

CAR-T Zellen: Management von Nebenwirkungen

Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

Herausgeber

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und
Medizinische Onkologie e.V.
Bauhofstr. 12
10117 Berlin

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Andreas Hochhaus

Telefon: +49 (0)30 27 87 60 89 - 0

info@dgho.de

www.dgho.de

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann
Medizinischer Leiter

Quelle

www.onkopedia.com

Die Empfehlungen der DGHO für die Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen entbinden die verantwortliche Ärztin / den verantwortlichen Arzt nicht davon, notwendige Diagnostik, Indikationen, Kontraindikationen und Dosierungen im Einzelfall zu überprüfen! Die DGHO übernimmt für Empfehlungen keine Gewähr.

Inhaltsverzeichnis

1 Zusammenfassung	3
2 Grundlagen	3
2.1 CAR-T-Zellen.....	3
3 Nebenwirkungsmanagement von CAR-T-Zellen	4
3.1 Cytokine Release Syndrom (CRS)	4
3.1.1 Pathophysiologie.....	5
3.1.2 Risikofaktoren	6
3.1.3 Symptome und Grading.....	7
3.1.4 Diagnostik.....	8
3.1.4.1 Diagnose- und Therapiealgorithmus bei Fieber	8
3.1.5 Therapie.....	9
3.1.5.1 Basistherapie	9
3.1.5.2 CRS Grad 1	10
3.1.5.3 CRS Grad 2	10
3.1.5.4 CRS Grad 3	11
3.1.5.5 CRS Grad 4	11
3.2 Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS) ..	12
3.2.1 Pathophysiologie.....	13
3.2.2 Risikofaktoren	14
3.2.3 Symptome und Grading.....	15
3.2.4 Diagnostik.....	16
3.2.4.1 ICE-Score	16
3.2.4.2 Bildgebung.....	17
3.2.4.3 Neurologische Mitbetreuung und EEG	17
3.2.4.4 Fundoskopie.....	18
3.2.4.5 Liquoruntersuchung.....	18
3.2.5 Therapie.....	18
3.2.5.1 Therapiealgorithmus.....	18
3.2.5.2 Basistherapie	19
3.2.5.3 ICANS Grad 1	20
3.2.5.4 ICANS Grad 2	20
3.2.5.5 ICANS Grad 3	20
3.2.5.6 ICANS Grad 4	21
3.2.5.7 Späte Neurotoxizität	21
3.3 Empfehlungen zur Dauer der Tocilizumab-Therapie und zum Steroid-Tapering ..	21

3.4 Alternative immunsuppressive Therapieansätze bei refraktärer Toxi- .. zität	22
3.5 Empfehlungen zum Screening und Monitoring der Patienten	22
3.5.1 Screening: Prästationär vor CAR-T-Zell-Gabe	23
3.5.2 Monitoring: Stationär vor und unmittelbar nach CAR-T-Zell-Gabe	24
3.5.3 Poststationär: Schulung des Patienten.....	24
3.6 Langzeitnebenwirkungen.....	25
3.6.1 Zytopenien	25
3.6.2 Hypogammaglobulinämie	26
3.7 Seltenere Nebenwirkungen.....	26
3.7.1 Infusionsreaktionen	26
3.7.2 Tumorlyse-Syndrom	27
3.7.3 Kardiale Nebenwirkungen.....	27
3.7.4 Hämophagozytische Lymphohistiozytose	27
9 Literatur	28
14 Links.....	30
15 Anschriften der Verfasser	30
16 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten.....	33

CAR-T Zellen: Management von Nebenwirkungen

Stand: Juni 2020

Erstellung der Leitlinie:

- [Regelwerk](#)
- [Interessenkonflikte](#)

Autoren: Veit Leonhard Bücklein, Peter Bader, Ralf C. Bargou, Wolfgang Bethge, Viktoria Blumenberg, Peter Borchmann, Hermann Einsele, Hildegard Greinix, Michael Hudecek, Ulrich Jäger, Andreas Mackensen, Stephan Mielke, Antonia Maria Müller, Claudia Rössig, Michael Schmitt, Max Topp, Andreas Viardot, Louisa von Baumgarten, Michael von Bergwelt-Baildon, Marion Subklewe

1 Zusammenfassung

CAR (*Chimeric antigen receptor*)-T-Zellen sind gentechnisch modifizierte T-Zellen, die Targetantigen-exprimierende Zellen unabhängig vom endogen exprimierten T-Zell-Rezeptor (TCR) erkennen können. Im August 2018 wurden zwei gegen CD19 gerichtete CAR-T-Zell-Produkte, Tisagenlecleucel und Axicabtagen-Ciloleucel, in Europa zugelassen. Eine Behandlung mit CAR-T-Zellen kann mit schweren Nebenwirkungen assoziiert sein und bedarf einer entsprechenden Schulung des multidisziplinären Behandlungsteams. Grundlagen des Managements dieser Nebenwirkungen sollen im Folgenden zusammenfassend dargestellt werden.

Zu den sehr häufigen Akuttoxizitäten gehören Allgemeinsymptome wie Fieber und Schüttelfrost, die in ein Vollbild eines Cytokine-Release-Syndroms (CRS) resultieren können. Weitere, begleitend zum CRS, teils aber auch unabhängig davon auftretende Nebenwirkungen von CAR-T-Zellen sind neurologische Komplikationen, die als Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (*immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*, ICANS) bezeichnet werden. Über die Akuttoxizität hinaus zeigen Patienten nach CAR-T-Zell-Therapie teils langfristige biphasisch verlaufende Zytopenien, die sekundär das Risiko schwerer Infektionen erhöhen.

Eine frühzeitige Behandlung der Akuttoxizitäten, z.B. mit Interleukin-6(-Rezeptor)-Antagonisten und/oder Steroiden, ist von entscheidender Bedeutung zur Verhinderung sekundärer, teils auch schwerwiegender Komplikationen.

Die Durchführung der CAR-T-Zelltherapie ist Zentren mit umfassender Erfahrung im Nebenwirkungsmanagement von zellulären Immuntherapien einschließlich direktem Zugang zur Intensivstation vorbehalten. Vor Anwendung von CAR-T-Zellen in der Zulassung muss ein behandelndes Zentrum ein herstellerspezifisches Qualifizierungsprogramm erfolgreich durchlaufen haben. Bei zugelassenen Arzneimitteln müssen in Deutschland die Vorgaben der Fachinformationen sowie der mitgeltenden Risiko-Management-Pläne beachtet werden.

2 Grundlagen

2.1 CAR-T-Zellen

CAR-T-Zellen sind gentechnisch modifizierte T-Zellen. Für die Herstellung werden autologe T-Zellen des Patienten mit einem Antigen-bindenden Rezeptor (*chimeric antigen receptor*, CAR) transduziert, welcher einerseits eine extrazelluläre Bindungsdomäne gegen das jeweilige Zielantigen enthält (z.B. CD19), und andererseits über kostimulierende Domänen (üblicherweise CD28 oder 4-1BB) und eine intrazelluläre CD3 ζ -Domäne verfügt (CAR-T-Zellen der zweiten Generation) [1]. Damit werden CAR-T-Zellen nach Bindung des Zielantigens unabhängig vom

endogenen TCR aktiviert und induzieren die Lyse der Targetantigen-exprimierenden Zielzelle. In Europa sind bisher die beiden CAR-T-Zell-Produkte Tisagenlecleucel und Axicabtagen-Ciloleucel, die gegen das Zielantigen CD19 gerichtet sind, zur Therapie der therapierefraktären BCP-ALL (Vorläufer-B-Zell Akute lymphoblastische Leukämie, Zulassung für Patienten < 26 Jahre) bzw. des therapierefraktären DLBCL (diffus-großzelliges B-Zell-Lymphom) und des PMBCL (primär mediastinales B-Zell-Lymphom) zugelassen (Cave: substanzspezifische Zulassungen für BCP-ALL und PMBCL). Das Nebenwirkungsprofil der beiden zugelassenen Produkte ist insgesamt ähnlich, wenngleich aus unterschiedlichen kostimulierenden Domänen (4-1BB bei Tisagenlecleucel, CD28 bei Axicabtagen-Ciloleucel) Unterschiede in der Pharmakokinetik und -dynamik resultieren. So ist der Anteil an Patienten, die ein ICANS $\geq$ Grad 3 entwickeln in den klinischen Studien, die zur Zulassung von Axicabtagene-Ciloleucel geführt haben, höher als bei Anwendung von Tisagenlecleucel (28% vs. 12%) [2-4]. Klinische Studien, die beide Präparate und ihr Nebenwirkungsprofil direkt vergleichen, liegen nicht vor.

Eine Vielzahl weiterer CAR-T-Zell-Produkte mit unterschiedlichen CAR-Konstrukten und unterschiedlichen Zielantigenen werden aktuell in klinischen Studien bei hämatologischen Neoplasien und soliden Tumoren geprüft [5, 6]. Die nächste Zulassung (Lisocabtagene Maraleucel) wird erneut für rezidierte/refraktäre (r/r) DLBCL erwartet. Darüber hinaus ist eine Zulassung von Anti-BCMA CAR-T-Zellen zur Therapie des r/r multiplen Myeloms in näherer Zukunft abzusehen. Es ist zu erwarten, dass sich die Nebenwirkungsprofile der verschiedenen CAR-T-Zell-Produkte zumindest zum Teil überlappen. Andererseits ist jedoch auch abzusehen, dass sich Unterschiede in Abhängigkeit vom Zielantigen und seiner Expression im gesunden Gewebe (*on-target-off-tumor* Toxizität), sowie Patienten-spezifischer Faktoren ergeben werden.

3 Nebenwirkungsmanagement von CAR-T-Zellen

3.1 Cytokine Release Syndrom (CRS)

Ein CRS tritt als akutes bis subakutes Krankheitsbild mit Fieber nicht-infektiöser Ursache (als Leitsymptom), grippeähnlichen Symptomen, Hypotonie und Hypoxie nach Gabe von CAR-T-Zellen auf. Beim CRS handelt es sich – trotz der sehr hohen Inzidenz unter CAR-T-Zell-Therapie (siehe [Tabelle 1](#)) – um eine Ausschlussdiagnose. Insbesondere infektiöse Ursachen stellen eine wichtige Differentialdiagnose dar, die eine entsprechende Diagnostik und die zeitnahe Einleitung einer empirischen antibiotischen Therapie erforderlich macht. Das CRS war – vor dem routinemäßigen und frühzeitigen Einsatz von Tocilizumab – die häufigste schwerwiegende Nebenwirkung der CAR-T-Zell-Therapie. Inzidenzen und Schweregrade in den zulassungsrelevanten Studien sind in [Tabelle 1](#) zusammengestellt. Zu beachten ist hierbei, dass die zugrundeliegenden Diagnosekriterien für die Definition des CRS in den Publikationen teils unterschiedlich (und abweichend zu den aktuellen ASTCT-Konsensuskriterien) sind, so dass keine vollständige Vergleichbarkeit zwischen den einzelnen Studien gegeben ist. Eine ausführliche Darstellung der Unterschiede zwischen den Gradingssystemen findet sich in der Publikation der ASTCT-Konsensusempfehlungen sowie in der Publikation von Pennisi et al. [7, 8]

