAR-T-Zellprodukte in Deutschland auf sechs erhöht – Diese Ausweitung geht einher mit einer

stetig wachsenden Evidenzbasis, die sowohl die Effektivität als auch das Potenzial zur früheren Anwendung im Krankheitsverlauf belegt (**Tabelle 1**).

Pionierstudien wie ZUMA-1 (Axicabtagene ciloleucel, Yescarta<sup>®</sup>) und JULIET (Tisagenlecleucel, Kymriah<sup>®</sup>) belegten bei Patient:innen mit refraktärem oder rezidiertem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) eindrucksvolle Ansprechraten<sup>2,3</sup>. In ZUMA-1 wurde eine Gesamtansprechraten (ORR) von 82 % und eine komplette Remission (CR) von 54 % erreicht, während JULIET eine ORR von 52 % und eine CR-Rate von 40 % dokumentierte. Beide Studien führten zur Zulassung der Produkte in der Drittlinie durch die EMA. Nachfolgestudien wie ZUMA-7 (Yescarta<sup>®</sup>) und TRANSFORM (Breyanzi<sup>®</sup>) konnten darüber hinaus zeigen, dass CAR-T-Zelltherapien auch in der Zweitlinie einer Standardbehandlung mit Salvage-Chemotherapie gefolgt von autologer Stammzelltransplantation (ASCT) klinisch überlegen sind<sup>4,17</sup>. In der TRANSFORM-Studie betrug das mediane ereignisfreie Überleben (EFS) unter Breyanzi<sup>®</sup> 10,1 Monate gegenüber 2,3 Mona-

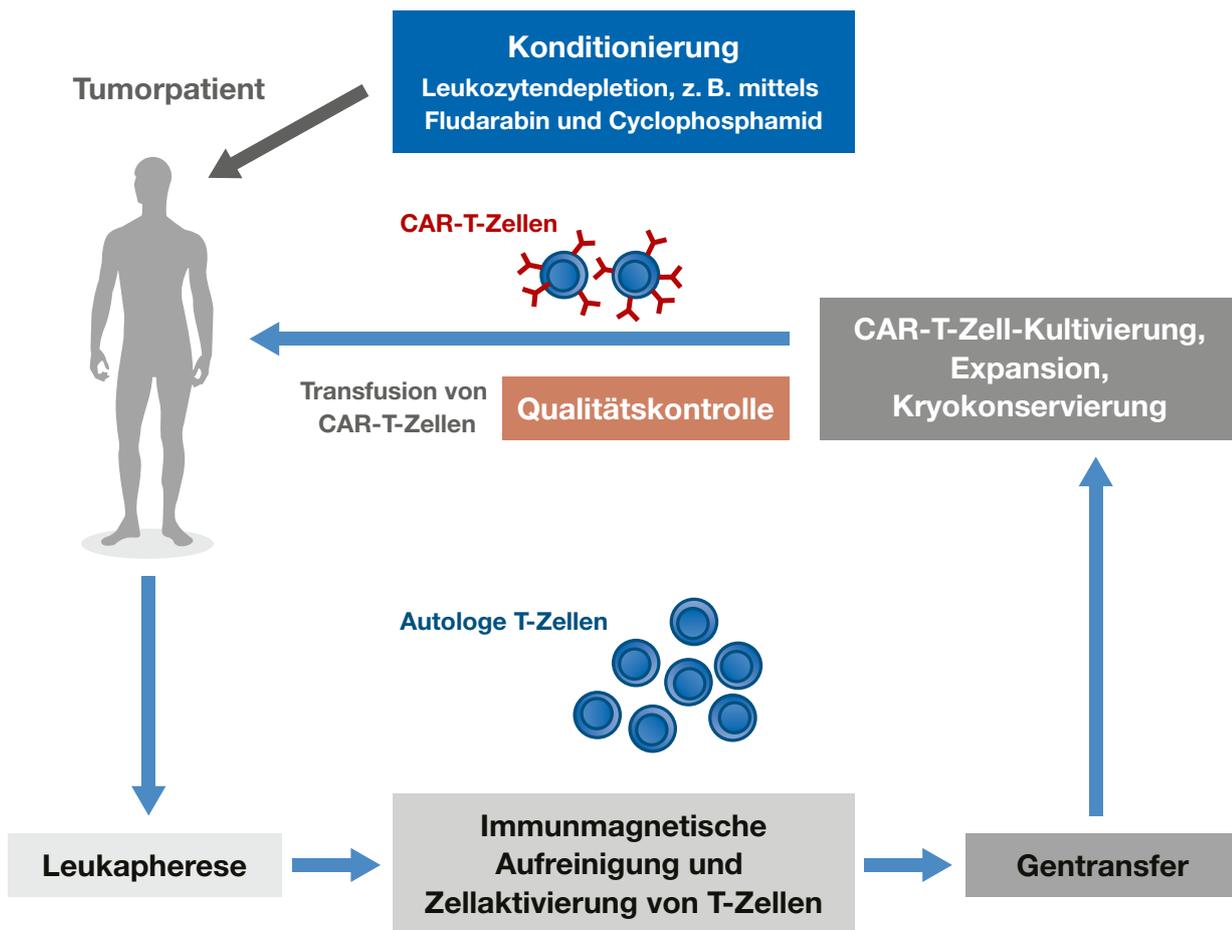


Abbildung 2: Herstellung und Therapie mit CAR-T-Zellen<sup>15</sup>

STUDIE	ZUMA-1	JULIET	TRANSFORM	ZUMA-2
Name	Yescarta®	Kymriah®	Breyanzi®	Tecartus®
Hersteller	Kite	Novartis	BMS	Kite
Indikation	Adulte Patienten mit r/r DLBCL- und PMBCL	Adulte Patienten mit r/r DLBCL	Adulte Patienten ≤ 75 Jahren mit primär r/r LBCL	Adulte Patienten mit r/r MCL und BTKi
Patientenanzahl	101	93	92	68
Wirksamkeitsstudie	Neelapu et al., 2017	Schuster et al., 2018	Kamdar et al., 2022	Wang et al., 2020
Best ORR (CR)	82 % (54 %)	52 % (40 %)	87 % (74 %)	93 % (67 %)
12-mon. PFS	42 %	66 %	63 %	61 %
12-mon. OS	59 %	49 %	83 %	83 %

