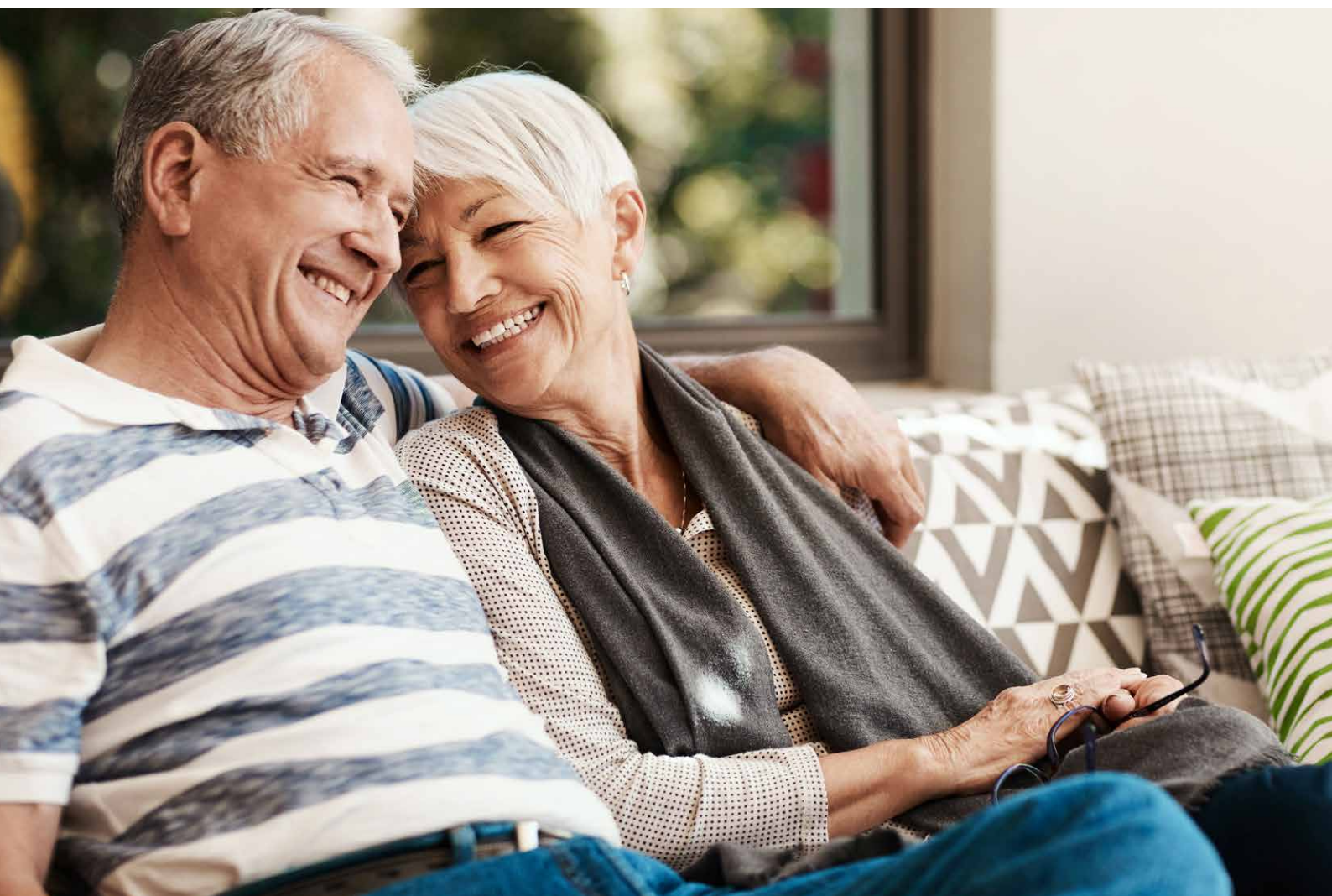


CAR-T-Zelltherapie verstehen

Informationsbroschüre für Patient:innen und Angehörige



Inhalt

		Vorwort	3
1	Vorstellung der CAR-T-Zelltherapie	Hintergrundinformationen Wichtige Innovationen in der Krebsforschung Wie genau funktioniert die CAR-T-Zelltherapie?	5 6 7
2	Herstellungsprozess der CAR-T-Zellen	Wie die körpereigenen T-Zellen verändert werden	9
3	Ablauf der CAR-T-Zelltherapie	Die Behandlung mit CAR-T-Zellen Die Schritte der CAR-T-Zelltherapie im Einzelnen	11 12
4	Mögliche Nebenwirkungen	Wichtige Nebenwirkungen zusammengefasst	15
5	Nützliche Adressen		16
		Quellen	19