Tabelle 1: Epidemiologie des CRS* und ICANS* unter CAR-T-Zell-Therapie

	Tisagenlecleucel (Kymriah®)		Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta®)
Indikation	BCP-ALL	DLBCL [§]	DLBCL / PMBCL [§]
Inzidenz CRS [%]	90,5 ± 9,7 [†]	57,5 ± 0,7 [‡]	93
CRS ≥ Grad 3 [%]	29,25 ± 11,4 [†]	20 ± 2,8 [‡]	13
Anzahl CRS-assoziiierter Todesfälle	1 (0,5%) [†]	0 (0%) [‡]	2 (1,9%)
Zeit bis CRS-Symptombeginn im Median (min - max)	3 Tage (1-22) [3, 9] ≥ Grad 3: 1 Tag (n.a.), < Grad 3: 4 Tage (n.a.) [10]	3 Tage (n.a.) [2] ≥ Grad 3: 4 Tage (2-8) [2]	2 Tage (1-12)
Mediane Dauer des CRS (min - max)	8 Tage (1-36) [5]	7 Tage (2-30) [2]	8 Tage (n.a.)
Inzidenz ICANS [%]	36,8 ± 16,3 [†]	30,2 ± 12,9	64
ICANS ≥ Grad 3 [%]	17,0 ± 5,7 [3, 11]	11,4 ± 0,9	28
Anzahl ICANS-assoziiierter Todesfälle	1/199 (0,5%) [†]	1 (0,8%)	0 (0%)
Zeit bis ICANS-Symptombeginn im Median (min - max)	6 Tage [10]	6 Tage (1-17) [2]	5 Tage (1-17)
Mediane Dauer des ICANS (min - max)	4 Tage (3-9,5) [10]	≤ 7 Tage in 10/11 Patienten [12]	17 Tage
		14 Tage [2]	
Anteil der Patienten, die Tocilizumab und Steroide aufgrund von CRS oder ICANS erhalten hat	CRS: 34,7% (55/150) ICANS; keine Angaben [3, 10, 11]	Tocilizumab: 3,6% (1/28), keine Steroidtherapie [12]	Tocilizumab: 43% Steroide: 27% (keine CRS-spezifischen Angaben)
		Tocilizumab: 14% (n.a.), davon Tocilizumab + Steroide: 10% (n.a.) [2] (keine CRS-spezifischen Angaben)	
Referenzen	Maude et al., 2018 [3] Gofsteyn et al. 2018 [9] Gardner et al. 2017 [11] Maude et al. 2014 [10]	Schuster et al. 2017 [12] Schuster et al., 2019 [2]	Neelapu et al. 2017 [4]

Legende:

* Mittelwert ± Standardabweichung sind angegeben, sofern nicht anders vermerkt.

† Gepoolte Daten von 4 Studien (n=199). [3, 9, 10, 11]

‡ Gepoolte Daten von 2 Studien (n=121). [2, 12]

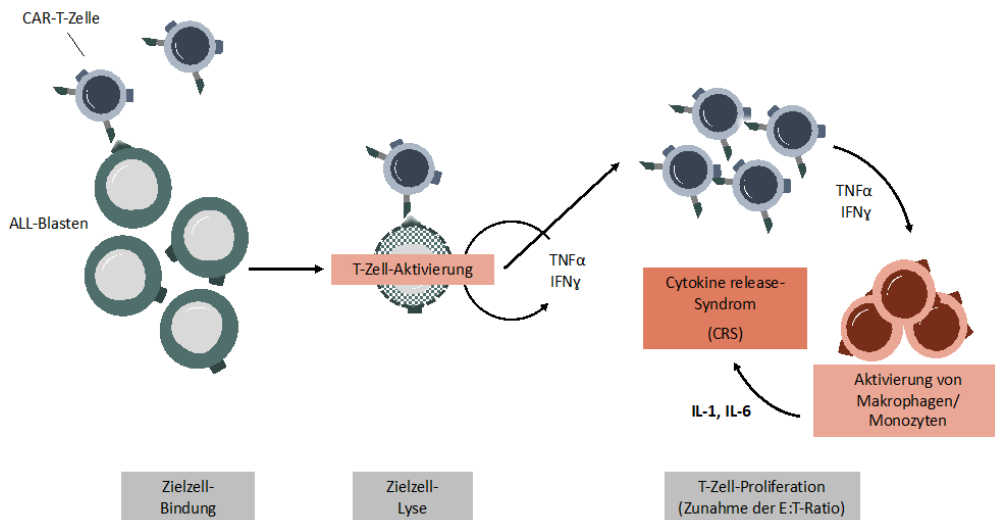
§ Die Studien enthielten auch Patienten mit transformiertem follikulärem Lymphom (tFL). [2, 42][13- 15]

3.1.1 Pathophysiologie

Durch die Interaktion des CAR-Rezeptors mit dem Zielantigen (z.B. CD19) kommt es zur Aktivierung der T-Zellen. Diese setzen in Folge proinflammatorische Zytokine, insbesondere TNF und IFN γ frei, woraus eine immunologische Kaskade resultiert, die von T-Zellen und Bystander-Zellen (wie z.B. Endothelzellen, Monozyten oder Makrophagen, siehe [Abbildung 1](#)) weiter unterhalten wird. [13]

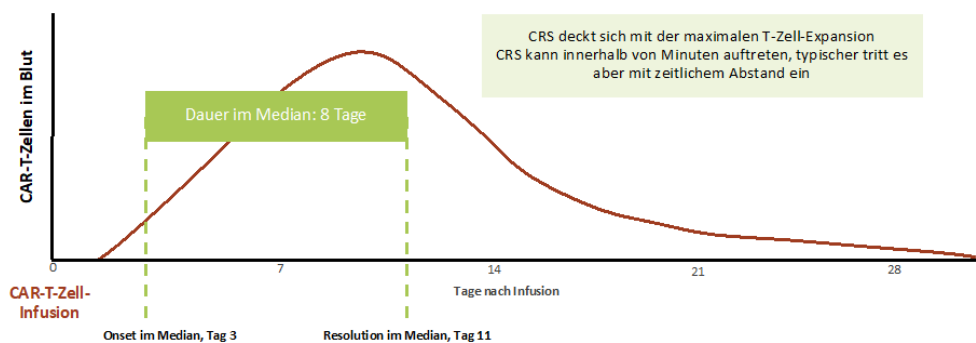
Klinisch äußert sich das CRS in der Regel durch grippe-ähnliche Symptome und Fieber, in schwerwiegenden Fällen auch durch Hypotonie und daraus resultierenden Organtoxizitäten. CRS-assoziierte Veränderungen der Gefäßpermeabilität (im Sinne eines *capillary leak*-Syndroms) tragen zu Organtoxizitäten, insbesondere der respiratorischen Insuffizienz, bei.

Abbildung 1: Pathogenese des Cytokine-release-Syndroms (CRS) unter CAR-T-Zell-Therapie



Der Zeitablauf der CRS-Symptomatik ist abhängig vom CAR-T-Zell-Präparat und Patienten- und krankheitsassoziierten Faktoren, siehe [Abbildung 2](#).

Abbildung 2: Zeitlicher Verlauf des CRS. [14, 15]



Der CRS-Symptomatik durch CAR-T-Zellen liegt eine T-Zell-Expansion *in vivo* zugrunde, die üblicherweise nicht unmittelbar nach Transfusion, sondern mit einem zeitlichen Abstand (im Median nach 3 Tagen) eintritt und um Tag 7 nach Therapie ihr Maximum erreicht. (siehe Kapitel 3.1.3, siehe [Tabelle 1](#)).

Im Verlauf unter Therapie kommt es üblicherweise – z.B. durch Abnahme der T-Zell-Stimulation durch die reduzierte Tumoralast oder T-Zell-Erschöpfung – zu einem Abfall der Zytokinspiegel, und somit zu einer Regredienz der Symptomatik. Das Zeitintervall bis zur Symptombefreiheit ist interindividuell unterschiedlich und kann Tage bis Wochen (Median 8 Tage nach Symptombeginn) umfassen. Bisher existiert kein Nachweis einer klaren Korrelation des Auftretens eines CRS mit dem klinischen Ansprechen der Therapie.

3.1.2 Risikofaktoren

Einflussfaktoren auf die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines CRS unter CD19-gerichteter CAR-T-Zell-Therapie können in patientenbezogene und behandlungsbezogene Faktoren eingeteilt werden:

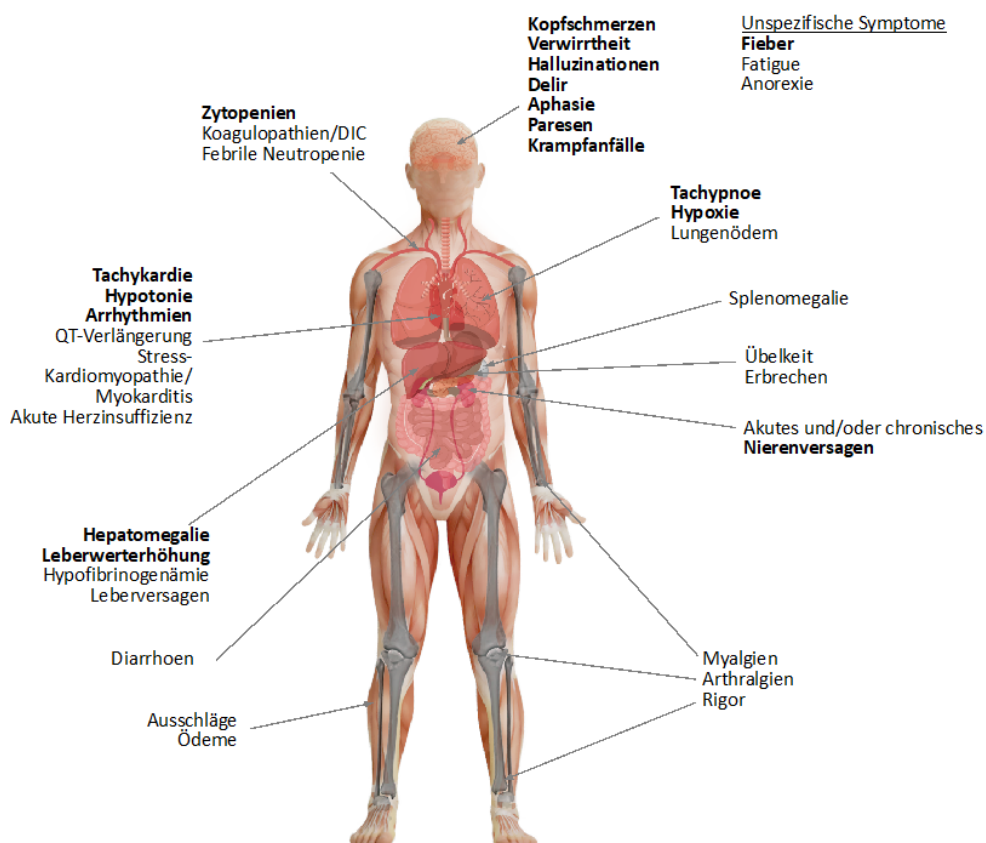
- Patientenassoziierte Faktoren [7, 13, 16]
 - Tumorentität und Tumoralast
 - Begleitende Infektionen/Komorbiditäten des Patienten (insbesondere vorbestehende Erhöhungen von CRP und Ferritin)

- Vorbestehende Thrombozytopenie
- Vorbestehend erhöht nachweisbare Marker endothelialer Aktivierung (Angiopoietin-2, von Willebrand-Faktor) [17]
- Behandlungsassoziierte Faktoren [7, 13, 16]
 - Art und Dosis der lymphozytendepletierenden Chemotherapie (erhöhtes Risiko mit Fludarabin)
 - CAR-T-Zell-Konstrukt (Typ der kostimulatorischen Domäne: CD28 vs. 4-1BB)
 - CAR-Targetantigen (CD19 > CD22/BCMA)
 - Dosis der transfundierten CAR-T-Zellen (2×10^6 – 2×10^8 /kg KG)
 - Expansion der CAR-T-Zellen *in vivo*
 - Früher Anstieg von Entzündungsmarkern oder Zytokinen

3.1.3 Symptome und Grading

Hauptcharakteristikum und oftmals erstes Symptom des CRS ist Fieber. Daneben geht ein CRS mit einer Reihe von Allgemeinsymptomen einher und kann u.U. lebensbedrohliche Organkomplikationen, häufig in Folge einer Hypotonie oder Hypoxie, nach sich ziehen. Eine Übersicht der häufig im Rahmen eines CRS auftretenden Symptome zeigt [Abbildung 3](#).