**Tabelle 1:** Klinische Zulassungsstudien zu CAR-T-Zellen bei B-Zell-Neoplasien

*PFS = progressionsfreies Überleben, OS = Gesamtüberleben, ORR = Ansprechrate, CR = komplette Remission, DLBCL, PMBCL, NHL, MCL = Subtypen.*

ten im Kontrollarm (Hazard Ratio 0,35;  $p < 0,0001$ ). Auch die Rate kompletter Remissionen fiel signifikant höher aus (66 % vs. 39 %). Ergänzend untersuchte die PILOT-Studie die Anwendung von Breyanzi® bei Patienten mit r/r DLBCL, die aufgrund von Alter oder Komorbiditäten nicht für eine Hochdosis-Chemotherapie geeignet waren. In dieser schwer behandelbaren Population lag die ORR bei 80 %, mit einer CR-Rate von 54 %. Für das multiple Myelom wurde mit der KarMMa-Studie erstmals eine CAR-T-Zelltherapie auf BCMA-Basis untersucht: Idecabtagen vicleucel (Abecma®) zeigte eine ORR von 73 % bei Patienten mit stark vorbehandeltem Myelom (median fünf Vortherapien), davon 33 % komplette Remissionen, die allerdings alle transient waren mit einem mittleren progressionsfreien Überleben von weniger als einem Jahr<sup>5</sup>. In der CARTITUDE-Studie wurde ciltacabtagene autoleucel (Carvykti®) geprüft – ein Produkt mit dualer BCMA-Bindung. Diese Studie erreichte bei im Grunde ähnlichen Ein- und Ausschlusskriterien sogar eine ORR von 98 %, mit 82 % vollständigen Remissionen<sup>6</sup>. Unter Carvykti® werden zum Teil sehr langjährige Remissionen beobachtet, die angesichts des oft höheren Lebensalters der Patienten mit Multiplem Myelom durchaus als kurativ bezeichnet werden dürfen<sup>18</sup>. Im Gegensatz dazu zeigt sich bei der chronisch lymphatischen Leukämie (CLL) unter CD19-gerichteten CAR-T-Zellen trotz innovativer Ansätze wie in der TRANSCEND-CLL-004-Studie bislang nur eine moderate

Ansprechrate, was auf krankheitsspezifische T-Zell-Dysfunktion und ein immunsuppressives Mikromilieu zurückgeführt wird<sup>19</sup>. Derzeit ist keine CAR-T-Zelltherapie für andere hämatologische Neoplasien wie NK- oder T-Zell-Lymphome sowie myeloische Erkrankungen zugelassen. Bei myeloischen Neoplasien wie der akuten myeloischen Leukämie (AML) oder dem myelodysplastischen Syndrom (MDS) fehlt bislang ein geeignetes Zielantigen, das eine ausreichende therapeutische Wirksamkeit bei gleichzeitig niedriger Off-Target-Toxizität gewährleistet. Für NK- und T-Zell-Lymphome sowie die T-ALL wurden zwar potenziell selektive Zielantigene wie CD5 oder CD7 identifiziert, klinische Studien zur Sicherheit und Wirksamkeit entsprechender CAR-T-Zellprodukte befinden sich jedoch noch in der Durchführung<sup>20</sup>.

Jüngste klinische Studien zeigen, dass CD19-direktionierte CAR-T-Zellen auch bei therapierefraktären Autoimmunerkrankungen eine vielversprechende Wirkung entfalten können. Besonders hervorzuheben ist die Arbeit von Mackensen et al., die 2023 in einer Fallserie fünf Patienten mit refraktärem systemischem Lupus erythematoses (SLE) behandelten<sup>9</sup>. Alle zeigten eine vollständige und anhaltende Remission nach Infusion von CD19-CAR-T-Zellen, ohne dass eine weitere Immunsuppression erforderlich war. Der Therapieeffekt beruhte mutmaßlich auf einer tiefgreifenden, mehrere Monate andauernden

KarMMa	CARTITUDE
Abecma®	Carvykti®
BMS	Janssen
Adulte Patienten mit triple-class exponierten multiplen Myelom	Adulte Patienten mit Lenalidomid-refraktären multiplen Myelom
128	176
Munshi et al., 2021	San-Miguel et al., 2023
73 % (33 %)	85 % (73 %)
55 %	76 %
78 %	84 %

Depletion von B-Zellen einschließlich der pathogenetisch relevanten autoreaktiven B-Zellen mit nachfolgendem immunologischen, auch humoralen, Reset. Ergänzend berichteten Muller et al. über den Einsatz von CD19-CAR-T-Zellen bei Patienten mit refraktärer idiopathischer inflammatorischer Myopathie<sup>8</sup>. Auch hier kam es zu einem vollständigen Rückgang der entzündlichen Aktivität und zur Normalisierung der Creatinkinasewerte, begleitet von einem Rückgang autoantikörperproduzierender B-Zellen. In einer weiteren, vielbeachteten Arbeit demonstrierten Fischbach et al. die Wirksamkeit von CD19-CAR-T-Zellen bei Multipler Sklerose (MS), wobei sowohl klinische als auch bildgebende Stabilisierung erzielt werden konnte<sup>7</sup>. Parallel dazu werden bispezifische T-Zell-Engager (BiTEs) als immunmodulatorische Option untersucht. Diese binden gleichzeitig CD3 auf T-Zellen und CD19 auf B-Zellen, wodurch eine gezielte Elimination autoreaktiver B-Zellen ermöglicht wird. Klinische Pilotdaten zeigen eine rasche Wirkung, allerdings mit kürzerer Persistenz als bei CAR-T-Zellen<sup>21</sup>. Diese Studien unterstreichen, dass CD19 nicht nur ein onkologisches Zielantigen für CAR-T-Zellen ist, sondern auch als therapeutische Achse in der zellulären Immuntherapie von Autoimmunerkrankungen zunehmend relevant werden könnte. Dies eröffnet neue Perspektiven für eine breitere Anwendung von Zelltherapien und stellt sowohl die klinische Immunologie als auch die Transfusionsmedizin vor neue Aufgaben – insbeson-

dere bei der patientenspezifischen Planung, Apherese und Nachsorge.

