

„Gamechanger in der Krebsmedizin“

Prof. Dr. Marion Subklewe hat 2019 als eine der ersten Ärztinnen in Deutschland die CAR-T-Zelltherapie eingesetzt. Welche Erfahrungen hat die Leiterin des CAR-T-Zellprogramms am LMU Klinikum München-Großhadern seitdem gesammelt, und welche Perspektiven sieht sie für die Weiterentwicklung dieser Therapieform? Ein Interview.



Marion Subklewe
Foto LMU Klinikum München

ZUR PERSON

Prof. Dr. med. Marion Subklewe ist seit 2014 Universitätsprofessorin für Innere Medizin mit dem Schwerpunkt Zelluläre Immuntherapie an der Ludwig-Maximilians-Universität München. Seit 2017 leitet sie zudem die Arbeitsgruppe für „Translational Cancer Immunology“ am Genzentrum der LMU. Subklewe studierte Medizin an der RWTH Aachen und der Universität zu Köln und schloss das Studium mit der Promotion ab. Nach einem Aufenthalt als Postdoctoral Fellow an der Rockefeller University (New York) wechselte sie an die Charité in Berlin. Seit 2008 ist sie am LMU Klinikum München tätig. Ihr klinischer Schwerpunkt liegt unter anderem auf der Versorgung von allogenen Knochenmark- und Stammzelltransplantationen, adoptiver Immuntherapie und der Versorgung von Patienten mit akuter Leukämie und aggressiven Lymphomen.

Frau Subklewe, Sie haben die CAR-T-Zelltherapie vor sechs Jahren zum ersten Mal eingesetzt. Erinnern Sie sich noch an Ihren ersten Patienten?

Ja, meinen ersten Patienten werde ich nie vergessen. Es war ein 19-jähriger Medizinstudent mit akuter lymphatischer Leukämie (ALL). Am 2. Januar 2019 hat er die CAR-T-Zellen erhalten, und ich erinnere mich noch genau, wie aufgeregt wir alle waren. Der Patient sprach zunächst positiv auf die Behandlung an und reiste auf eigenen Wunsch bereits fünf Wochen nach der Therapie nach Japan. Leider erlitt er einen frühen Rückfall und verstarb trotz aller Bemühungen. Diese Erfahrung hat mich geprägt und motiviert mich und das gesamte Team bis heute, die CAR-T-Zelltherapie weiterzuentwickeln.

Was ist die wichtigste Erfahrung, die Sie seitdem gemacht haben?

Seit 2019 haben wir über 160 Patienten behandelt. Bei aggressiven Lymphomen, der häufigsten Indikation für CAR-T-Zelltherapien, können wir etwa die Hälfte der Patienten heilen. Für mich ist die CAR-T-Zelltherapie ein Gamechanger in der Krebsmedizin, weil wir Patienten, die bisher keine Chance

auf Heilung hatten, jetzt eine Therapie anbieten können.

Nach welchen Kriterien werden Patienten für eine CAR-T-Zelltherapie ausgewählt?

Das Alter spielt keine Rolle. Wichtiger sind die allgemeine Fitness und die Funktionsfähigkeit der Organe. Außerdem muss die Erkrankung, die oft sehr aggressiv ist, stabil genug gehalten werden, um den Zeitraum von etwa fünf bis sieben Wochen von der Erstvorstellung im Klinikum bis zur Bereitstellung der CAR-T-Zellen zu überbrücken.

Trotz ihrer Wirksamkeit sind CAR-T-Zelltherapien zum Teil mit Nebenwirkungen verbunden. Was wird getan, um diese zu verringern?

Wir hatten anfangs großen Respekt vor den Nebenwirkungen. Heute kann ich sagen, dass die Therapie viel verträglicher ist als ursprünglich erwartet und wir mit den Nebenwirkungen gut umgehen können. Wir analysieren die Risikoprofile der Patienten genau und können so bei Bedarf schnell eingreifen. Ich wünsche mir daher in Zukunft eine risikoadaptierte Begleitung, um mehr Flexibilität zu haben. Patienten könnten nach einer CAR-T-Zelltransfusion teilstationär behandelt werden, denn viele sprechen gut auf die Therapie an. Das würde helfen, Engpässe im stationären Bereich zu vermeiden.

Welche Hindernisse gibt es noch auf dem Weg zu einer breiteren Anwendung der CAR-T-Zelltherapie?