Abbildung 3: Symptome des CRS.



Das in 2019 konsentiert und publizierte Grading-System der *American Society for Transplantation and Cellular Therapy* (ASTCT) [7] ist Grundlage des CRS-Managements in dieser Leitlinie und ersetzt ältere, teils noch in den Risikomanagement-Plänen für zugelassene Produkte enthaltene Grading-Systeme. Die zulassungsrelevanten Angaben in den produktspezifischen Fachinformationen und Risikomanagement-Plänen gelten dennoch weiterhin.

Tabelle 2: ASTCT CRS Consensus Grading*

Vitalzeichen	CRS Grad 1	CRS Grad 2	CRS Grad 3	CRS Grad 4
Körpertemperatur (°C)	>38°C**	>38°C**	>38°C**	>38°C**
Hypotonie	Keine	Ohne Vasopressor-Bedarf	Mit Bedarf an einem Vasopressor ± Vaso-pressin	Mit Bedarf an mehreren Vasopressoren (außer Vasopressin)
Hypoxie	Keine	Moderater O ₂ -Bedarf (≤6 L/min über NB)	Hoher O ₂ -Bedarf (>6 L/min über NB, RHM, ohne PAP)	Mit PAP -Bedarf/ Intubations-notwendigkeit

Legende:

* CRS-assoziierte Organtoxizitäten können nach CTCAE v5.0 klassifiziert werden, beeinflussen das ASTCT CRS-Grading aber nicht.

** Nicht erklärbar durch alternative Ursachen (v.a. Infektion)

Abkürzungen: NB – Nasenbrille; RHM – Rückhaltemaske; PAP – positive airway pressure.

3.1.4 Diagnostik

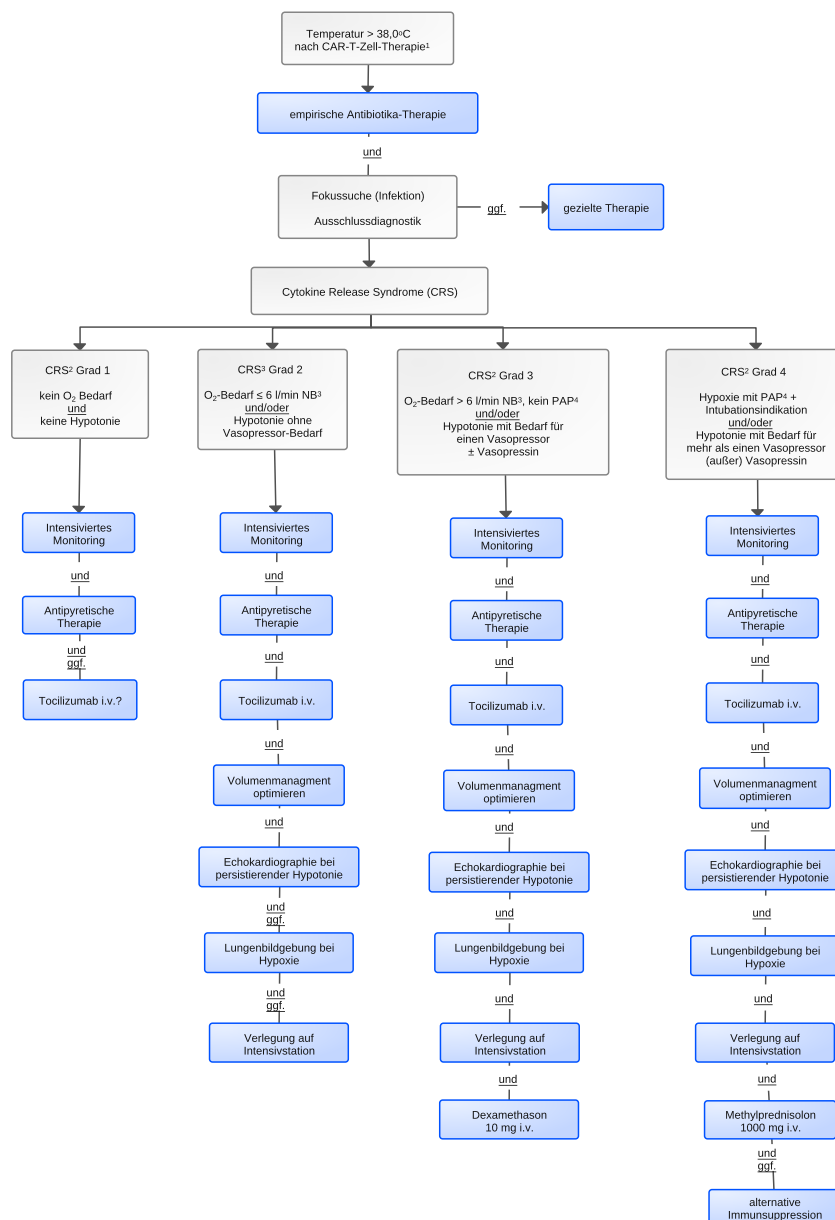
Um ein CRS frühzeitig erkennen und behandeln zu können, ist zeitgerechtes und intensives Monitoring der Patienten zwingend notwendig. Dem Vollbild eines CRS gehen häufig frühe (Warn-) Symptome voraus, die eine weitere Intensivierung des Monitorings dieser Patienten nach sich ziehen sollten. Beispiele hierfür sind Tachykardie oder Tachypnoe.

Da die Symptomatik des CRS unspezifisch ist, müssen andere Ursachen für Fieber, Hypotonie, hämodynamische Instabilität und/oder Atemnot ausgeschlossen werden. Eine Sepsis oder andere Infektionen können parallel zu einem CRS auftreten und damit auch fälschlicherweise als CRS diagnostiziert werden. In Folge der Grunderkrankung, der ausführlichen Vortherapien (alle am Markt befindlichen Therapien haben ihre Zulassung erst bei Versagen der Zweitlinientherapie) und aufgrund der im Vorfeld verabreichten lymphodepletierenden Chemotherapie haben die Patienten ein hohes Risiko für Infektionen, einschließlich opportunistischer Infektionen. Eine sofortige Einleitung einer kalkulierten antibiotischen Therapie bei Auftreten von Fieber (und damit – analog der ASTCT-Kriterien – eines CRS) nach CAR-T-Zell-Therapie ist deshalb von entscheidender Bedeutung. [13]

3.1.4.1 Diagnose- und Therapiealgorithmus bei Fieber

Ein Algorithmus zu Diagnose und Therapie des CRS ist in [Abbildung 4](#) dargestellt. Zu Einzelheiten des stadiengerechten Monitorings und der Therapie siehe Kapitel [3.1.5.2](#) – Kapitel [3.1.5.5](#) und Kapitel [3.3](#).

Abbildung 4: Diagnose- und Therapiealgorithmus bei Auftreten von Fieber mit Verdacht auf CRS nach CAR-T-Zell-Therapie.



Legende:

¹ CAR - Chimeric Antigen Receptor, ² CRS - Cytokine Release Syndrome, ³ NB - Nasenbrille, ⁴ PAP - Positive Airway Pressure

3.1.5 Therapie

Die Therapie des CRS erfolgt in Abhängigkeit des vorliegenden ASTCT-Gradings, siehe [Tabelle 2](#). Auf ältere Grading-Systeme [14, 18, 22] wird teils noch in den Risikomanagement-Plänen zu den zugelassenen Produkten verwiesen, auf diese wird hier jedoch nicht näher eingegangen. Eine Erhebung des CRS-Gradings analog der ASTCT-Empfehlungen sollte in den ersten 7 Tagen nach CAR T-Zell-Therapie mindestens alle 12 Stunden bzw. immer bei Neuauftreten von Symptomen erfolgen (zu Einzelheiten des Monitorings siehe Kapitel 3.5).

3.1.5.1 Basistherapie

Die Basistherapie ist in [Tabelle 3](#) zusammengefasst.

Tabelle 3: Basistherapie bei CRS

Wann?	Innerhalb von 5 h vor und bis 10 Tage nach CAR-T-Zell-Therapie (bei Symptombfreiheit) oder bis 5 Tage nach Abklingen CRS-spezifischer Symptome
Management	• Auf ausreichende Volumentherapie (in Abhängigkeit von der kardialen Funktion) achten, ggf. diuretische Maßnahmen • Regelmäßige Kontrolle der Vitalzeichen (alle 8 Stunden) vom Tag des Therapiestarts bis zum Abklingen einer evtl. CRS-Symptomatik bzw. bis zur Entlassung: ◦ Temperaturkontrolle (ggf. alle 4 Stunden) ◦ Herzfrequenz, RR und sO₂-Messung • Bestimmung des ICE-Scores alle 12 Stunden (siehe Kapitel 3.2.4.2) • Hochrisikopatienten (z.B. mit signifikant erhöhtem CRP/Ferritin vor CAR-T-Zell-Transfusion oder hoher Tumorlast) sollten ggf. ab CAR-T-Zell-Transfusion noch engmaschiger überwacht werden, z.B. analog der Empfehlungen für Patienten mit CRS Grad 2 inkl. kontinuierlicher zentraler Monitorüberwachung

3.1.5.2 CRS Grad 1

Die Therapie bei CRS Grad 1 ist in [Tabelle 4](#) zusammengefasst.

Tabelle 4: Therapie bei CRS Grad 1

Wann?	• Temperatur $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ • keine Hypotonie oder Hypoxie
Management	• Volumentherapie (in Abhängigkeit von der kardialen Funktion) ggf. optimieren/eskalieren • Intensivierung des Vitalzeichen-Monitorings (Temperatur, Herzfrequenz, RR und sO₂): min. 2-stündlich • Intensivierung des Neuro-Monitorings: 4-stündliche Erhebung des ICE-Scores (siehe Kapitel 3.2.4.2) • Fokussuche: Blutkulturen, Urin-Status und -Bakteriologie, Lungenbildgebung erwägen (siehe Onkopedia-Leitlinie „FUO bei Neutropenischen Patienten“) • Start kalkulierte Breitspektrum-Antibiotika-Therapie (Behandlung analog der Onkopedia-Leitlinie „FUO bei Neutropenischen Patienten“, bei angenommener ausgeprägter Infektgefährdung durch die meist umfangreichen Vortherapien (häufig B-Zell-Aplasie mit ggf. Immunglobulinmangelsyndrom, teilweise Z.n. Langzeit-Steroidtherapie und/oder allogener SZT)) • Antipyretische Therapie: ◦ Paracetamol 1 g i.v.; max. 4x tgl. ◦ Alternativ/additiv Metamizol 500 – 1000 mg; KI beachten, Vorsicht bei Hypotonie und / oder Krea $>1,5$ mg/dl • Bei Persistenz der Beschwerden >24 h: Therapie analog Grad 2 erwägen
Besonderheit für Axibactagen-Ciloleucel	• Zusätzlich Steroideinsatz erwägen: Dexamethason 10 mg i.v. als Einmalgabe bei ausbleibender Besserung unter Tocilizumab nach 3 Tagen [19]

3.1.5.3 CRS Grad 2

Die Therapie bei CRS Grad 2 ist in [Tabelle 5](#) zusammengefasst.