Während die CAR-T-Zelltherapie im Bereich B-Zell-Neoplasien inzwischen klinisch etabliert ist, bleibt ihr Nutzen bei soliden Tumoren bislang begrenzt. Der therapeutische Transfer gestaltet sich herausfordernd: Immunologische Barrieren wie die eingeschränkte Infiltration von T-Zellen in solide Tumorverbände, eine hohe Antigenheterogenität sowie ein immunsuppressives Mikromilieu limitieren bislang die Wirksamkeit. Dennoch lässt sich ein stetiger Erkenntnisfortschritt verzeichnen und erste klinische Studien deuten auf ein potenzielles Wirkspektrum auch jenseits hämatologischer Entitäten hin. Derzeit sind über 2.000 klinische Studien mit CAR-T-Zellen weltweit auf clinicaltrials.gov registriert, davon etwa 170 für solide Tumoren. Besonders im Fokus stehen Zielantigene wie EGFRvIII beim Glioblastom, GD2 beim Neuroblastom sowie Mesothelin bei verschiedenen epithelialen Karzinomen. In einzelnen Studien konnten objektive Remissionen erzielt werden: So zeigte eine Phase-I/II-Studie bei Kindern mit rezidiviertem Neuroblastom unter Behandlung mit GD2-spezifischen CAR-T-Zellen in neun von 27 Fällen eine komplette Remission<sup>11</sup>. Ähnlich vielversprechend waren die Ergebnisse einer Phase-I/II-Studie bei HER2-positiven Sarkomen. Hier konnte bei sieben von 13 Patienten ein klinisches Ansprechen beobachtet werden<sup>10</sup>. Besonders eindrucksvoll ist der Bericht über einen Patienten mit diffus metastasiertem Glioblastom, bei dem eine wiederholte intrathekale Gabe von IL13Rα2-spezifischen CAR-T-Zellen zu einer kompletten Remission führte<sup>12</sup>. Ein gemeinsamer Nenner dieser frühen Erfolge ist die Wahl alternativer Applikationswege. Die regionale, zumeist intratumorale oder intraventrikuläre Verabreichung erlaubt eine gezielte Anreicherung der Effektorzellen im Tumorareal und umgeht damit in Teilen die Homing-Problematik systemisch applizierter T-Zellen. Parallel dazu werden zunehmend CAR-Konstrukte der nächsten Generation entwickelt. Diese sogenannten „armored CARs“ sind genetisch erweitert und ermöglichen etwa die lokale Sekretion immunstimulatorischer Zytokine (z. B. IL-12 oder IL-18) oder die Koexpression von Checkpoint-Inhibitoren. Ziel ist die funktionelle Überwindung der suppressiven Tumorumgebung durch autarke Modulation direkt am Wirkort. Darüber hinaus fördern Hochdurchsatzverfahren wie Einzelzell-RNA-Sequenzierung und Neoantigenprofiling die Identifikation tumorspezifischer Zielstrukturen. Beispielsweise konnten so bei Nierenzellkarzinomen neoantigene Zielmoleküle identifiziert werden, welche nun in präklinischen Modellen zur Entwicklung neuartiger Konstrukte verwendet werden<sup>13</sup>. Diese „Neoantigen-gerichteten“ CARs versprechen eine tatsächlich tumorspe-

zifische Selektivität bei inhärent reduziertem Risiko für Off-Tumor-Toxizität. Obwohl eine breite klinische Anwendbarkeit noch aussteht, mehren sich die Hinweise, dass erste Zulassungsstudien insbesondere bei Tumoren mit stabiler Antigenexpression und klarer anatomischer Begrenzung realistisch sind.

## Qualitätsanforderungen und Standardisierung der Apherese in der CAR-T-Zelltherapie

Die unstimulierte Leukapherese stellt einen essenziellen Baustein der CAR-T-Zelltherapie dar und markiert den Übergang vom klinischen Management zur biotechnologischen Zellproduktion. Die Qualität dieses Prozessschritts beeinflusst maßgeblich sowohl die Herstellbarkeit als auch potenziell die therapeutische Wirksamkeit. Transfusionsmedizinische Einrichtungen übernehmen hierbei nicht nur die technische Durchführung der Zellgewinnung, sondern fungieren zugleich als zentrale Schnittstelle zwischen behandelnder Klinik, pharma-

zeutischem Hersteller und regulatorischen Instanzen. Im Kontext zunehmender Produktkomplexität, wachsender Herstellervorgaben sowie steigender Therapienachfrage und Studienaktivität gewinnt eine strukturierte Standardisierung der Aphereseprozesse zunehmend an Bedeutung (**Abbildung 3**).

Die strukturellen Anforderungen an Einrichtungen zur Zellgewinnung sind in der aktuellen Richtlinie Hämotherapie sowie in den internationalen Empfehlungen von EBMT und JACIE klar definiert<sup>22,23</sup>. Erforderlich sind ein umfassendes Qualitätsmanagementsystem (QMS), validierte Standardarbeitsanweisungen (SOPs), dokumentierte Auditierungsverfahren, qualifiziertes und regelmäßig geschultes Fachpersonal sowie etablierte Systeme zur vollständigen Rückverfolgbarkeit. Die ärztliche Überwachung des gesamten Apheresevorgangs ist verpflichtend; sämtliche durchgeführten Maßnahmen – einschließlich Antikoagulation, Flüssigkeitsgabe oder Komplikationsmanagement – sind vollständig zu dokumentieren. Das Management potenzieller Komplikationen, insbesondere durch strukturierte Überwachung während der Zellge-



**Abbildung 3:** Standorte der Apherese-Zentren der DRK-Blutspendedienste in Deutschland. Mit freundlicher Genehmigung von Priv.-Doz. Dr. med. Dr. phil. Lambros Kordelas, Ärztlicher Geschäftsführer DRK-Blutspendedienst West gGmbH.

winnung, ist ein zentraler Bestandteil der Prozessqualität. Ergänzend wird – insbesondere im Rahmen klinischer Studien oder herstellerspezifischer Vorgaben – die Implementierung qualitätsgesicherter Nachsorgeprotokolle empfohlen. Eine reibungslose Schnittstellenkommunikation zwischen Klinik, Aphereseteam und Hersteller ist essenziell, um zeitkritische Abläufe zu koordinieren und Prozessunterbrechungen zu vermeiden.

Die Entscheidung zur CAR-T-Zell-Apherese erfolgt interdisziplinär, idealerweise im Rahmen eines Tumorboards oder CAR-T-Boards, und berücksichtigt neben hämatologischen und immunologischen Gesichtspunkten auch infektiologische Risiken, Vorbehandlungen sowie logistische Rahmenbedingungen der Therapieplanung. Relative Kontraindikationen umfassen unter anderem einen ECOG-Performance-Status >2, eine aktive systemische Immunsuppression, manifeste Autoimmunerkrankungen oder akute Infektionen. Vor Durchführung der Zellgewinnung sind eine ärztliche Aufklärung sowie die schriftliche Einwilligung der Patientin bzw. des Patienten zwingend erforderlich.

Vor der Apherese sind spezifische medizinische Voraussetzungen zu prüfen, wobei diese als Empfehlung betrachtet werden und in Einzelfällen nicht zu umgehen sind. Dazu zählen neben den bereits erwähnten relativen Kontraindikationen, ein stabiler Allgemeinzustand, geeignete periphere Venenverhältnisse oder ein rechtzeitig geplanter zentralvenöser Zugang sowie ein peripheres Blutbild mit ANC  $>1 \times 10^9/l$ , ALC  $>0,2 \times 10^9/l$  und Thrombozyten  $>30 \times 10^9/l$ . Ein aktiver Kortikosteroidgebrauch gilt ebenso wie eine akute Infektion als vermeidbar und relative Kontraindikation. Zudem ist ein aktuelles Infektionsscreening gemäß Hämotherapie-Richtlinie durchzuführen und zu dokumentieren, einschließlich HIV, HBV, HCV, HEV, HTLV I/II, Treponema pallidum sowie – produktspezifisch – auch CMV, EBV und WNV. Hierbei ist zu beachten, dass trotz der signifikant erhöhten Inzidenz an einem B-Zell-Lymphom zu erkranken, Menschen mit HIV derzeit von der CAR-T-Zell-Therapie ausgeschlossen sind.