Vorwort

Liebe Patient:innen,

Die CAR-T-Zelltherapie ist ein vollkommen neuer Ansatz zur Blutkrebs-Therapie, der sich von den bisherigen Behandlungsmöglichkeiten grundlegend unterscheidet. Die CAR-T-Zelltherapie nutzt das körpereigene Immunsystem und dessen Fähigkeit, die Krebszellen zu bekämpfen.

Neuartige CAR-T-Zelltherapien sind bereits seit 2018 in Deutschland zugelassen und werden derzeit zur Behandlung der akuten lymphatischen Leukämie und von verschiedenen Lymphom-Erkrankungen eingesetzt.

Mit dieser Broschüre möchten wir Sie und auch Ihre Angehörigen dabei unterstützen, diese neue Behandlungsmethode kennen zu lernen und sie besser zu verstehen. Hier finden Sie die wichtigsten Informationen zur Wirkweise, zum Herstellungsprozess, zum Ablauf einer Behandlung und zu den wichtigsten Nebenwirkungen.

Wir hoffen, Ihnen mit dieser Broschüre einen Überblick zu verschiedenen Themen rund um die CAR-T-Zelltherapie zu geben, die möglicherweise für Sie aktuell relevant sind. Weiterführende Informationen haben wir für Sie außerdem auf unserem Patient:innenportal krebs.de zusammengestellt.

Wir wünschen Ihnen alles Gute.

Ihr Zelltherapie-Team von Bristol-Myers Squibb

Vorstellung der CAR-T-Zelltherapie

Hintergrundinformationen

Die CAR-T-Zelltherapie ist eine personalisierte „Immuntherapie“. Diese neuartige Behandlung ist individuell an die Patient:innen angepasst.

Vereinfacht gesagt nutzen CAR-T-Zelltherapien das körpereigene Immunsystem, genauer die T-Zellen, um Krebszellen aufzuspüren und zu zerstören.

Die Herausforderung dabei ist, dass die Zellen des Immunsystems die Krebszellen oft nicht erkennen, da Krebszellen die Fähigkeit besitzen, sich zu „tarnen“ und damit für das Immunsystem „un-

sichtbar“ werden. Durch diese sogenannten „Escape-Mechanismen“ der Krebszellen bleiben die Immunzellen inaktiv und können die Krebszellen nicht mehr bekämpfen.^{1,2} Die CAR-T-Zelltherapie zielt darauf ab, diese Mechanismen zu durchbrechen, damit das Immunsystem der Patient:innen den Krebs zielgerichtet bekämpfen kann.

Information

„Escape-Mechanismen“

Eigenschaften von Krebszellen, die dazu führen, dass sie vom Immunsystem nicht als bösartige Zellen erkannt und daher nicht bekämpft werden. Den Escape-Mechanismen liegen zufällige Veränderungen der Krebszellen zugrunde, mit denen diese die Antwort des Immunsystems manipulieren bzw. schwächen können. Das bietet den Krebszellen die Möglichkeit, sich unkontrolliert zu vermehren.