Tabelle 5: Therapie bei CRS Grad 2

Wann?	- Temperatur $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ (Ausnahme: unter antipyretischer Therapie) - moderate Hypotonie ohne Vasopressor-Bedarf und/oder Hypoxie mit O_2-Bedarf ≤ 6 L/min über Nasenbrille
Management Grundlagen	Es gelten alle Therapieprinzipien analog Grad 1 (siehe dort) Intensivierung des Vitalzeichen-Monitorings: kontinuierliche zentrale Monitorüberwachung: - EKG (zur Erkennung von Arrhythmien) sO_2 - RR (NIB, bei höhergradiger Hypotonie ggf. kontinuierliche arterielle Messung) - min. 4-stündliche Temperaturmessung
Management Hypotonie	- Flüssigkeitsbolus 500-1000 ml NaCl 0,9%, G 5% und/oder Vollelektrolyt-Infusionslösungen, ggf. kurzfristig wiederholen, falls RR weiter <90 mmHg syst. Tocilizumab* 8 mg/kg KG über 1 h i.v. (max. 800mg), ggf. nach 8 h bei persistierendem CRS wiederholen (max. 4 Gaben) - Verlegung auf Intensivstation erwägen - Bei Persistenz des RR <90 mmHg nach 2 Flüssigkeitsboli und nach Tocilizumab: Start Vasopressor-Therapie nach lokalen Standards ($\rightarrow$ CRS Grad 3, Therapie siehe dort)
Management Hypoxie	O_2-Gabe Tocilizumab* 8 mg/kg KG über 1 h i.v. (max. 800mg), ggf. nach 8 h bei persistierendem CRS wiederholen (max 4 Gaben) - Ggf. Start Steroidtherapie (Dexamethason* 10 mg alle 6 h i.v.) bei Persistenz der Hypoxie nach max. 4 Tocilizumab-Gaben, dann auch Lungenbildgebung evaluieren - Bei Anstieg des O_2-Bedarfs >6 l/min über NB $\rightarrow$ CRS Grad 3, Therapie siehe dort
Besonderheit für Axibactagen- Cilo-leucel	Frühen Steroideinsatz erwägen: Dexamethason 10mg i.v. als Einmalgabe, sobald Kriterien für CRS Grad 2 erfüllt sind [19]

Legende:

*Zur Dauer der Therapie mit Tocilizumab und Steroiden siehe Kapitel 3.3.

3.1.5.4 CRS Grad 3

Die Therapie bei CRS Grad 3 ist in [Tabelle 6](#) zusammengefasst.

Tabelle 6: Therapie bei CRS Grad 3

Wann?	- Temperatur $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ (Ausnahme: unter antipyretischer Therapie) - Hypotonie mit Vasopressor-Bedarf (ein vasoaktives Medikament $\pm$ Vasopressin) und/oder Hypoxie mit O_2-Bedarf >6 l/min über Nasenbrille
Therapie Grundlagen	Es gelten alle Therapieprinzipien analog Grad 1 & 2 (siehe dort) Verlegung auf Intensivstation
Therapie Hypotonie	Es gelten alle Therapieprinzipien analog Grad 2 (siehe dort) Sofortige Steroidtherapie (Dexamethason* 10 mg alle 6 h i.v.), bei Unwirksamkeit nach zwei Dosen Erhöhung auf 20 mg alle 6 h i.v.
Therapie Hypoxie	Es gelten alle Therapieprinzipien analog Grad 2 (siehe dort) Sofortige Steroidtherapie (Dexamethason* 10 mg alle 6 h i.v., bei Unwirksamkeit nach zwei Dosen Erhöhung auf 20 mg alle 6 h i.v.) - bei PAP-Bedarf oder Intubationsindikation $\rightarrow$ CRS Grad 4, Therapie siehe dort

Legende:

*Zur Dauer der Therapie mit Tocilizumab und Steroiden siehe Kapitel 3.3.

3.1.5.5 CRS Grad 4

Die Therapie bei CRS Grad 4 ist in [Tabelle 7](#) zusammengefasst.

Tabelle 7: Therapie bei CRS Grad 4

Wann?	• Temperatur $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ (Ausnahme: unter antipyretischer Therapie) • Hypotonie mit Vasopressor-Bedarf (>1 vasoaktives Medikament, außer Vasopressin) und/oder Hypoxie mit PAP- oder Intubations-Indikation
Therapie Grundlagen	• Es gelten alle Therapieprinzipien analog Grad 1-3 (siehe dort) • Bei ausbleibender Besserung alternative Immunsuppressiva in Betracht ziehen (siehe Kapitel 3.4)
Therapie Hypotonie	• Es gelten alle Therapieprinzipien analog Grad 1-3 (siehe dort) • Sofortige Steroidtherapie (Methylprednisolon* 1 g i.v. 1× tgl. anstelle von Dexamethason)
Therapie Hypoxie	• Es gelten alle Therapieprinzipien analog Grad 1-3 (siehe dort) • Sofortige Steroidtherapie (Methylprednisolon* 1 g i.v. 1× tgl. anstelle von Dexamethason*)

Legende:

*Zur Dauer der Therapie mit Tocilizumab und Steroiden siehe Kapitel 3.3.

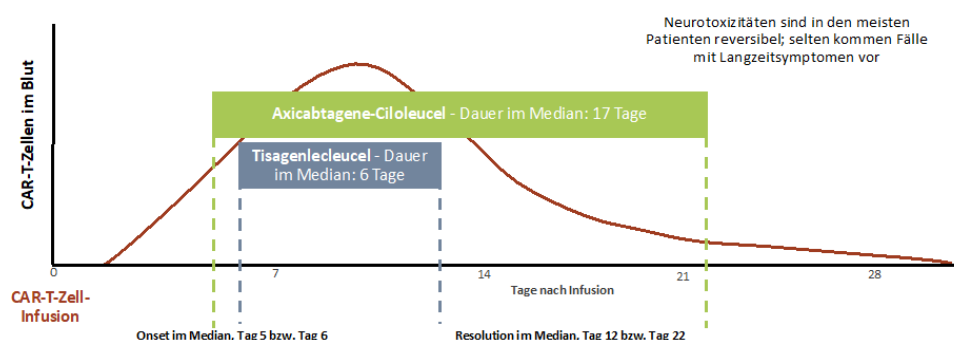
3.2 Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS)

ICANS umfasst einen Beschwerdekomples, der mit variablen und heterogen ausgeprägten neurologischen Symptomen wie einer Vigilanzminderung, kognitiven Defiziten, Aphasie und epileptischen Anfällen einhergehen kann. In seltenen Fällen kann es dabei auch zu einem rasch progredienten therapierefraktären fatalen Hirnödem kommen. ICANS ist als Folge einer pathophysiologisch nur unzureichend verstandenen Enzephalopathie nach Applikation von T-Zell-aktivierenden Therapien zu beobachten.

Ein ICANS tritt als vielgestaltiges Krankheitsbild in Erscheinung, das leicht- und schwergradig verlaufen kann und bei dem es sich – analog zum CRS – um eine Ausschlussdiagnose handelt. Die Abklärung erfordert immer den Ausschluss neurologischer Nebenwirkungen anderer Ätiologie. ICANS ist nach dem CRS die häufigste Nebenwirkung einer Therapie mit CAR-T-Zellen. Als potenziell lebensbedrohliches Krankheitsbild bestimmt die frühzeitige klinische Diagnose sowie die Schweregradeinteilung am Patientenbett das weitere Monitoring und die Therapie. Angaben zu ICANS-Häufigkeiten und Schweregraden sind in [Tabelle 1](#) zusammengestellt.

Neurotoxizität tritt je nach CAR-T-Zell-Präparat typischerweise 5-6 Tage nach CAR-T Zell-Applikation auf und weist eine Dauer von im Median 6-17 Tagen auf (siehe [Abbildung 5](#)). Vereinzelt ist ein spät einsetzendes ICANS bis zu 4 Wochen nach CAR-T Therapie zu beobachten. ICANS kann kombiniert mit einem CRS (ca. 90% der Fälle) oder nach CAR-T-Zell-Therapie unabhängig von einem CRS (ca. 10% aller Fälle) bis zu vier Wochen nach Zelltransfusion auftreten. Bei Patienten, die ICANS unabhängig von einem CRS *de novo* entwickeln, fallen die Symptome häufig milder aus. [20]

Abbildung 5: Zeitlicher Verlauf des ICANS [14]



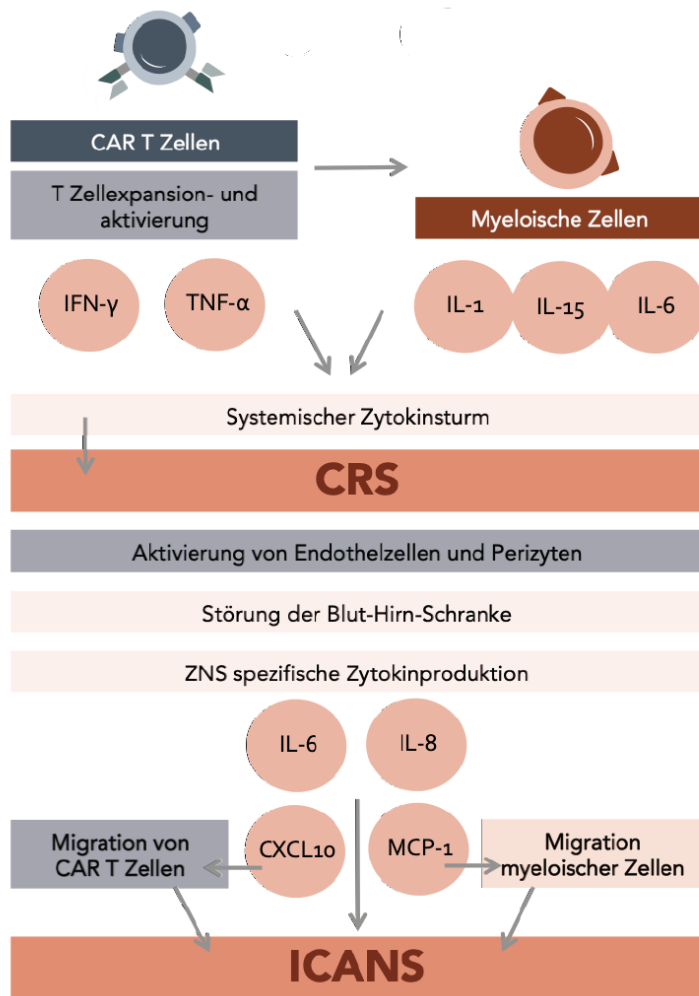
3.2.1 Pathophysiologie

Die Pathophysiologie der Neurotoxizität ist nur unzureichend verstanden. Grundsätzlich scheinen für CRS und ICANS gemeinsame pathologische Mechanismen relevant zu sein, siehe [Abbildung 6](#). So führt die systemische, IL-6-vermittelte überschießende Freisetzung von Zytokinen zu einer endothelialen Dysfunktion mit resultierender Störung der Blut-Hirn-Schranke. Hierdurch kommt es zu einer passiven Diffusion von Zytokinen (z.B. IL-1, IL-15, IL-6) sowie zu einer verstärkten Transmigration von Entzündungszellen (v.a. myeloische Zellen und CAR-T-Zellen) ins ZNS.