Die Zellgewinnung erfolgt mittels Leukapherese im steady state unter Verwendung konventioneller, validierter Zellseparatoren wie etwa dem Spectra Optia (Terumo BCT, Lakewood, CO) oder dem Amicus (Fresenius, Bad Homburg, Deutschland). Die verarbeiteten Blutmengen betragen produktspezifisch etwa 7 bis 15 Liter, wobei individuelle Anpassungen unter Berücksichtigung der T-Zell-Konzentration erforderlich sind. Die Zielzellzahlen und weitere prozessrelevante Parameter unterscheiden sich je nach

Hersteller und Produkt: Für Kymriah® und Carvykti® ist eine Mindestanzahl von  $\geq 1 \times 10^9$  CD3<sup>+</sup>-T-Zellen erforderlich, im Falle von Kymriah® ergänzt durch die Gabe von 100–200 ml autologem Plasma. Für Yescarta® und Tecartus® liegt der Zielwert bei  $5–10 \times 10^9$  mononukleären Zellen, während Breyanzi® definierte Durchlaufvolumina von 7 bzw. 12 Litern vorsieht. Für diese drei Präparate werden keine Ziel-T-Zell-Dosen angegeben – was sich in der Praxis als wenig hilfreich erweist. Im Interesse der Patienten erscheint es empfehlenswert, die Mindestdosen für Kymriah® und Carvykti® grundsätzlich nicht zu unterschreiten. Die Anforderungen der kommerziellen und experimentellen Hersteller sind bedauerlicherweise nicht nur in Bezug auf die T-Zell-Dosis, sondern auch hinsichtlich der geforderten Qualitätskontrollen uneinheitlich: Vereinzelte Hersteller verlangen Viabilitätsmessungen oder durchflusszytometrische Bestimmungen des T-Zell-Anteils. Wir empfehlen jedoch eine standardisierte durchflusszytometrische Bestimmung von CD3-, CD4- und CD8-Expression. In Ermangelung einheitlicher Spezifikationen richtet sich die Produktqualität daher primär nach dem tagesaktuellen jeweiligen Patientenmaterial. Zu den minimal zu dokumentierenden – in Deutschland gemäß GDocP – Aphereseparametern gehören neben eindeutiger Spenderidentität (i.d.R. über Vor- und Nachnamen und Geburtsdatum) unter anderem Start- und Endzeitpunkt, Vitalparameter im Verlauf, eventuelle Unterbrechungen, Angaben zur Gerätekonfiguration inklusive Separator-Modell, Kalibrierstatus, verwendeter Reagenzien sowie das Produktvolumen. Die unmittelbare produktbezogene Qualitätskontrolle umfasst die Zellzählung, Viabilitätsbestimmung, Volumenmessung und eine Sterilkultur.

Abweichungen vom Standardprotokoll sollten dokumentiert werden, ebenso wie die ärztliche Freigabeentscheidung. Rückstellproben sind gemäß Richtlinie Hämotherapie bei jeder Spende anzulegen, eindeutig zuzuordnen und unter validierten Bedingungen aufzubewahren. Für jede Zellspende sollte zudem eine chargenspezifische Rückverfolgbarkeit sichergestellt werden – einschließlich der Transport- und Verpackungskette. Interne und externe Qualitätskontrollen, etwa im Rahmen von Ringversuchen, gelten als obligatorischer Bestandteil der Qualitätssicherung. Im deutschen Regelwerk sieht die Richtlinie Hämotherapie vor, dass im Rahmen der GMP-konformen Prozessdokumentation eine sachkundige Person gemäß § 14 AMG die Einhaltung aller regulatorisch relevanten Anforderungen bestätigt. Die Vorgaben der Richtlinie Hämotherapie bezieht sich auf den nationalen Geltungsbereich; international bestehen hiervon abweichende Regelungen.

Nach Abschluss der Apherese ist zeitnah eine Rückmeldung an den Hersteller zu übermitteln, inklusive Entnahmedatum, Separator-Typ, Infektionsscreening und produktspezifischer Angaben. Hierzu nutzen die Hersteller eigene Online-Portale, über die die Entnahmезentren standardisierte Informationen einpflegen. Die Transportbedingungen richten sich nach produktspezifischen Vorgaben: Während Kymriah® kryokonserviert innerhalb von 24 Stunden in einem Flüssigstickstofftank versendet wird, erfolgen die Transporte von Yescarta®, Tecartus®, Breynanzi® und Carvykti® gekühlt bei 2–8 °C am Entnahmetag. In allen Fällen kommen validierte Verpackungssysteme mit kontinuierlicher Temperaturüberwachung zum Einsatz. Die lückenlose Dokumentation von Übergabe- und

Empfangsprotokollen ist verpflichtend und Bestandteil des Qualitätsmanagements.

Während die erhobenen Parameter primär der Herstellungssicherheit dienen, birgt die systematische Erfassung zusätzlicher Zell- und Patientenmerkmale das Potenzial, prädiktive Marker für den Therapieerfolg zu identifizieren. Langfristig könnten solche Marker zur Risikostratifizierung und Entscheidungsfindung beitragen – insbesondere bei Patienten mit intensiver Vortherapie und erhöhtem Risiko für Herstellungsversagen, wie es etwa beim Multiplen Myelom häufig beobachtet wird<sup>24</sup>.

<b>STUDIE</b>	<b>Hämatologische Vorerkrankungen</b>	<b>Klinische Studie</b>	<b>CAR-T-Zellpräparat</b>	<b>Untersuchte Patienten</b>
Wilson et al., 2022	r/r B-ALL	NCT03573700	SJCAR19 (anti-CD19-TCRζ-41BB)	16
Wang et al., 2023	r/r DLBCL	NCT03097770	TanCAR7 (anti-CD19/CD20-TCRζ-41BB)	58
Bai et al., 2022	r/r B-ALL	NCT01626495	Kymriah (anti-CD19;TCRζ:41BB)	12
Bai et al., 2024	r/r B-ALL	NCT01626495	Kymriah (anti-CD19;TCRζ:41BB)	82
Chen et al., 2021	r/r B-ALL	NCT01626495	Kymriah (anti-CD19;TCRζ:41BB)	71
Rade et al., 2024	r/r MM	n/a	Abecma, Carvykti (anti-BCMA;TCRζ:41BB)	10
Haradhvala et al., 2022	r/r B-ALL	n/a	Kymriah (anti-CD19;TCRζ:41BB), Yescarta (anti-CD19-CD28-CD3ζ)	32

**Tabelle 2:** Einzelzellanalysen autologer CAR-T-Zelltherapien bei hämatologischen Neoplasien: Übersicht aktueller Studien

## Die prognostische Bedeutung der Qualität des Aphereseprodukts: Einflussfaktoren und Immunprofile

Mit den Erfahrungen der vergangenen Jahre zeichnet sich zunehmend die Erkenntnis ab, dass nicht allein die tumorbiologische Ausgangslage oder das Design des CAR-Produkts über den Therapieerfolg entscheidet, sondern maßgeblich auch die Qualität des Aphereseprodukts. Diese wird in hohem Maße durch vorangegangene Therapien und den Zeitpunkt der Zellgewinnung beeinflusst. Besonders eindrücklich belegt ist der negative Einfluss einer Vortherapie mit Bendamustin: In einer multizentrischen Kohorte von Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem

DLBCL zeigte sich, dass eine Exposition gegenüber Bendamustin innerhalb von neun Monaten vor der Apherese mit signifikant schlechteren klinischen Ergebnissen der CAR-T-Zell-Therapie einhergeht<sup>25</sup>. Die Ansprechrate war deutlich reduziert (53 % vs. 72 %), ebenso das progressionsfreie Überleben (3,1 vs. 6,2 Monate) sowie die Expansion der CAR-T-Zellen. Dabei erwies sich nicht nur die kumulierte Dosis, sondern vor allem der enge zeitliche Abstand zur Zellgewinnung als prognostisch ungünstig.