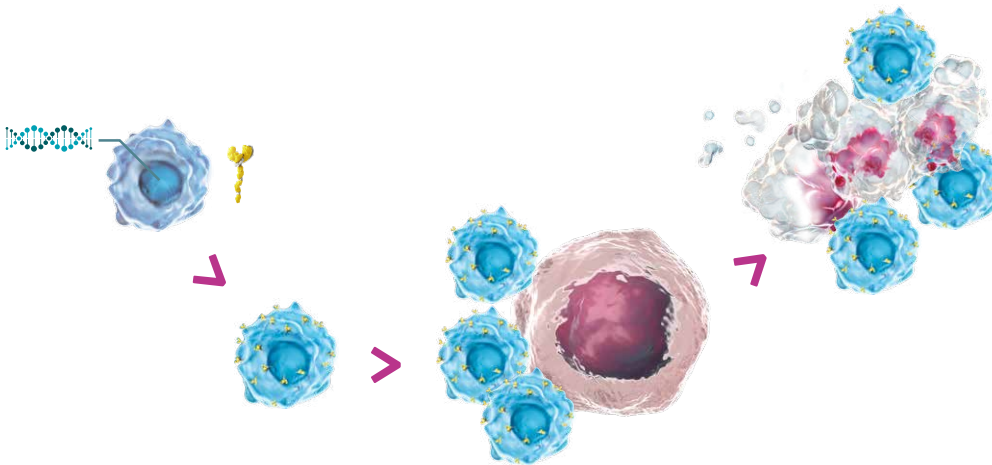


Tabelle 1 Wichtige Begriffe

Begriff	Erklärung
Antigen	Strukturen, z. B. Proteine auf der Oberfläche von Zellen, die als Ziel für Immuntherapien, wie die CAR-T-Zelltherapie, geeignet sind
Antigen-Rezeptor	Rezeptoren auf der Oberfläche von Immunzellen , die ein Antigen erkennen
CAR	Chimärer Antigen-Rezeptor ; künstlich erzeugter Antigen-Rezeptor , der aus mehreren Bestandteilen zusammengesetzt ist
CAR-T-Zellen	T-Zellen (Immunzellen) Ihres Körpers, die im Labor mit einem CAR ausgestattet wurden
chimär	Wie das Fabelwesen Chimäre aus verschiedenen Bausteinen bestehend, die in der Natur nicht zusammen vorkommen
Immunzellen	Zellen des Abwehrsystems, die den Körper u. a. gegen Krankheitserreger und bösartige Zellen verteidigen
Protein	Eiweißstoff; Antigene sind in der Regel Proteine
Rezeptor	Strukturen auf der Oberfläche von Zellen, z. B. Immunzellen , die ein zu ihnen passendes Antigen auf anderen Zellen erkennen und daran andocken können (Schlüssel-Schloss-Prinzip)
T-Zellen	Immunzellen , die zu den weißen Blutkörperchen gehören und wichtige Aufgaben bei der Abwehr von Krebs erfüllen

Information

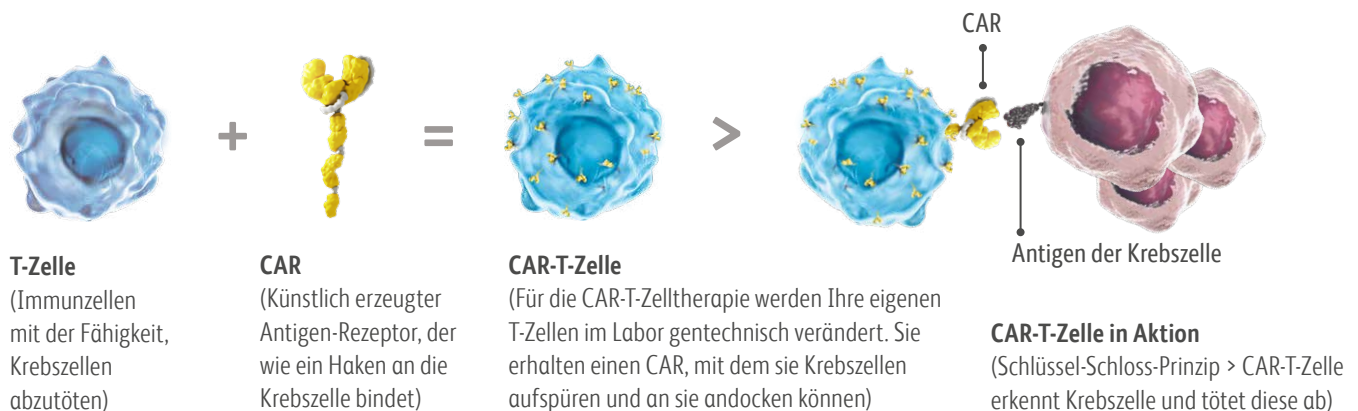
Wichtige Innovation in der Krebsforschung

Die patientenindividuelle CAR-T-Zelltherapie gilt als Meilenstein in der Krebsforschung.^{5,7} Bisher konnte bei Patient:innen mit bestimmten Formen von Blutkrebs, die schon mehrere vorangegangene Behandlungen erhalten hatten, ein Ansprechen auf die CAR-T-Zelltherapie beobachtet werden.^{7,8}

Wie genau funktioniert die CAR-T-Zelltherapie?