Zwei große Herausforderungen sind die Zuweisungsstrukturen und die transsektorale Vernetzung. Obwohl wir in Deutschland mit spezialisierten Zentren für die CAR-T-Zelltherapie gut versorgt sind, erreicht die Therapie nicht alle Patienten. Besonders bei aggressiven Lymphomen zeigt sich das deutlich: Weniger als die Hälfte der potentiell geeigneten Patienten erhält auch tatsächlich diese Therapieform. Das liegt nicht an fehlenden Kapazitäten, sondern daran, dass die Patienten nicht an die spezialisierten Zentren überwiesen werden. Außerdem glaube ich, dass durch eine transsektorale Vernetzung die Versorgungsqualität deutlich verbessert werden könnte. In interdisziplinären Tumorkonferenzen besprechen wir die Diagnostik und Therapie von Patienten, wobei auch niedergelassene Kollegen ihre Patienten vorstellen können. An der LMU bieten wir wöchentlich eine CAR-T-Zell-Sprechstunde an, in der Ärzte Fragen stellen können. Ich würde mir wünschen, dass solche Angebote besser genutzt werden. Wir brauchen ein verbindlicheres Vorgehen – zum Wohle der Patienten.

Die genetisch veränderten Zellen sind nach der Infusion noch einige Monate im Körper aktiv. Wie wichtig ist eine langfristige Nachsorge?

Sehr wichtig! Nach der Infusion bleibt das Immunsystem der Patienten oft für ein bis zwei Jahre verändert. Diese anhaltende Immunsuppression erhöht das Risiko für Infektionen, die bei diesen Patienten schwerer verlaufen und in seltenen Fällen auch tödlich sein können. Um solche Fälle zu verhindern, braucht es ein umfassendes



Das Leben zelebrieren: Im Juli 2024 feierten Professorin Marion Subklewe und ihr Team fünf Jahre CAR-T-Zelltherapie am Klinikum der LMU München mit ehemaligen Patienten und deren Angehörigen. Foto LMU Klinikum München

Nachsorgeprogramm, das einen vollständigen Impfschutz, Aufklärung der Patienten und die Einbindung sowie Schulung von Hausärzten und niedergelassenen Fachärzten umfasst.

Welche Ansätze verfolgen Sie, um die CAR-T-Zelltherapie auf verschiedene Leukämieformen auszuweiten?

Wir arbeiten intensiv daran, CAR-T-Zelltherapien auch für die akute myeloische Leukämie (AML) zu entwickeln, die häufigste Leukämieform bei Erwachsenen. Dafür müssen geeignete Zielstrukturen auf den Tumorzellen identifiziert werden. Dabei ist die Heterogenität mancher Tumoren eine Herausforderung, da die Zellen innerhalb eines Tumors sehr unterschiedlich sein können. Wir entwickeln Ansätze, die es den CAR-T-Zellen ermöglichen, mehrere Zielstrukturen zu erkennen. Außerdem arbeiten wir an Sicherheitsmechanismen, wie einem On-Off-Schalter, um die Therapie kontrollierbarer zu machen. Schon bald wollen wir mit den ersten frühen klinischen Studien in diesem Bereich starten.

„Ein zentrales Ziel für die nächsten Jahre wird es sein, die Wirksamkeit der bestehenden Therapien weiter zu verbessern. Unser langfristiges Ziel ist es, 100 Prozent der Patienten zu heilen.“

Wie schätzen Sie das Potential der CAR-T-Zelltherapie für die Behandlung von soliden Tumoren wie Lungen- oder Magenkrebs ein?

Aktuell gibt es viele spannende Entwicklungen. Ein Meilenstein wurde kürzlich in den USA erreicht: die erste Zulassung für eine Therapie mit TCR-transgenen T-Zellen, speziell für das Synovialsarkom, eine seltene Form von Weichteiltumoren. Auch wenn die Forschung anspruchsvoll bleibt, bin ich überzeugt, dass wir in den nächsten fünf Jahren weitere Zulassungen für Therapien bei soliden Tumoren sehen werden.

Welche technologischen Innovationen sind entscheidend für den nächsten Schritt in der Entwicklung der CAR-T-Zelltherapie?

Ein wichtiger Punkt ist die Automatisierung der Herstellung. Bisher wurden viele Produktionsschritte manuell durchgeführt, was die Kosten erhöht und die Produktionszeit verlängert. Inzwischen ist eine Automatisierung in vollem Gange. Ein weiterer vielversprechender Ansatz sind allogene CAR-T-Zellen. Statt patienteneigene T-Zellen zu verwenden, könnten generische CAR-T-Zellen hergestellt werden, die universell einsetzbar sind. Das würde den gesamten Prozess erheblich beschleunigen. Allerdings gibt es hier Herausforderungen wie Abstoßungsreaktionen und die Frage, ob diese Zellen die gleiche Wirksamkeit wie patientenspezifische Produkte haben.

Abschließend: Welche Perspektiven sehen Sie für die Zukunft der CAR-T-Zelltherapie?

Ein zentrales Ziel für die nächsten Jahre wird es sein, die Wirksamkeit der bestehenden Therapien weiter zu verbessern. Unser langfristiges Ziel ist es, 100 Prozent der Patienten zu heilen. Darüber hinaus eröffnet die CAR-T-Zelltherapie neue Perspektiven jenseits der Krebstherapie – etwa bei Autoimmunerkrankungen und neurologischen Erkrankungen. Das zeigt das enorme Potential dieser Therapie.

Das Interview führte Christina Lynn Dier.