Darüber hinaus scheinen davon unabhängige ZNS-spezifische Pathomechanismen zu existieren, die erklären können, warum ICANS auch ohne ein begleitendes CRS auftreten kann: Im Rahmen von ICANS kommt es im Vergleich zur systemischen Zirkulation zu einem überproportional hohem Anstieg proinflammatorischer Zytokine (z.B. IL-1, IL-6, IL-8, MCP-1 und IP-10) im ZNS. Dieses legt eine ZNS-spezifische Zytokinproduktion z.B. durch eingewanderte Immuneffektorzellen (CAR-T Zellen, myeloische Zellen) nahe [\[21, 22\]](#). Präklinische Daten sprechen dafür, dass insbesondere die IL-1-Ausschüttung myeloischer Zellen das Auftreten von Neurotoxizität maßgeblich beeinflusst und eine IL-1-Rezeptorblockade einen möglichen therapeutischen Angriffspunkt zur Behandlung von ICANS darstellt [\[23, 24\]](#). Klinische Daten hierzu fehlen allerdings bislang.

Außerdem konnte mittels RNASeq gezeigt werden, dass cerebrale Perizyten gering CD19 exprimieren, was die Neurotoxizität von Anti-CD19-gerichteten Therapien erklären könnte [\[25\]](#). Als weiterer Pathomechanismus scheint die Zytokin-induzierte Exzitotoxizität eine Rolle zu spielen. Diese führt zu einer exzessiven neuronalen Aktivierung mit nachfolgender Zellschädigung. Hierfür spricht neben der Klinik (auftreten von epileptischen Anfällen und Myoklonien) eine Erhöhung entsprechender exzitatorischer Mediatoren (Quinolinsäure, Glutamat) im Liquor von Patienten mit ICANS [\[21\]](#).

Abbildung 6: Pathophysiologie.*



Legende:

*Adaptiert nach von Baumgarten et al. [unpubliziert]; Giavridis et al., 2018 [24]; Rossi et al. [unpubliziert]

3.2.2 Risikofaktoren

Risikofaktoren für Neurotoxizität nach CAR-T-Zell-Therapie können in patienten-, krankheits- und therapieassoziierte Faktoren unterteilt werden. [20- 22][24, 26, 27]

- Patientenassoziierte Faktoren
 - vorbestehende neurologische Erkrankungen (z.B. Epilepsie, strukturelle, ggf. auch altersassoziierte Veränderungen des Gehirns)
 - Nieren- und Leberfunktionseinschränkung
 - Infektionen
 - Hypoxämie
 - Alter (jung > alt)
 - vorbestehende Infektionen
- Krankheitsassoziierte Risikofaktoren
 - Antigen- und Tumorlast (z.B. >20% Blasten im Knochenmark, bulky disease)
- Therapieassoziierte Faktoren
 - Art der lymphodepletierenden Konditionierung
 - Hohe Dosierung der CAR-T-Zellen (ab $2 \times 10^7/\text{kg}$)
 - CAR-T-Zell-Design: kostimulatorische Domäne (CD28 und 4-1BB)

- Starke CAR-T-Zellexpansion: Zellzahl im peripheren Blut und im Liquor
- High-Risk CRS, early onset CRS (CRS innerhalb von 3 Tagen)
- Früher Anstieg von IL-6 und C-reaktivem Protein (CRP)
- Serumspiegel bestimmter Zytokine und Serumproteine (IL-8, IL-10, IL-15, Granzyme B, IFN γ , TGF- β , MCP1, IP10, EGF)
- Biomarker endothelialer Aktivierung

Ein potentieller zusätzlicher Risikofaktor ist die Behandlung eines CRS mit dem IL-6-Rezeptor-Antagonisten Tocilizumab. Die Blockade des IL-6-Rezeptors bewirkt initial die kompensatorische Erhöhung der systemischen IL-6-Spiegel, die aufgrund der potentiell neurotoxischen Wirkung von IL-6 dann möglicherweise das Risiko für das Auftreten eines ICANS erhöhen [28]. Die erhöhten IL-6-Spiegel resultieren jedoch nicht in einer erhöhten Inzidenz von ICANS in Patienten, die Tocilizumab erhalten haben. Entsprechend findet diese Beobachtung in den aktuellen Therapieempfehlungen keine Berücksichtigung.

3.2.3 Symptome und Grading

Im Rahmen eines ICANS können eine Vielzahl neurologischer, üblicherweise zentralnervöser Dysfunktionen auftreten. Potentielle Symptome des ICANS sind im Folgenden gelistet. Diese können einzeln oder kombiniert und in variabler Ausprägung auftreten.

- Myoklonien, Tremor*
- Kopfschmerzen*
- Halluzinationen*

* unspezifische Symptome, die analog der ASTCT-Konsensusempfehlungen [7] nicht zum Grading des ICANS herangezogen werden sollen

- Veränderungen des Schriftbildes
- Ataxie, Dysmetrie
- Sprachstörungen (Aphasie, Dysarthrie)
- Veränderungen des Gemütszustandes, hirnorganisches Psychosyndrom
- kognitive und mnestiche Defizite
- Agitation, Delirium
- Vigilanzminderung
- Sensomotorische Defizite
- Inkontinenz
- Epileptische Anfälle
- Hirnödem[§]

[§]CAVE: Hirnödem als seltene Komplikation kann rapide verlaufen und innerhalb von 24 h zum Tod führen.

Typischerweise verlaufen die Symptome mild bis moderat und selbstlimitierend. Sie können jedoch auch rasch fluktuieren. Selten sind rapide progrediente fatale Verläufe möglich. Aus diesem Grund benötigen Patienten mit ICANS ein intensives Monitoring (siehe Kapitel 3.5). Die Erfahrungen in der Behandlung von Patienten mit Neurotoxizität nach CAR-T-Zell-Therapie zeigt, dass bestimmte Symptome (Veränderungen des Schriftbilds, Orientierungsstörung, Aphasie) frühzeitig im Krankheitsverlauf auftreten und durch entsprechende Scores (siehe Kapitel

3.2.4.2) erfasst werden können. Das 2019 konsentiert und publizierte Grading-System der *American Society for Transplantation and Cellular Therapy* (ASTCT) [7] ist Grundlage des ICANS-Managements in dieser Leitlinie; siehe [Tabelle 8](#).

Tabelle 8: ASTCT ICANS Consensus Grading*

	ICANS Grad 1	ICANS Grad 2	ICANS Grad 3	ICANS Grad 4
ICE-Score*	7-9	3-6	0-2	0 (Patient nicht erweckbar; keine Fähigkeit zur Testdurchführung)
Bewusstseins-störung	Spontan erweckbar	Durch Ansprache erweckbar	Durch taktilen Reiz erweckbar	Patient ist nicht erweckbar oder nur durch repetitive taktile Reize. Stupor oder Koma
Epileptischer Anfall	N/A	N/A	Jeder Anfall mit rascher, vollständiger Rückbildung, oder nicht konvulsive Anfälle im EEG die auf Intervention ansprechen	Lebensbedrohlicher Anfall (Dauer >5 min), oder repetitive Anfälle ohne Rückkehr zur Baseline
Motorik	N/A	N/A	N/A	Höhergradiges motorisches Defizit (Hemi- oder Paraparese)
Erhöhter ICP oder zerebrales Ödem	N/A	N/A	Fokales zerebrales Ödem in der zerebralen Bildgebung	Diffuses zerebrales Ödem in der zerebralen Bildgebung; Dekortikationsstarre, oder Abduzensparese oder Papillenödem oder Cushing-Reflex (ICP ↑ RR ↑, HF ↓)

Legende:

* siehe Kapitel 3.2.4.2

Abkürzungen: ICE – Immuneffektorzell-assoziierte Enzephalopathie; EEG – Elektroenzephalogramm; ICP – intrakranieller Druck; RR- Blutdruck; HF – Herzfrequenz.

3.2.4 Diagnostik

Alle Patienten sollten nach CAR-T-Zell-Transfusion regelmäßig auf neurologischen Nebenwirkungen gescreent werden. Diesbezügliche Empfehlungen sind im Kapitel 3.5 dargestellt.

ICANS ist eine Ausschlussdiagnose. Bei neu aufgetretenen neurologischen Symptomen nach CAR-T-Zell-Therapie sollten deshalb andere relevante Differentialdiagnosen, wie Infektionen (z. B. virale oder bakterielle Enzephalitiden oder eine zerebrale Toxoplasmose) sowie zerebrale Blutungen oder Ischämien ausgeschlossen werden. Die Diagnostik sollte – zumindest bei ICANS ≥ Grad 2 – deswegen immer eine neurologische Untersuchung, eine zerebrale Bildgebung (idealerweise MRT mit Kontrastmittel, ansonsten cCT ggf. mit CT-Angiographie), ein EEG sowie ggf. eine Liquorpunktion umfassen. Zu beachten ist, dass ein ICANS durch eine Begleitmedikation, die die Anfallsschwelle senkt oder eine ZNS-Depression verursacht, sowie durch eine parallel bestehende Leber- und Nierenfunktionsstörungen verstärkt werden kann.

3.2.4.1 ICE-Score

Der ICE-Score (*Immune Effector Cell-associated Encephalopathy*) findet als aktualisierte Erweiterung des ursprünglich verwendeten CARTOX-Scores [18] Eingang in die ASTCT-Empfehlungen zum Grading des ICANS [7]. Vor CAR-T-Zell-Therapie sollte ein initialer Wert, und nach Transfusion risikoadaptiert alle 12 h oder häufiger (insbesondere beim Auftreten eines CRS oder neurologischer Symptome) ein Verlaufswert dokumentiert werden. Kriterien des ICE-Score sind in [Tabelle 9](#) zusammengefasst.

Tabelle 9: ICE-Score

Kategorie	Aufgabe	Punkte
Orientieren	Jahr	1
	Monat	1
	Stadt	1
	Krankenhaus	1
Benennen	Gegenstand 1	1
	Gegenstand 2	1
	Gegenstand 3	1
Schreiben	Schreiben eines Standardsatzes	1
Konzentrieren	Rückwärtszählen von 100 auf 10 in 10er-Schritten	1
Befolgen	Durchführen einer Geste (z.B. zwei Finger zeigen, Augen schließen, Zunge herausstrecken)	1
ICE SCORE GESAMT		10

3.2.4.2 Bildgebung

Die Wahrscheinlichkeit eines ZNS-Befalls ist im aktuell für CAR-T-Zellen geltenden Patientenkollektiv mit refraktären oder rezidierten Erkrankungen im Unterschied zur Erstdiagnose erhöht [29].

Vor CAR-T-Zell-Therapie sollte deshalb die Durchführung einer MRT-Untersuchung des Schädels im Rahmen des Screenings erwogen werden. Diese soll zum einen das Staging komplettieren, und zum anderen Risikofaktoren für Neurotoxizität, wie z.B. neurologische Vorerkrankungen identifizieren.

Bei Auftreten eines ICANS Grad 2 (bzw. auch bei persistierendem ICANS°1) ist eine Bildgebung mittels cMRT indiziert. Falls diese Untersuchungsmodalität nicht zeitnah zur Verfügung steht, sollte eine kraniale Computertomographie (cCT), bei klinischem V.a. Ischämie ggf. mit CT-Angiographie, veranlasst werden. cMRI und cCT zeigen bei Vorliegen eines ICANS häufig keine Auffälligkeiten. Ein schweres ICANS kann jedoch zu einer reversiblen T2/FLAIR-MRT-Hyperintensität führen, an der die Thalami, die Basalganglien, der Hirnstamm und selten auch das Balkensplenium beteiligt sind. Darüber hinaus kann es in seltenen Fällen zu einem rapide fortschreitenden, vasogenen Hirnödem, einem meningealen Enhancement sowie zu multifokalen Mikroblutungen kommen [18, 22].