- Bei der CAR-T-Zelltherapie werden T-Zellen aus dem patienteneigenen Blut gewonnen. Anschließend werden sie außerhalb des Körpers gentechnisch verändert und mit einem „chimären Antigenrezeptor“ (chimeric antigen receptor, abgekürzt CAR) ausgestattet. Jeder CAR kann eine spezifische Struktur auf der Oberfläche der Krebszellen (Antigen) erkennen und daran binden (Schlüssel-Schloss-Prinzip, siehe Abbildung 1)
- Durch die Bindung einer CAR-T-Zelle an eine Krebszelle kommt es zu einer Aktivierung der CAR-T-Zelle.
- Einmal auf diese Weise aktiviert, leitet die CAR-T-Zelle das Abtöten der Krebszelle ein.
- Gleichzeitig vermehren sich die CAR-T-Zellen, und können wie ein „lebendes Medikament“ im Körper verbleiben.³⁻⁷

Abbildung 1
Wirkmechanismus der CAR-T-Zelltherapie



Herstellungsprozess der CAR-T-Zellen

Wie die körpereigenen T-Zellen verändert werden

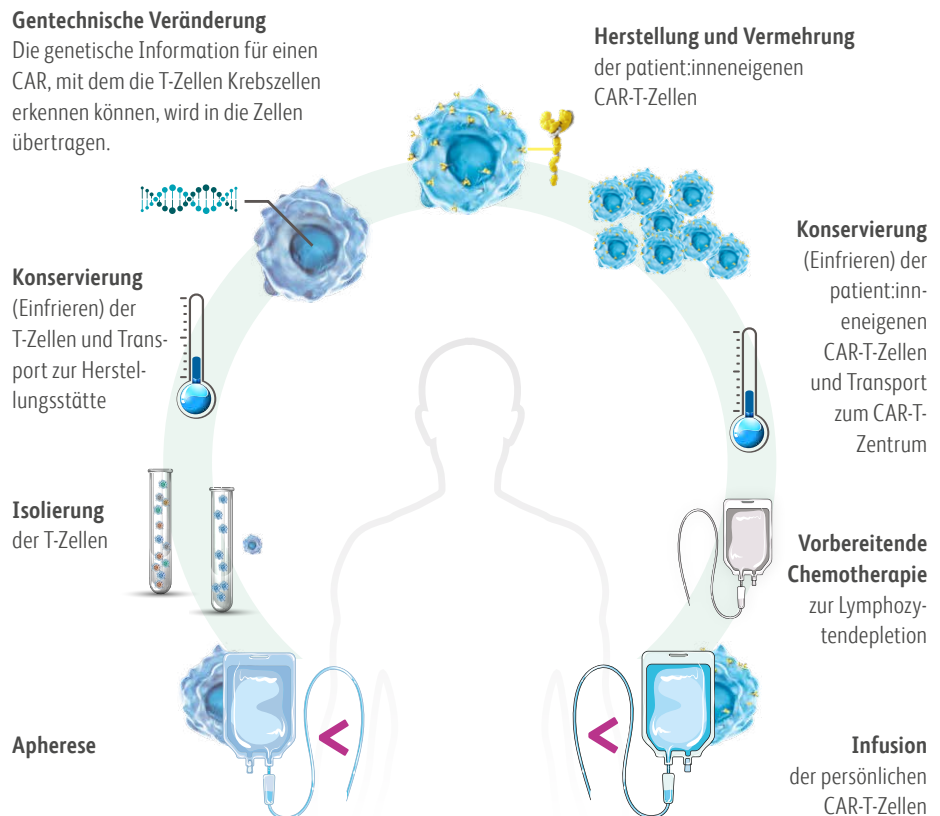
Die CAR-T-Zelltherapie ist eine Therapie, die individuell aus den patient:inneneigenen T-Zellen hergestellt wird.