Auch die Gesamtzahl vorheriger Therapielinien stellt einen unabhängigen Risikofaktor dar<sup>26</sup>. Mit zunehmender Therapielast sinkt die Frequenz naiver und zentraler Gedächtnis-T-Zellen, während dysfunktionale Effektor-

Untersuchte Proben	Methode	Beobachtungen
Infusionsprodukt sowie Blutproben nach Infusion	Einzelzell-Genexpressionsanalyse mit T-Zell-Rezeptor-Sequenzierung	Cytotoxische CAR-T-Zellen mit TIGIT+, CD62Llo, CD27- Expression assoziieren mit Therapieansprechen
Infusionsprodukt sowie Blutproben vor Leukapherese	Bulk- und Einzelzell-RNA-Sequenzierung, gepaarter T-Zell-Rezeptoranalyse	Verlust der CCR7-Expression in CD8+ -naiven T-Zellen assoziiert mit Therapieversagen
Infusionsprodukt	Einzelzell-RNA-Sequenzierung mit Oberflächenprotein-Profilierung (CITE-Seq)	Starke Typ-2-Funktionalität in CAR-T-Zellprodukten assoziieren mit Therapieansprechen
Infusionsprodukt	Einzelzell-RNA-Sequenzierung mit Oberflächenprotein-Profilierung (CITE-Seq)	Starke Typ-2-Funktionalität in CAR-T-Zellprodukten assoziieren mit langanhaltenden Remissionen
Leukapherese	Einzelzelltranskriptomik und chromatinzugänglichkeitsanalyse (CITE- und ATAC-Seq)	Chronische Interferon-Signatur (IRF7-Hochregulation) assoziiert mit einer reduzierten Persistenz und Therapieversagen.
Infusionsprodukt sowie Blutproben nach Infusion	Einzelzell-RNA-Sequenzierung mit Oberflächenprotein-Profilierung (CITE-Seq)	Ein immunsuppressives Mikromilieu auf (Monozyten mit CD39-Expression) assoziiert mit Therapieversagen
Infusionsprodukt sowie Blutproben nach Infusion	Einzelzell-RNA-Sequenzierung (scRNA-Seq)	Erhöhter Anteil an CAR-T-Zellen mit Treg-Phänotyp assoziieren mit Therapieversagen von Yescarta®.

zellen überwiegen<sup>27,28</sup>. Zusätzlich ist auch das Alter der Patienten mit altersassoziierten Veränderungen der T-Zell-Biologie verknüpft, was die Qualität des Aphereseprodukts und damit potenziell die Wirksamkeit der CAR-T-Zelltherapie beeinflussen kann<sup>29</sup>. Des Weiteren ist die Diagnose des Multiplen Myeloms mit einer reduzierten Proliferationskapazität und Effektorfunktion von T-Zellen assoziiert<sup>30</sup>. Im Falle der AML, auch wenn hier CAR-T-Zellen nur innerhalb von Studien verfügbar sind, zeigen sich bereits zum Diagnosezeitpunkt das Vorliegen funktionell geschwächter T-Zellen und eine Häufung regulatorischer T-Zellen<sup>31,32</sup>. Dies hat negative Konsequenzen für Persistenz und Effektivität resultierender CAR-T-Produkte. Darüber hinaus wurde gezeigt, dass Patienten, die vor Infusion eine Bridging-Therapie benötigen, signifikant schlechtere Remissionsraten und kürzere Überlebenszeiten aufweisen<sup>33</sup>. Ursächlich hierfür sind sowohl die erhöhte Krankheitsaktivität als auch die zusätzliche T-Zell-Belastung durch zytotoxische Substanzen.

Interessanterweise besitzen entsprechend einfache, klinisch verfügbare Marker prognostische Aussagekraft. So ist ein niedriger CD3<sup>+</sup>-T-Zellwert im peripheren Blut vor Apherese signifikant mit schlechterem Ansprechen, reduziertem progressionsfreiem Überleben und limitierter Expansion der CAR-T-Zellen assoziiert<sup>34</sup>. Solche Parameter könnten künftig die Auswahl des optimalen Apheresezeitpunkts und die Einschätzung des Herstellungsrisikos erleichtern.

Neben klinischen und zellulären Prädiktoren liefern zunehmend auch hochdimensionale Einzelzelltechnologien wie scRNA-seq, CITE-seq und ATAC-Seq wertvolle Einblicke in die molekularen Eigenschaften von CAR-T-Zellen, aber auch von T-Zellen im Allgemeinen oder von T-Zellen als Ausgangsmaterial für CAR-T-Zellprodukte. Diese Analysen wurden in verschiedenen Studien sowohl am unbehandelten Apheresematerial, an fertigen CAR-T-Produkten als auch an postinfusionellen Zellpopulationen, die im Patientenblut wiedergefunden werden konnten, durchgeführt. Eine wiederkehrende Beobachtung über mehrere Studien hinweg ist, dass bestimmte immunologische Signaturen – insbesondere eine hohe Expression von Inhibitions- und Erschöpfungsmarkern

wie LAG-3, PD-1, TIGIT und IFN $\gamma$  – mit einem unzureichenden Ansprechen sowie einer erhöhten Rückfallwahrscheinlichkeit assoziiert sind.

Chen et al. analysierten das Apheresematerial von 71 Patienten mit r/r B-ALL, für die Daten zum Therapieansprechen verfügbar waren, mittels CITE- und ATAC-seq<sup>35</sup>. Die Studie identifizierte bei Non-Respondern eine Vorprägung durch chronische IFN $\gamma$ -Signaturen, dominiert durch IRF7. TCF7 Transkriptionsprogramme hingegen waren assoziiert mit einer verbesserten Effektor- und Persistenzfunktion der späteren CAR-T-Zellen.