3.2.4.3 Neurologische Mitbetreuung und EEG

Vor Durchführung einer CAR-T-Zell-Therapie sollte zur Identifikation von Patienten mit erhöhtem Risiko neurologischer Nebenwirkungen die Durchführung eines Baseline-EEGs und eine neurologische Vorstellung erwogen werden.

Bei Auftreten eines ICANS, in jedem Fall ab $\geq$ Grad 2 sollte eine neurologische Mitbeurteilung erfolgen und zeitnah eine EEG-Diagnostik zum Ausschluss epileptischer Anfälle bzw. eines non-convulsiven Status durchgeführt werden. Letzterer ist bei bis zu 10% der Patienten im Verlauf eines ICANS zu beobachten [18]. Daneben zeigt das EEG bei ICANS häufig eine diffuse generalisierte oder frontale Verlangsamung mit oder ohne triphasische Wellen. Ist ein EEG nicht sofort verfügbar, sollte bis zur Durchführung des EEGs bei entsprechendem Verdacht eine antikonvul-

sive Medikation erwogen werden, welche nach Ausschluss von epileptischen Anfällen nicht notwendigerweise fortgeführt werden muss.

3.2.4.4 Fundoskopie

Durch eine Fundusspiegelung kann indirekt ein erhöhter Hirndruck erfasst werden (Stauungspapille). Dieses Verfahren ist von nachrangiger Bedeutung. Vor Durchführung einer Liquorpunktion ist der Ausschluss von Hirndruck durch eine cCT oder cMRT Standard.

3.2.4.5 Liquoruntersuchung

Eine Liquoruntersuchung vor CAR-T-Zell-Therapie ist bei Vorläufer-B-ALL immer indiziert (ca. 2-3 Wochen vor Start der Lymphodepletion). Bei DLBCL sollte eine Liquoruntersuchung bei klinischem Verdacht einer ZNS-Manifestation durchgeführt werden.

Nach CAR-T-Zell-Therapie ist bei ICANS $\geq$ Grad 2 immer und ggf. bei anhaltender Neurotoxizität Grad 1 eine Liquoruntersuchung indiziert nach Ausschluss von Kontraindikationen

Bei Vorliegen von Neurotoxizität $\geq$ Grad 2 nach ICANS kann nach bildmorphologischem Ausschluss einer (beginnenden) Einklemmung und vor diagnostischer Liquorpunktion eine Messung des intrakraniellen Drucks (intracranial pressure, ICPs) per Liquormanometrie erwogen werden.

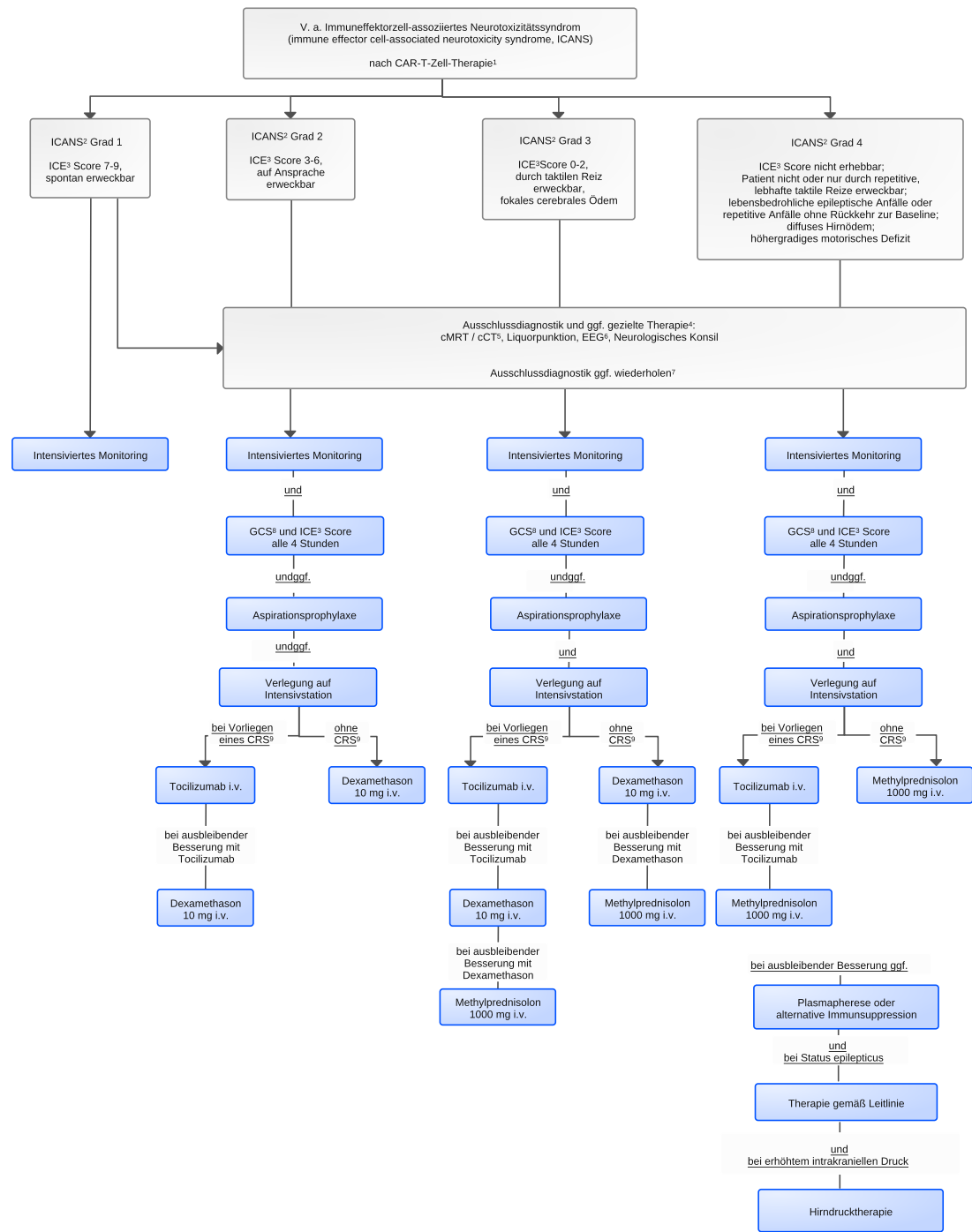
Die Liquorpunktion dient dem Ausschluss einer zugrundeliegenden ZNS-Infektion und sollte erst nach bildgebendem Ausschluss eines erhöhten Hirndrucks durchgeführt werden. Es sollten hierbei eine Bestimmung von Eiweiß, Glucose, Lactat, Zellzahl erfolgen und eine Zelldifferenzierung durchgeführt werden. Darüber hinaus sollte eine breite Erregerdiagnostik (Bakterien, Viren, ggf. Pilze und Parasiten) durchgeführt werden (CAVE: bei systemischer Zytopenie sollte die Erregerdiagnostik auch bei normaler Zellzahl im Liquor durchgeführt werden).

3.2.5 Therapie

3.2.5.1 Therapiealgorithmus

Ein Algorithmus zu Diagnose und Therapie des ICANS ist in [Abbildung 7](#) dargestellt. Zu Einzelheiten des stadiengerechten Monitorings und der Therapie siehe Kapitel [3.2.5.2](#) – Kapitel [3.2.5.5](#) und Kapitel [3.3](#).

Abbildung 7: Diagnose- und Therapiealgorithmus bei Verdacht auf ICANS nach CAR-T-Zell-Therapie



3.2.5.2 Basistherapie

Die Basistherapie bei ICANS ist in [Tabelle 10](#) zusammengefasst.

Tabelle 10: Basistherapie bei ICANS

Wann?	Innerhalb von 5 h vor und bis 10 Tage nach CAR-T-Zell-Therapie (bei Symptombfreiheit) oder bis 5 Tage nach Abklingen ICANS-spezifischer Symptome
Management	• Bestimmung des ICE-Scores alle 12 Stunden (siehe Kapitel 3.2.4.2) • Hochrisikopatienten (z.B. mit signifikant erhöhtem CRP/Ferritin vor CAR-T-Zell-Transfusion oder hoher Tumorlast) sollten ggf. bereits ab CAR-T-Zell-Transfusion engmaschig überwacht werden, z.B. mittels kontinuierlicher zentraler Monitorüberwachung und 8-stündlicher Bestimmung des ICE-Scores • Zentralnervös wirksame Medikamente, die sedierend oder die Krampfschwelle senkend wirken können (z.B. Benzodiazepine, Neuroleptika), sollten während des stationären Aufenthalts und in den ersten vier Wochen nach CAR-T-Zell-Gabe nur mit Vorsicht angewendet werden.

3.2.5.3 ICANS Grad 1

Die Therapie bei ICANS Grad 1 ist in [Tabelle 11](#) zusammengefasst.

Tabelle 11: Therapie bei ICANS Grad 1

Wann?	ICANS Grad 1 nach ASTCT
Diagnostik und Therapie	• intravenöse Volumentherapie • Medikamentenapplikation: bei Dysphagie Umstellung auf i.v.-Medikation • Intensivierung des Monitorings: Erhebung ICE-Score alle 4 Stunden; Schriftprobe genau beachten! • Bildgebung erwägen: ◦ Bevorzugt cMRT mit KM, falls nicht zeitnah verfügbar cCT mit KM, ggf. CT-Angiographie zum Ausschluss Hirnödeme, Blutung und Hirndruck ◦ Ggf. MRT Myelon bei V.a. spinaler Symptomatik • Konsil Neurologie erwägen • EEG erwägen • Krampfprophylaxe erwägen (z.B. Levetiracetam) • Bei Persistenz der Neurotoxizität Grad 1 (z.B. >24 h) LP erwägen (siehe Grad 2) • Bei Persistenz >24 h nach Therapie mit Axi-bactagen- Ciloleucel: Dexamethason 10mg alle 6h erwägen
Besonderheit für Axi-bactagen- Ciloleucel	• Frühen Steroideinsatz erwägen: Dexamethason 10mg i.v. als Einmalgabe [19]

3.2.5.4 ICANS Grad 2

Die Therapie bei ICANS Grad 2 ist in [Tabelle 12](#) zusammengefasst.

Tabelle 12: Therapie bei ICANS Grad 2

Wann?	ICANS Grad 2 nach ASTCT
Diagnostik und Therapie	Es gelten alle Therapieprinzipien analog Grad 1 (siehe dort), sowie zusätzlich • Intensivierung des Monitorings: Erhebung ICE-Score & Glasgow Coma Scale (GCS) alle 4 Stunden • <u>Bildgebung</u> (falls noch nicht erfolgt), siehe Grad 1 • <u>EEG</u> (falls noch nicht erfolgt) • <u>Liquorpunktion</u>: Liquoruntersuchung, siehe Kapitel 3.2.4.5 • Aspirationsprophylaxe • Verlegung auf Intensivstation erwägen • Dexamethason* (10 mg i.v. alle 6-12 Stunden) • <u>Assoziation mit CRS: Tocilizumab* (8 mg/kg KG über 1 h i.v., max. 800mg), ggf. nach 8 h wiederholen (max. 4 Gaben)</u>

Legende:

**Zur Dauer der Therapie mit Tocilizumab und Steroiden siehe Kapitel [3.3](#).*

3.2.5.5 ICANS Grad 3

Die Therapie bei ICANS Grad 3 ist in [Tabelle 13](#) zusammengefasst.