Im ersten Schritt müssen deswegen T-Zellen, eine Art von Immunzellen, aus dem eigenen Blut gewonnen werden. Dies geschieht in einer sogenannten „Apherese“ (eine Art Blutwäsche), bei der ein Teil der weißen Blutkörperchen isoliert wird. In einem hochspezialisierten Herstellungslabor werden aus den weißen Blutkörperchen die T-Zellen gewonnen und gentechnisch verändert: Sie erhalten einen CAR, der die Krebszellen erkennen kann und dazu führt, dass die T-Zelle aktivierbar wird und sich vermehren kann. Dazu wird die genetische Information für den CAR in die T-Zellen eingeschleust und in das Erbgut der T-Zelle eingebaut. Bei jeder Teilung wird so die Information für den CAR an die T-Zellen der nächsten Generation weitergegeben. Die patientenindividuelle Herstellung der CAR-T-Zellen ist ein sehr komplexer Vorgang und nimmt in der Regel mehrere Wochen in Anspruch. Im Anschluss werden die eigenen CAR-T-Zellen nach einer vorbereitenden Chemotherapie als einmalige Infusion in einem qualifizierten CAR-T-Zentrum verabreicht.

Information

Alle Schritte zur Herstellung und Verabreichung der CAR-T-Zellen unterliegen strengsten Qualitätssicherungsmaßnahmen.⁷

Abbildung 2 **Herstellungsprozess der CAR-T-Zelltherapie**



Ablauf der CAR-T-Zelltherapie

Die Behandlung mit CAR-T-Zellen

Vor Beginn der Therapie wird zunächst geprüft, ob eine Behandlung mit CAR-T-Zellen für Sie geeignet ist.

Eine CAR-T-Zelltherapie kann für Menschen mit verschiedenen Blutkrebserkrankungen in Frage kommen, die schon mehrfach vorbehandelt worden sind. Auch Patient:innen, die beispielsweise aufgrund ihres Gesundheitszustands nicht für eine Stammzelltransplantation geeignet sind, können möglicherweise eine CAR-T-Zelltherapie erhalten.

Die CAR-T-Zelltherapie ist ein sehr aufwendiges Verfahren und erfordert ein hohes Maß an Kompetenz, Erfahrung, Vorbereitung und Organisation. Darüber hinaus muss die Behandlung mit CAR-T-Zellen von besonders geschulten Behandlungsteams in speziell qualifizierten CAR-T-Zentren durchgeführt und überwacht werden.⁹

Eine Behandlung mit CAR-T-Zellen verläuft in mehreren Schritten über 3 Phasen: Vorbereitung, Verabreichung, Nachbeobachtung. Jeder einzelne Schritt ist wichtig.

Auf dem ganzen Weg – vor und nach der Infusion – wird der / die Patient:in von einem Behandlungsteam begleitet.

Tabelle 2 **Ablauf der CAR-T-Zelltherapie**

Vorbereitung			Verabreichung	Nachbeobachtung	
1	2	3	4	5	6
Blutentnahme und Apherese	Herstellung der CAR-T-Zelltherapie Optionale Brückentherapie	Vorbereitende Chemotherapie zur Lymphodepletion	Einmalige Infusion der CAR-T-Zellen	Nachbeobachtung im CAR-T-Zentrum	Langzeitbetreuung ambulant
1 Tag	ca. 4 bis 5 Wochen	3 Tage*	1 Tag	ca. 10 Tage	mindestens 4 Wochen

Gesamtdauer: mindestens 10 Wochen

* gefolgt von einer kurzen Behandlungspause vor der einmaligen Infusion der CAR-T-Zellen

Die Schritte der CAR-T-Zelltherapie im Einzelnen

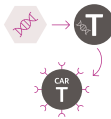


1 Apherese

Eigene T-Zellen werden mithilfe eines Verfahrens gewonnen, das als Apherese bezeichnet wird.

Dieses Verfahren ähnelt einer Blutwäsche, bei der die weißen Blutkörperchen aus dem Blut herausgefiltert werden. Alle anderen Blutbestandteile werden dem Körper wieder zurückgeführt. Anschließend werden die T-Zellen aus den weißen Blutkörperchen isoliert.

Die Apherese erfolgt im CAR-T-Zentrum und dauert etwa 3 – 4 Stunden.



2 Herstellung der CAR-T-Zelltherapie

Die T-Zellen werden nun an ein Speziallabor geschickt, wo sie zu CAR-T-Zellen modifiziert werden.

Dort werden die T-Zellen mit CARs ausgestattet. Auf Seite 9 erfahren Sie mehr über die Herstellung von CAR-T-Zellen. Wurden ausreichend CAR-T-Zellen hergestellt, werden diese eingefroren und zurück an das CAR-T-Zentrum gesandt.

Die Herstellung der CAR-T-Zellen dauert etwa 4 bis 5 Wochen.