Wilson et al. untersuchten im Rahmen der SJCAR19-Studie CAR-T-Zellen aus dem Infusionsprodukt sowie aus postinfusionellen Proben von 16 Patienten und verfolgten deren klonale Dynamik mittels scRNA- und TCR-Sequenzierung<sup>36</sup>. Eine hochproliferative Subpopulation mit TIGIT<sup>+</sup>, CD62Llow, CD27<sup>-</sup> Phänotyp erwies sich als funktionell zytotoxisch – und zeigte bei Respondern eine reduzierte Expression

von TOX im Verlauf, was auf eine verzögerte Erschöpfung hindeutet. Funktionelle Validierungsexperimente bestätigten diesen Zusammenhang. Somit erlaubt die Kombination aus Transkriptom und TCR-Klonverfolgung eine präzise Vorhersage, welche Teilpopulationen langfristig zur Effektorzellfraktion beitragen.

Wang et al. analysierten T-Zellen aus dem Ausgangsmaterial von 58 DLBCL-Patienten vor CAR-T-Herstellung sowie nach Transduktion mit TanCAR7<sup>37</sup>. Die Studie zeigte, dass ein früher Verlust der CCR7-Expression auf CD8<sup>+</sup> naiven T-Zellen mit Non-Response assoziiert war. Responder wiesen vermehrt CCR7<sup>+</sup> LEF1<sup>+</sup> CD8<sup>+</sup> T-Zellen mit einem TSCM-ähnlichen Phänotyp auf, die die Expansion nach Infusion dominierten.

Zwei umfassende Einzelzellanalysen von Bai et al. lieferten ergänzende Erkenntnisse zum Einfluss differenzierter Gedächtnissubtypen<sup>38,39</sup>. Beide Studien untersuchten CAR-T-Zellen bei r/r B-ALL im Infusionsprodukt mittels CITE-seq. Responder zeigten eine deutliche Anreicherung fröhendifferenzierter CD8<sup>+</sup> CCR7<sup>+</sup> LEF1<sup>+</sup>-Gedächtniszellen mit klonaler Expansion postinfusionell. Non-Responder hingegen wiesen häufiger funktionell eingeschränkte



### *Interessanterweise besitzen entsprechend einfache, klinisch verfügbare Marker prognostische Aussagekraft.*

CD4<sup>+</sup> Typ-2-T-Zellen auf – charakterisiert durch reduzierte IFN $\gamma$ - und TNF $\alpha$ -Produktion sowie gesteigerte IL-4-Sekretion. *In vivo*-Modelle stützen die Hypothese, dass eine TH2-Dominanz der Effektorzellantwort mit verminderter antileukämischer Aktivität einhergeht.

Haradhvala et al. führten eine vergleichende Einzelzelltranskriptomanalyse von CAR-T-Zellen aus Infusionsprodukten sowie postinfusionellen Proben bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (r/r LBCL) durch<sup>40</sup>. Untersucht wurden zwei zugelassene anti-CD19 CAR-T-Zellprodukte – Kymriah<sup>®</sup> und Yescarta<sup>®</sup> – die sich hinsichtlich ihrer kostimulatorischen Domäne (4-1BB vs. CD28) sowie ihrer Herstellungs- und Lagerungsmodalitäten (kryokonserviert vs. frisch) unterscheiden. Die Studie offenbarte deutliche Unterschiede in der Immunzellkomposition und klonalen Dynamik beider Produkte: Unter Kymriah<sup>®</sup> zeigten Responder eine konsistente Expansion zentraler CD8<sup>+</sup>-Gedächtniszellen mit proliferativem Profil. Unter Yescarta<sup>®</sup> dominierten dagegen zytotoxische CD4<sup>+</sup>-T-Zellen. Bemerkenswert war zudem die ausschließliche Präsenz von FOXP3<sup>+</sup> CAR-regulatorischen T-Zellen (CAR-Tregs) im Yescarta-Produkt. Diese Zellen waren mit einem Therapieversagen assoziiert und fanden sich in höherer Frequenz bei Non-Respondern. In präklinischen Modellen konnte gezeigt werden, dass bereits geringe Anteile an CAR-Tregs ausreichen, um die Expansion konventioneller CAR-T-Zellen zu hemmen und Spätrezidive zu begünstigen. Die Autoren vermuten, dass der Frischzellcharakter von Yescarta<sup>®</sup> – im Gegensatz zur Kryokonservierung bei Kymriah<sup>®</sup> – zur Anreicherung Treg-sensitiver Subsets beiträgt. Die Studie unterstreicht nicht nur die Bedeutung der extrinsischen Immunumgebung für den Therapieerfolg, sondern auch den potenziellen Einfluss produktspezifischer Herstellungsprozesse auf das funktionelle Zellprofil. Obwohl Kymriah<sup>®</sup> in präklinischen Modellen Vorteile in der Persistenz zeigte, hat sich Yescarta<sup>®</sup> in der klinischen Praxis bei erwachsenen Patienten als bevorzugtes Produkt etabliert, während Kymriah<sup>®</sup> heute überwiegend pädiatrischen Indikationen vorbehalten bleibt.

Auch in der Therapie des Multiplen Myeloms rücken immunologische Prädiktoren des Aphereseprodukts in den Fokus. Rade et al. analysierten CAR-T-Zellen aus Blut und Knochenmark vor und nach Infusion im Rahmen einer BCMA-CAR-T-Studie<sup>41</sup>. Sie konnten zeigen, dass bereits das Ausgangsmaterial bei Non-Respondern durch eine suppressive Immunumgebung geprägt war – mit erhöhter Frequenz CD39<sup>+</sup> Monozyten und erschöpften CD8<sup>+</sup>- und NK-Zellen.

Obwohl diese molekularen Signaturen wertvolle Hinweise liefern, ist ihre direkte Übertragung auf andere CAR-Konstrukte oder klinische Kontexte aufgrund methodischer Heterogenität nur eingeschränkt möglich. Unterschiede im untersuchten Probenmaterial, den Zeitpunkten der Entnahme sowie der CAR-Architektur erschweren eine Generalisierung. Zudem beruhen viele der beschriebenen Signaturen auf explorativen Auswertungen mit begrenzter Fallzahl und bedürfen einer prospektiven Validierung. Trotz dieser Limitationen verdeutlichen Einzelzellanalysen grundsätzlich das Potenzial multimodaler Einzelzellcharakterisierung. Zusammengefasst unterstreichen diese Daten die hohe prognostische Relevanz der Qualität des Aphereseprodukts – nicht nur als technisches Ausgangsmaterial, sondern als biologischer Prädiktor für die spätere Wirksamkeit der personalisierten Immuntherapie. Eine frühzeitige, Biomarker-basierte Risikostratifizierung unter Berücksichtigung von Vortherapie, Immunstatus und Zellfunktionalität könnte klinische Entscheidungsprozesse nachhaltig verbessern.