Tabelle 13: Therapie bei ICANS Grad 3

Wann?	ICANS Grad 3 nach ASTCT
Diagnostik und Therapie	Es gelten alle Therapieprinzipien analog Grad 1 und Grad 2 (siehe dort), sowie zusätzlich • Verlegung auf Intensivstation • Dexamethason* (10 mg i.v. alle 6 Stunden), zum Ausschleichen siehe Kapitel 3.3 • Assoziation mit CRS: Tocilizumab* (8 mg/kg KG über 1 h i.v., max. 800mg), ggf. nach 8 h wiederholen (max. 4 Gaben) • Bei ausbleibender Besserung Behandlung analog der Empfehlung für Grad 4
Besonderheit für Axi-bactagen- Ciloleucel	• Frühen hochdosierten Steroideinsatz erwägen: Methylprednisolon 1g i.v. 1x tgl. [19]

Legende:

*Zur Dauer der Therapie mit Tocilizumab und Steroiden siehe Kapitel 3.3.

3.2.5.6 ICANS Grad 4

Die Therapie bei ICANS Grad 4 ist in [Tabelle 14](#) zusammengefasst.

Tabelle 14: Therapie bei ICANS Grad

Wann?	ICANS Grad 4 nach ASTCT
Diagnostik und Therapie	Es gelten alle Therapieprinzipien analog Grad 1 und Grad 2 (siehe dort), sowie zusätzlich • Verlegung auf Intensivstation • Intubation • Methylprednisolon* (1 g/Tag i.v. über 3 Tage anstelle von Dexamethason), zum Ausschleichen siehe Kapitel 3.3 • Assoziation mit CRS: Tocilizumab* (8 mg/kg KG über 1 h i.v., max. 800mg), ggf. nach 8 h wiederholen • Bei ausbleibender Besserung alternative Immunsuppressiva in Betracht ziehen (siehe Kapitel 3.4) • Bei Status epilepticus: Behandlung gemäß Leitlinie • Bei raumforderndem Ödem: Hirndrucktherapie
Besonderheit für Axi-bactagen- Ciloleucel	• Dosisescalation für Steroid erwägen: Methylprednisolon 1g i.v. 2x tgl. [19]

Legende:

*Zur Dauer der Therapie mit Tocilizumab und Steroiden siehe Kapitel 3.3.

3.2.5.7 Späte Neurotoxizität

Beim Auftreten einer späten Neurotoxizität (dann meist ohne Assoziation mit CRS) gelten grundsätzlich die gleichen Empfehlungen für Grading und Management analog zum früh auftretenden ICANS.

Auch hier ist der differentialdiagnostische Ausschluss Nicht-CAR-T-Zell-Therapie-assoziiierter Nebenwirkungen (Infektion, Hypo-/Hyperglykämie etc.) von entscheidender Bedeutung für eine erfolgreiche Behandlung.

3.3 Empfehlungen zur Dauer der Tocilizumab-Therapie und zum Steroid-Tapering

Eine Therapie mit Tocilizumab im Rahmen des CRS (oder bei CRS-begleitendem ICANS) wird üblicherweise mit insgesamt maximal vier Gaben in 8-stündlichem Abstand durchgeführt. Sollte sich hierunter keine Besserung der Symptomatik einstellen, sollte die Indikation zur Steroid-Therapie geprüft werden; bei weiterer Verschlechterung der Symptomatik unter laufender Tocilizumab-Therapie erfolgt die stadiengerechte Therapie mit Steroiden. Ob bei promptem Ansprechen z.B. nach der ersten Gabe Tocilizumab mit Regredienz der Symptomatik auf Grad 1 oder 0 die Therapie dennoch fortgesetzt werden soll, ist bisher nicht allgemeingültig festgelegt und muss patientenindividuell, in Abhängigkeit vom Allgemeinzustand des Patienten und der initial auslösenden Symptomatik entschieden werden.

Ein Ausschleichen der Steroiddosis wird üblicherweise erst dann eingeleitet, wenn die Symptomatik wieder Grad 1 erreicht hat. Für das Ausschleichen von Dexamethason sind bisher keine Empfehlungen publiziert, üblicherweise wird man die Dosis zunächst auf 2x tägliche Gabe reduzieren und bei ausbleibender erneuter Verschlechterung nach weiterer Reduktion der Dosis über wenige Tage absetzen. Für Methylprednisolon wird die Gabe von 1 g i.v. für 3 Tage und bei Symptomregredienz ein schnelles Ausschleichen nach dem Schema in [Tabelle 4](#) empfohlen. Von entscheidender Bedeutung ist die weiterhin engmaschige Überwachung der Patienten unter

Ausschleichen der Steroid-Medikation, um eine erneute Verschlechterung der Symptomatik zeitnah erkennen und die Steroiddosis entsprechend anpassen zu können.

Tabelle 15: Methylprednisolon-Dosierung & Ausschleichen bei ICANS (nach Neelapu et al. 2018 [18])

Tag	Methylprednisolon-Dosis
1-3	1 g i.v. 1x tgl.
4-5 (bei Regredienz zu ICANS °1)	250 mg 2x tgl.
6-7	125 mg 2x tgl.
8-9	60 mg 2x tgl.

3.4 Alternative immunsuppressive Therapieansätze bei refraktärer Toxizität

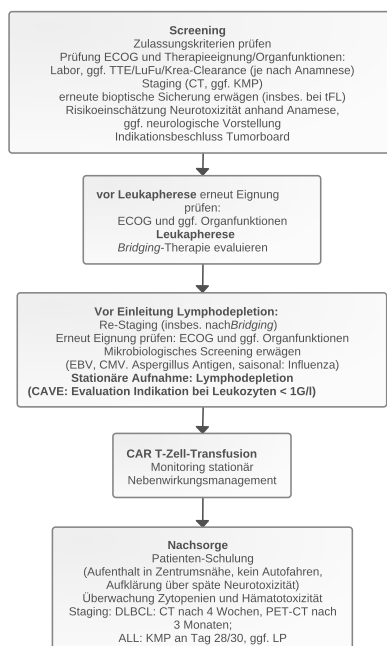
Im Falle eines steroidrefraktären Verlaufs von CAR-T-Zell-assoziierten Toxizitäten sollten frühzeitig alternative immunsuppressive Maßnahmen diskutiert werden. Bisher existieren hierzu nur geringe Erfahrungen. In Frage kommen z.B.:

- IL1-Rezeptorantagonisten (Anakinra): die Anwendung stützt sich bisher auf präklinische Daten, die eine Rolle von IL-1 β in der Vermittlung der Neurotoxizität beschreiben [23, 24]
- Plasmapherese: die Anwendung stützt sich auf Daten aus der Behandlung von Patienten mit Autoimmunenzephalitiden und anderen autoimmun vermittelten Krankheitsbildern sowie auf einen Fallbericht, der auf eine mögliche Wirksamkeit der Plasmapherese bei Steroid-refraktärem CRS hinweist. [30]
- Für [Dasatinib](#) existieren präklinische Daten, die auf eine Wirksamkeit der Substanz als „on/off-Switch“ für CAR-T-Zellen hindeuten. Bei frühzeitigem Einsatz könnte [Dasatinib](#) möglicherweise geeignet sein, die Entstehung eines CRS bzw. die Progression in ein schwergradiges CRS zu verhindern. Ob bei einem höhergradigen CRS oder ICANS mit systemischer Inflammation ein isoliertes „Abschalten“ der CAR-T-Zell-Funktion mittels [Dasatinib](#) wirksam in der Kontrolle dieser Nebenwirkungen ist, ist nicht bekannt. [31]

3.5 Empfehlungen zum Screening und Monitoring der Patienten

Eine Übersicht der empfohlenen Screeninguntersuchungen findet sich in [Abbildung 8](#).

Abbildung 8: Empfohlene Screeninguntersuchungen



3.5.1 Screening: Prästationär vor CAR-T-Zell-Gabe

Folgende Diagnostik sollte bei Patienten vor CAR-T-Zell-Therapie durchgeführt werden (Einzelheiten zu den Untersuchungen sind u.a. im Kapitel 3.2.4 erläutert):

- Staging (vollständige Schnittbildgebung bei Patienten mit DLBCL, Knochenmarkpunktion + Liquorpunktion [siehe auch unten] bei Patienten mit BCP-ALL), ggf. wiederholt bei zwischenzeitlicher Bridgingtherapie
- Die (erneute) histologische Sicherung der Diagnose (inkl. CD19-Expression) kann insbesondere bei Patienten mit tFL sinnvoll sein – die Indikation hierfür muss anhand des Einzelfalls geprüft werden
- Prüfung der Eignung zur Therapie: Laborchemie, Krea-Clearance, EKG und transthorakale Echokardiographie (ggf. wiederholt bei Gabe von kardiotoxischen Medikamenten im Rahmen der Bridging-Therapie)

Durch die Wartezeiten zwischen erster Vorstellung am Behandlungszentrum und Verabreichung der CAR-T-Zellen bei Patienten mit häufig schnell progredienter therapierefraktärer Leukämie- oder Lymphomerkkrankung ist die regelmäßige Überprüfung der weiterhin gegebenen Therapieeignung von großer Bedeutung. Empfohlen wird deshalb die formale Feststellung der Therapiefähigkeit der Patienten zum Zeitpunkt der Leukapherese sowie eine Reevaluation vor Einleitung der Lymphodepletion. Allgemein anerkannte oder prospektiv evaluierte Kriterien zum Abbruch der Therapie existieren nicht. Insbesondere für Patienten mit schneller klinischer Verschlechterung bei progredienter Erkrankung ist die Eignung zur Durchführung einer CAR-T-Zell-Therapie in Frage zu stellen.

Kurz vor Start der Lymphodepletion sollte darüber hinaus insbesondere im Falle einer erfolgten Bridging-Therapie ein erneutes Staging durchgeführt werden.

Zur Identifikation von Patienten mit erhöhtem Risiko für eine Neurotoxizität kann – insbesondere bei Patienten mit Z.n. cerebralem oder meningealem Befall, klinisch-neurologischen Auffälligkeiten oder Patienten mit persistierender Neurotoxizität vorangegangener Therapielinien – vor CAR-T-Zell-Therapie eine erweiterte Diagnostik zur Risikostratifikation erwogen werden (zu Einzelheiten siehe auch Kapitel 3.2.4):

- Bildgebung: kraniale Magnetresonanztomographie (cMRT) mit Kontrastmittel
- Liquorpunktion*: bei Vorläufer-B-ALL immer indiziert, bei DLBCL nur bei klinischem Verdacht auf ZNS-Befall, jeweils mit zytomorphologischer und durchflusszytometrischer Diagnostik
- Neurologische Mitbeurteilung inkl. EEG
- Einmalige Erhebung des ICE-Scores (als Ausgangswert)

** Durchführung der LP – wenn möglich – nach der cMRT, da punktionsassoziiert bildmorphologische Veränderungen wie ein meningeales Enhancement sowie Zeichen eines Liquorunterdruck auftreten können.*

Sollten sich hierbei Hinweise für epilepsietypische Potentiale im EEG finden, sollte eine antikonvulsive Prophylaxe erfolgen (z.B. mit Levetiracetam). Der Stellenwert einer generellen antikonvulsiven Prophylaxe für alle Patienten wird kontrovers diskutiert und an verschiedenen Zentren unterschiedlich gehandhabt [32]. Da auch bei anderen neurologischen Erkrankungen mit einem erhöhten Risiko für epileptische Anfälle keine grundsätzliche antikonvulsive Prophylaxe empfohlen wird, und da Antikonvulsiva eine Enzephalopathie verschlechtern können, sollte die Indikationsstellung für eine antikonvulsive Prophylaxe aus unserer Sicht restriktiv gehandhabt und nur bei Nachweis von epilepsietypischen Potentialen im EEG bzw. beim klinischen oder elektrophysiologischen Hinweis für Anfälle eingesetzt werden.