Es kann notwendig sein, diese Zeit mit einer Behandlung zu überbrücken, um die Krankheit zu kontrollieren.



3 Vorbereitende Chemotherapie zur Lymphozytendepletion

Einige Tage vor der Verabreichung der CAR-T-Zellen erhält der/die Patient:in eine Chemotherapie zur Lymphozytendepletion über 3 Tage, um die Immunzellen zu reduzieren und so den Körper auf die CAR-T-Zelltherapie vorzubereiten. Dieser Schritt kann im CAR-T-Zentrum oder in der behandelnden hämatologischen Praxis erfolgen.

Die vorbereitende Chemotherapie zur Lymphozytendepletion unterscheidet sich in der Dosierung und den Nebenwirkungen von einer Hochdosischemotherapie vor Stammzelltransplantation.¹⁰



4 Einmalige Infusion der CAR-T-Zellen



5 Nachbeobachtung und Überwachung



6 Langzeit-Betreuung

Phase 2 – Verabreichung

Die CAR-T-Zellen werden als einmalige Infusion verabreicht. Diese dauert in der Regel 1 Stunde.

Die Infusion der CAR-T-Zellen erfolgt in eine Armvene oder über einen zentralen Venenkatheter in einem qualifizierten CAR-T-Zentrum und wird von geschulten Behandlungsteams verabreicht.

Phase 3 – Nachbeobachtung

Zur Sicherheit wird der/die Patient:in nach der Infusion der CAR-T-Zellen in zwei Phasen auf mögliche Nebenwirkungen überwacht.

In den ersten 10 Tagen sollte der/die Patient:in im qualifizierten CAR-T-Zentrum, in dem die CAR-T-Zelltherapie verabreicht wurde, überwacht werden. So können eventuell auftretende Nebenwirkungen schnell erkannt und gegebenenfalls behandelt werden.

Nach der Infusion sollte der/die Patient:in mindestens 4 Wochen in der Nähe des CAR-T-Zentrums bleiben (bis zu 2 Stunden Anfahrt), um bei Nebenwirkungen unverzüglich eine Ärztin / einen Arzt aufsuchen zu können.

Zur langfristigen Begleitung kann der/die Patient:in anschließend wieder seine vertraute hämatoonkologische Praxis aufsuchen.

Die überweisende Praxis kann nun in Absprache mit dem CAR-T-Zentrum die Langzeitbetreuung übernehmen.^{11,12}

Mögliche Nebenwirkungen

Wichtige Nebenwirkungen zusammengefasst

Vor Beginn der Therapie wird der/die Patient:in und die Angehörigen umfassend über Nebenwirkungen aufgeklärt.

Wie bei anderen Krebstherapien können auch bei der CAR-T-Zelltherapie Nebenwirkungen auftreten, in der Regel in der ersten Zeit nach der CAR-T-Zellinfusion. Deshalb sollten die Patient:innen 10 Tage nach der Infusion stationär im CAR-T-Zentrum überwacht werden und sich danach noch einige Zeit in der Nähe des Zentrums zur Nachsorge durch das geschulte Behandlungsteam aufhalten.

Information

Die meisten Nebenwirkungen einer CAR-T-Zelltherapie sind üblicherweise gut behandelbar und bilden sich nach einiger Zeit vollständig zurück.¹³

Neben Veränderungen des Blutbildes mit einer Abnahme von roten und weißen Blutkörperchen sowie der Blutplättchen, können als Nebenwirkungen einer CAR-T-Zelltherapie u. a. das Zytokin-Freisetzungssyndrom und neurologische Nebenwirkungen auftreten:

- **Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS)**
Beim CRS handelt es sich um eine starke Immunreaktion. Es kann als Folge einer übermäßigen Vermehrung und Aktivierung von Immunzellen und erhöhter Ausschüttung entzündungsfördernder Botenstoffe entstehen. Ein CRS äußert sich in der Regel durch grippeähnliche Symptome (Fieber, Schüttelfrost, Kopfschmerzen). Auch Übelkeit, Schwindelgefühl oder Benommenheit können auftreten. In Einzelfällen

kann es zu stärkeren Reaktionen kommen, die jedoch gut behandelbar sind.