## Frühe und späte Komplikationen nach CAR-T-Zelltherapie

Neben der Wirksamkeit rücken zunehmend auch akute und langfristige Nebenwirkungen von CAR-T-Zelltherapien in den Fokus. Zu den häufigsten akuten Komplikationen zählt das Zytokinfreisetzungssyndrom, das durch eine massive Expansion der CAR-T-Zellen und eine überschießende Freisetzung proinflammatorischer Mediatoren wie IFN $\gamma$  und IL-6, die zunächst von aktivierten CAR-T-Zellen, in weiterer Folge aber vor allem durch Monozyten und Makrophagen sezerniert werden. Klinisch äußert sich das Syndrom typischerweise durch Fieber, Hypotonie und Koagulopathie. Die Gabe des IL-6-Rezeptorblockers Tocilizumab stellt hierbei die Therapie der ersten Wahl dar. In refraktären Fällen kommen Glukokortikoide wie Dexamethason zum Einsatz, wobei hohe kumulative Dosen von über 1000 mg Dexamethason-Äquivalent potenziell die Funktionalität der CAR-T-Zellen beeinträchtigen können. Aufgrund der nunmehr mehr als zehnjährigen Erfahrung mit CAR-T-Zell-Therapien hat sich das initial oft tödlich verlaufende CRS zu einer meist beherrschbaren Komplikation gewandelt, wenn auch für die Mehrzahl der Betroffenen eine vorübergehende intensivmedizinische Betreuung erforderlich wird<sup>22–24, 42</sup>.

Eine weitere relevante Nebenwirkung ist das Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome (ICANS), das ebenfalls durch inflammatorische Mediatoren vermittelt wird und ein Spektrum neurologischer Symptome

## Die Autoren



### Dr. med. Salim Oulghazi

Assistenzarzt

Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie  
Frankfurt, DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg –  
Hessen gemeinnützige GmbH

[s.oulghazi@blutspende.de](mailto:s.oulghazi@blutspende.de)



### Dr. med. Joachim Schwäble

Facharzt für Innere Medizin

Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie  
Frankfurt, DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg –  
Hessen gemeinnützige GmbH

[j.schwaeble@blutspende.de](mailto:j.schwaeble@blutspende.de)



### Univ.-Prof. Dr. med. Torsten Tonn

Medizinischer Geschäftsführer

DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen  
gemeinnützige GmbH

[t.tonn@blutspende.de](mailto:t.tonn@blutspende.de)

## Weitere Informationen zu den Autoren finden Sie unter

[www.drk-haemotherapie.de/autoren](http://www.drk-haemotherapie.de/autoren)

von milder Enzephalopathie bis hin zu Krampfanfällen und Hirnödemen umfassen kann. Auch hier gilt die Gabe von Glukokortikoiden als therapeutischer Standard. Die Komplexität dieser Komplikationen und ihre potenzielle Lebensbedrohlichkeit begründen die Notwendigkeit einer Durchführung von CAR-T-Zelltherapien an spezialisierten Einheiten.

Ein einfacher, in der klinischen Praxis gut einsetzbarer Biomarker zur Abschätzung des individuellen Risikos für schwere Verläufe von Cytokine-Release-Syndromen (CRS) und ICANS ist der sogenannte Endothelial Activation and Stress Index (EASIX)<sup>42-44</sup>. Dieser ergibt sich aus der Kombination von Laktatdehydrogenase, Kreatinin und Thrombozytenzahl. Ein erhöhter EASIX-Wert vor Infusion korreliert signifikant mit einem erhöhten Risiko für schwere Nebenwirkungen. Trotz der zugrundeliegenden molekularen Komplexität ermöglicht dieser Parameter eine klinisch praktikable risikoadaptierte Stratifikation, während spezifische molekulare Marker derzeit noch nicht hinreichend definiert sind. Langfristig sind insbesondere prolongierte Zytopenien, Immunsuppression und das Auftreten von Sekundärneoplasien von Bedeutung. Der sogenannte CAR-HEMATOTOX Score, der sechs hämatologische und inflammatorische Parameter umfasst, erlaubt eine Abschätzung des individuellen Risikos für prolongierte Zytopenien und assoziierte Infektionskomplikationen<sup>45,46</sup>. Im Verlauf kann es darüber hinaus infolge der CD19-gerichteten B-Zelldepletion zu einer B-Zell-Aplasie kommen, die klinisch meist inapparent bleibt, jedoch mit einem erhöhten Risiko für sekundäre Hypogammaglobulinämie, bakterielle, virale und invasive Pilzinfektionen assoziiert ist. Letztere treten bevorzugt innerhalb der ersten drei Monate nach Therapie auf. Ein weiteres potenzielles Langzeitrisiko stellt die Entwicklung sekundärer myeloischer Neoplasien dar. In bis zu zehn Prozent der Fälle wurden innerhalb von fünf Jahren nach CAR-T-Zellinfusion ein MDS oder eine AML diagnostiziert<sup>47</sup>. Obwohl eine kausale Beziehung zur CAR-T-Zelltherapie bislang nicht eindeutig belegt ist, da betroffene Patienten häufig einer intensiven Vorbehandlung mit mutagenem Potenzial ausgesetzt waren, führten diese Beobachtungen zu einer Anpassung regulatorischer Hinweise. Sekundäre T-Zell-Lymphome nach CAR-T-Zelltherapie sind äußerst selten, aber klinisch relevant. In großen Kohortenstudien aus Stanford (n=724) und dem französischen DESCAR T-Register (n=3 066) wurde jeweils nur ein Fall dokumentiert, wobei nur im letzteren eine CAR-Integration nachgewiesen wurde<sup>48,49</sup>. Eine Analyse der FDA-Datenbank schätzt den Anteil T-Zell-Lymphome an allen sekundären Malignomen auf etwa 3 %<sup>50</sup>. Hochauflösende molekulare Einzelfallanalysen aus

den Jahren 2024 und 2025 dokumentierten die Entwicklung aggressiver, CAR-positiver T-Zell-Lymphome bei Patienten nach anti-CD19- bzw. anti-BCMA CAR-T-Zelltherapie. Beide Fälle zeigten eine klonale Expansion von T-Zellen mit somatischen CHIP-assoziierten Mutationen (z. B. TET2, DNMT3A) und retroviraler CAR-Integration, was auf eine Transformation präexistenter, klonal expandierter T-Zell-Vorläufer hindeutet<sup>51,52</sup>.

## Diagnostische Aufwertung der Apherese: Perspektiven für eine strategisch geplante Zelltherapie

Die Qualität des Apheresematerials ist längst nicht mehr als rein technischer Parameter zu verstehen, sondern stellt einen zentralen biologischen Prädiktor für das Ansprechen, die Toxizität und die Persistenz von CAR-T-Zellen dar. Zunehmende Evidenz aus klinischen Studien zeigt, dass spezifische immunologische Signaturen in enger Korrelation zu therapeutischen Outcomes stehen. Damit rückt die Leukapherese über ihre logistische Funktion hinaus zunehmend in den Fokus als diagnostisches Fenster für Erfolgsaussichten und potenzielle Komplikationen der Zelltherapie. Technologisch ist dieser Paradigmenwechsel bereits eingeläutet: Einzelzellverfahren wie scRNA-seq, CITE-seq oder hochdimensionale Markerpanels gelten heute als validiert, ökonomisch zugänglicher und klinisch erprobt. Sie ermöglichen eine hochauflösende immunologische und onkologische Charakterisierung, die künftig nicht nur retrospektiv, sondern zunehmend prospektiv zur patientenindividuellen Therapiestrategie beitragen kann.