- **Neurologische Nebenwirkungen (Neurotoxizitäten, NT)**
Nebenwirkungen, die das Nervensystem betreffen, können durch eine CAR-T-Zelltherapie ebenfalls hervorgerufen werden. Diese Nebenwirkungen umfassen ein breites Spektrum an Symptomen und äußern sich beispielsweise durch Müdigkeit, Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Schwindelgefühle, Gedächtnisstörungen, Schlaflosigkeit oder undeutliche Sprache.

Weitere Informationen zu Nebenwirkungen halten Ihre hämatonkologische Praxis und das CAR-T-Zentrum bereit.

Nützliche Adressen

Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG)
www.krebsgesellschaft.de

Deutsche Krebshilfe e.V. (DKH)
www.krebshilfe.de

Deutsche Leukämie- &
Lymphom-Hilfe e.V. (DLH)
www.leukaemie-hilfe.de

Infonetx Krebs
www.infonetz-krebs.de

Informationsnetz für Krebspatienten
und ihre Angehörigen (INKA)
www.INKAnet.de

Krebsinformationsdienst (KID)
www.krebsinformationsdienst.de

Myelom Deutschland e.V.
www.myelom-deutschland.de

Myelom-Gruppe Rhein-Main
www.myelom.net

Plasmozytom/Multiples Myelom
Selbsthilfegruppe NRW e.V.
www.myelom-nrw.de

Selbsthilfegruppe Multiples Myelom
(Kurpfalz und Westpfalz)
www.myelom-kurpfalz.de

Unabhängige Patientenberatung
Deutschland (UPD)
www.unabhaengige-patientenberatung.de

Information

Weitere hilfreiche Adressen und
Informationen zum Thema Multiples
Myelom und Leben mit Krebs finden
Sie auf: www.krebs.de



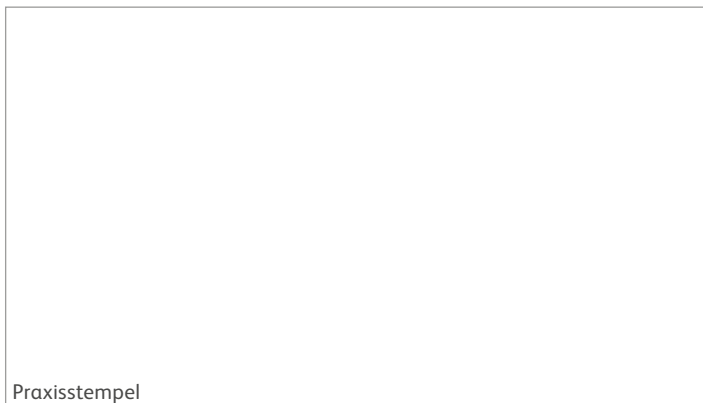


Notizen

Handwriting practice lines consisting of 18 horizontal dotted lines.

Quellen

1. Liu Y et al. J Mol Med (Berl) 2016; 94: 509-22.
2. Seliger B. BioDrugs 2005; 19: 347-54.
3. Maus MV et al. Blood. 2014; 123: 2625-35.
4. Schüssler-Lenz M et al. Deutsches Ärzteblatt 2018; 115: A1702-A1706.
5. Siegmund-Schultze N. Deutsches Ärzteblatt 2019; 116: A2304-A2307.
6. Hudecek M. Best Practice Onkologie 2019; 14: 20-25.
7. Hartmann J et al. EMBO Mol Med 2017; 9: 1183-1197.
8. <https://www.krebsinformationsdienst.de/fachkreise/nachrichten/2019/fk19-car-t-zell-therapie-jahres-update2019.php>. Abgerufen am: 07.05.2021.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tisagenlecleucel (Neubewertung nach Fristablauf: Akute lymphatische B-Zell-Leukämie). Beschlusstext vom 17.09.2020. <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/533/#beschluesse>. Abgerufen am: 24.05.2021.
10. Leukemia & Lymphoma Society. Blood and marrow stem cell transplantation. Revised 2018. https://www.lls.org/sites/default/files/2021-05/PS40_BloodMarrow_2018.pdf. Abgerufen am: 24.05.2021.
11. Müller AM. Schweizer Zeitschrift für Onkologie 2020; 1: 6-10.
12. Wang X et al. Mol Ther Oncolytics 2016; 3: 16015.
13. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/car-t-zellen-management-von-nebenwirkungen/@@guideline/html/index.html>. Abgerufen am: 07.05.2021.



Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Arnulfstraße 29
80636 München

Weiterführende Informationen finden Sie auf:

www.bms.com/de und www.krebs.de