Vor diesem Hintergrund wird eine zentrale Forderung deutlich: Apheresate als Ausgangsmaterial hochkomplexer und kostenintensiver Zellprodukte sollten systematisch als diagnostisch verwertbare Rückstellproben etabliert werden – nicht nur zur produktbezogenen Qualitätssicherung, sondern als Grundlage für immunologische Tiefenanalysen mit klinisch-translationalen Potenzial. Dies bedarf keiner grundlegenden Neustrukturierung, wohl aber einer gezielten Anpassung bestehender Prozesse an moderne diagnostische Standards. Im nächsten Schritt ist die Integration bioinformatischer Analysepfade in klinische Entscheidungsstrukturen unabdingbar – etwa durch die standardisierte Auswertung multimodaler Einzelzelldaten innerhalb multizentrischer Kohorten. Erst die Verbindung klassischer onkologischer Diagnostik mit funktionellen Immunprofilen erlaubt eine wirklich individualisierte Therapieplanung – einschließlich der begründeten Auswahl postinfusioneller Konsolidierungs-

therapien (z. B. Ibrutinib, Lenalidomid, Checkpoint-Inhibitoren), sofern ihr Nutzen immunologisch begründbar und therapeutisch validierbar ist.

Parallel dazu eröffnen sich neue, bislang wenig erforschte Fragestellungen in der systemischen Immunologie: In welchem Ausmaß unterscheiden sich die Apheresate von Patienten mit Multiplen Myelom, Mantelzelllymphom, follikulärem Lymphom, DLBCL oder ALL nicht nur hinsichtlich ihrer zellulären Subset-Zusammensetzung, sondern auch in ihrer multimodalen Einzelzellarchitektur, wie sie etwa durch CITE-seq oder kombinierte Transkriptom- und Oberflächenanalysen erfasst werden können? Sind diese Unterschiede primär durch die immunbiologischen Charakteristika der Grunderkrankung geprägt, durch tumorvermittelte Immuninterferenzen oder durch immunmodulierende Effekte vorangegangener Therapielinien bedingt? Wenn Letzteres zutrifft, stellt sich die strategische Frage, ob bei bestimmten Hochrisikokonstellationen bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eine präemptive Leukapherese erwogen werden sollte – mit dem Ziel, ein qualitativ hochwertiges, funktionell „junges“ Zellprodukt für eine potenzielle spätere CAR-T-Zelltherapie sicherzustellen.

Diese Fragestellungen sind keineswegs akademischer Natur, sondern berühren zentrale Produktions- und Wirkprinzipien zellulärer Immuntherapien. Noch ist unklar, ob eine frühzeitige Apherese mit nachfolgender Kryokonservierung funktionell intakter Immunzellen langfristig überlegen ist gegenüber einem „frischen“ Produkt nach mehrfacher zytotoxischer Vortherapie. Präklinische und erste klinische Daten legen nahe, dass wiederholte Chemotherapien die Differenzierung, Erschöpfung und funktionelle Fitness von T-Zellen substanziell beeinträchtigen können – mit potenziell relevanten Folgen für Expansion, Persistenz und Wirksamkeit von CAR-T-Zellen<sup>22,25,27,28</sup>. Diese Hypothese hat unmittelbare Konsequenzen für zukünftige Herstellungsstrategien: Die Qualität des Ausgangsmaterials könnte zu einem limitierenden Faktor für Therapieerfolg und Sicherheit werden. Hier sind transfusionsmedizinische Fachvertreter in der Verantwortung, prospektive Studienstrukturen zu initiieren und die immunologische Eignung von Apheresematerialien systematisch zu erfassen und zu bewerten.

Diese Entwicklung erfordert ein neues Selbstverständnis klinischer Verantwortungsträger: Transfusionsmediziner sollten die diagnostischen und immunologischen Potenziale des Ausgangsmaterials aktiv nutzen – in enger Abstimmung mit Immunologie-Laboren, Herstellern und bioinformatischen Plattformen. Eine solche Integration

ist nicht nur wissenschaftlich geboten, sondern klinisch entscheidend: Nur durch die Kombination klassischer hämatologischer Diagnostik mit funktioneller Immunanalyse lassen sich zelluläre Therapien künftig individualisieren – und strategisch an Krankheitsentität, Therapieverlauf und Immunstatus anpassen.

## Ausblick

Die prognostische Bewertung des Apherese materials wird künftig eine zentrale Rolle in der strategischen Planung von Zelltherapien einnehmen. Einzelzelltechnologien und immunologische Tiefenanalysen erlauben bereits heute eine zunehmend präzise Einschätzung der funktionellen Eignung des Ausgangsmaterials – mit unmittelbaren Implikationen für den optimalen Apheresezeitpunkt, die Patientenauswahl sowie potenzielle Kombinationstherapien im postinfusionellen Verlauf. Parallel dazu vollzieht sich ein struktureller Wandel im Innovationszyklus der CAR-

T-Zelltherapie: Technologielieferanten agieren längst nicht mehr nur als Plattformanbieter, sondern entwickeln sich zu vollintegrierten Herstellern neuartiger Zellprodukte. In diesem dynamischen Umfeld gewinnt die akademische CAR-T-Zellversorgung zunehmend an Bedeutung – nicht nur als Ort wissenschaftlicher Generierung, sondern auch als klinische Versorgungsstruktur für Patienten mit seltenen Indikationen oder besonderer Risikokonstellation, die von industriellen Standardprodukten bislang nicht erfasst werden. Einrichtungen mit GMP-Erlaubnis und eigener CAR-T-Herstellung – wie etwa die Universitätsklinika Köln, Essen, Tübingen, Rom, Erlangen oder Barcelona – demonstrieren, wie zelluläre Immuntherapien patientennah, schnell und indikationsübergreifend umgesetzt werden können. Für die Transfusionsmedizin ergibt sich daraus eine doppelte Verantwortung: zum einen als Bindeglied zwischen Klinik, Labor und Hersteller; zum anderen als aktiver Treiber diagnostischer und therapeutischer Innovation im Zeitalter personalisierter Zelltherapien. ■



**Hilfreiche Downloads und weitere Informationen zu diesem Beitrag finden Sie in der hämo-App, z. B.**

-  Literaturhinweise
-  Weitere Beiträge zu diesem Thema
-  Weitere Infos zu den Autoren



**Direkt zum Beitrag:**  
[www.drk-haemotherapie.de/  
beitraege/45-cart](http://www.drk-haemotherapie.de/beitraege/45-cart)