3.5.2 Monitoring: Stationär vor und unmittelbar nach CAR-T-Zell-Gabe

Empfohlen wird eine stationäre Überwachung der Patienten bereits vor Therapieeinleitung bis mindestens 10 Tage nach CAR-T-Zell-Transfusion oder bis 5 Tage nach Abklingen CRS-spezifischer Symptome.

Für Patienten, die unter Applikation der lymphodepletierenden Chemotherapie Infektionskomplikationen entwickeln, sollte die CAR-T-Zell-Transfusion - wenn klinisch vertretbar - zurückgestellt werden, bis der Infekt ausreichend behandelt ist. Eine Wiederholung der Lymphodepletion ist üblicherweise innerhalb von 14 Tagen nach Ende der Chemotherapie nicht indiziert.

Innerhalb einiger Tage vor CAR-T-Zell-Gabe sollte während der Wintermonate ein Influenza-Screening der Patienten durchgeführt werden.

Die Empfehlungen zum Monitoring nach CAR-T-Zell-Gabe umfassen:

- Regelmäßige Kontrolle der Vitalzeichen (8-stündlich) vom Tag der CAR-T-Zell-Transfusion bis zum Abklingen einer evtl. CRS-Symptomatik bzw. bis zur Entlassung:
 - Temperaturkontrolle (ggf. 4-stündlich)
 - Herzfrequenz, RR und sO₂-Messung
 - Bestimmung des ICE-Scores alle 12 Stunden (siehe Kapitel 3.2.4.2)
- Laborchemisches Monitoring (1x tgl.)
 - Nach Anwendung von Tocilizumab im Rahmen eines CRS oder ICANS sollte die zusätzliche Bestimmung von Procalcitonin zur Überwachung der Patienten erwogen werden, da es durch die Anwendung von Tocilizumab zu falsch niedrigen CRP- und falsch hohen IL-6-Werten kommen kann

3.5.3 Poststationär: Schulung des Patienten

Die Patienten müssen die zeitnahe Erreichbarkeit (Fahrzeit <2 Stunden) des Behandlungszentrums innerhalb der ersten vier Wochen nach Transfusion sicherstellen.

Vor dem Hintergrund einer seltenen späten Neurotoxizität, die ca. zwei bis vier Wochen nach CAR-T-Zell-Therapie auftreten kann, sollten Patienten und Angehörige vor Entlassung über mögliche Symptome aufgeklärt werden. Der Patient ist darauf hinzuweisen, dass er in den ersten Wochen nach Entlassung (üblicherweise innerhalb von vier Wochen nach CAR-T-Zell-Gabe) nicht längere Zeit alleine ohne Angehörige oder externe Unterstützung bleiben sollte, um neurologische Nebenwirkungen, die dem Patienten selbst nicht bewusst werden, schnell erkennen zu können.

Wichtige Informationen für Patienten und Angehörige sind in [Tabelle 16](#) zusammengefasst.

Tabelle 16: Aufklärung von Patienten und Angehörigen

Aufklärung des Patienten und der Angehörigen • Aufenthalt des Patienten in räumlicher Nähe zum Zentrum (maximal 2 Stunden Fahrzeit) für vier Wochen nach CAR-T-Zell-Therapie • Keine aktive Teilnahme am Straßenverkehr, keine Bedienung von Maschinen, kein Umgang mit gefährlichen Substanzen o.ä. für acht Wochen nach CAR-T-Zell-Transfusion • Schulung über die Bedeutung der Symptome mit sofortiger notfallmäßiger Vorstellung in der Klinik • Aushändigung des produktspezifischen CAR-T-Zell-Notfallpasses	
Aufklärung des Patienten über Warnsymptome • Fieber, Schüttelfrost • Atembeschwerden • Schneller oder unregelmäßiger Herzschlag • Starke Übelkeit oder Erbrechen • Durchfall • Verwirrtheit • Schwindelgefühl oder Benommenheit • Starke Müdigkeit oder Schwäche • Zittern oder unkontrollierte Bewegungen • Kopfschmerzen • Getrübter Bewusstseinszustand • Krampfanfälle	Checkliste zur Anamnese möglicher neurologischer Symptome • Haben Sie Kopfschmerzen? • Ist Ihnen übel oder müssen Sie erbrechen? • Sehen oder hören Sie merkwürdige ungewohnte Dinge (z.B. Stimmen, Geräusche, Lichtblitze, Figuren), die Personen in Ihrer Umgebung nicht wahrnehmen können? • Haben Sie Probleme beim Sprechen? • Verspüren Sie ein Zittern oder ungewöhnliche Zuckungen (z.B. in den Händen)? • Haben Sie Probleme beim Schreiben? • Haben Sie Taubheitsgefühle (z.B. an den Händen und Füßen) bemerkt? • Haben Sie Schwierigkeiten, wach zu bleiben?

3.6 Langzeitnebenwirkungen

3.6.1 Zytopenien

Zytopenien sind die häufigsten Nebenwirkungen mit Schweregrad ≥ 3 nach CAR-T-Zell-Therapie [2-4][33] und können über Wochen und teils auch länger anhalten. Zytopenien sind dabei nicht allein der Konditionierungstherapie geschuldet, sondern treten auch nach CAR-T-Zell-Therapie sekundär nach initialer Regeneration auf (biphasischer Verlauf) [34]. Als Risikofaktoren für langanhaltende Zytopenien gelten neben einer umfangreichen chemotherapeutischen Vorbehandlung z.B. auch ein CRS in Folge der CAR-T-Zell-Transfusion. Dabei bestehen transfusionspflichtige Zytopenien bei bis zu 20% der Patienten bis 3 Monate nach CAR-T-Zell-Therapie und darüber hinaus. In Einzelfällen wurden auch myelodysplastische Syndrome bei Patienten mit langanhaltender Remission ihrer Lymphomerkkrankung nach CAR T-Zell-Therapie diagnostiziert. [35, 36]

Klinisch führende Komplikationen der langanhaltenden Zytopenien sind infektiöse Komplikationen. Insofern sollte eine entsprechende antimikrobielle Prophylaxe [34] bereits auch im Vorfeld der Therapie, insbesondere aber bei Granulozytenzahlen $< 0,5$ G/l erwogen werden. Hierzu zählen die Prophylaxe von Virus- (z.B. [Aciclovir](#)), Pneumocystis- (z.B. Cotrimoxazol) und Pilzinfektionen (z.B. Azole, Echinocandine), letztere insbesondere bei Patienten nach allogener Stammzelltransplantation, Z.n. Pilzinfektion in der Anamnese, Langzeit-Steroidtherapie (kumulativ > 4 Wochen) und länger anhaltender Zytopenie nach CAR-T-Zell-Transfusion.

Klare Empfehlungen zum Einsatz von G-CSF nach CAR-T-Zell-Therapie existieren bisher nicht. In Fallberichten wird von einer Expansion von CAR-T-Zellen nach G-CSF-Therapie berichtet [37]. Darüber hinaus konnte im Tiermodell die Aggravation von CRS und ICANS durch GM-CSF gezeigt werden [38]. Bei persistierender Neutropenie $<500/\mu\text{l}$ über Tag 10-14 nach CAR-T-Transfusion hinaus sollte die Gabe von Filgrastim evaluiert werden. Über den Einsatz von Thrombopoietin-Agonisten bei anhaltender Thrombozytopenie existieren bisher nur Einzelfallberichte, es können entsprechend keine Therapieempfehlungen ausgesprochen werden.

3.6.2 Hypogammaglobulinämie

Aufgrund der B-Zell-depletierenden Wirkung von CD19-CAR-T-Zellen ist eine Hypogammaglobulinämie eine erwartete, verzögert auftretende Nebenwirkung von Tisagenlecleucel und Axibac-tagen- Ciloleucel. Bei Persistenz der CAR-T-Zellen kann der Antikörpermangel auch dauerhaft bestehen [39]. Die Häufigkeit eines signifikanten Antikörpermangels differiert je nach Therapie-indikation und verwendetem CAR-T-Zell-Produkt (14-43%). Bei Erniedrigung des IgG-Spiegels ($<4\text{ g/L}$), und bei Auftreten von schwergradigen, insbesondere bakteriellen Infektionen auch bei höheren IgG-Spiegeln, sollte in den ersten drei Monaten nach CAR-T-Zell-Therapie eine Substitutionstherapie initiiert werden. Die Bestimmung von spezifischen Titern, z.B. gegen *S. pneumoniae*, Tetanus oder Diphtherie kann bei Patienten mit nur moderater Erniedrigung der IgG-Spiegel hilfreich sein, um einen Substitutions-Bedarf zu identifizieren. Die IgG-Spiegel sollten im Verlauf 4-wöchentlich kontrolliert werden; ein Substitutionsbedarf besteht üblicherweise weiter, wenn die Werte vor erneut geplanter Gabe auf $<4\text{ g/L}$ fallen. Bei Werten $>4\text{ g/L}$ und fehlender Anamnese für schwergradige und/oder rezidivierende Infektionen kann eine erneute Substitution zunächst aufgeschoben, bei anhaltenden Werten $>4\text{ g/L}$ auch beendet werden [40]. Klare Empfehlungen zur Impfung mit Totvakzinen im Anschluss an eine Therapie mit CAR-T-Zell existieren nicht. Aus methodischen Überlegungen erscheint eine Immunisierung nur bei Eintreten der B-Zell-Regeneration sowie nach Erholung der T-Zell-Werte (z.B. CD4^+ Zellen $>200/\mu\text{l}$) erfolgsversprechend. Trotzdem sollte aufgrund des erhöhten Risikos für schwergradige Verläufe eine Influenza-Impfung der Patienten frühzeitig erwogen werden (dann ggf. auch mit zweimaliger Immunisierung innerhalb von drei Wochen), und auch Impfungen im Umfeld des Patienten (z.B. Partner, Mitglieder des Haushalts). Eine Pneumokokken-Impfung sollte ebenfalls früh evaluiert werden (siehe Leitlinie der STIKO). Die Sicherheit einer Immunisierung mit Lebendvakzinen während einer CAR-T-Zell-Therapie wurde nicht untersucht, eine Vakzinierung mit Lebendvakzinen wird aber in einem Zeitraum von mindestens 6 Wochen vor Start der lymphodepletierenden Chemotherapie bis zur Wiederherstellung des Immunsystems nach CAR-T-Zell-Therapie nicht empfohlen [15, 41]. Eine Bestimmung des Immunstatus (Bestimmung der absoluten B- und T-Zell-Zahlen im peripheren Blut) sollte als Entscheidungshilfe für Impfstrategien und Dauer der antiinfektiven Prophylaxe (z.B. mit Cotrimoxazol, Aciclovir) erfolgen. Bisherige Daten weisen darauf hin, dass eine CAR-T-Zell-Therapie mit langanhaltenden B- und T-Zell-Zytopenien assoziiert sein kann. Eine vollständige Rekonstitution des T-Zell-Kompartments erfolgt innerhalb der ersten 9-12 Monaten nach CAR T Transfusion nur in ca. 2/3 der Patienten.

3.7 Seltene Nebenwirkungen

3.7.1 Infusionsreaktionen

Bei Beachtung der in der Fachinformation genannten Prämedikation (üblicherweise Paracetamol und Dimetinden) treten Infusionsreaktionen während oder direkt nach der Administration von CAR-T-Zellen insgesamt selten auf. Die häufigsten Nebenwirkungen sind Symptome des oberen Verdauungstrakts (Übelkeit, Erbrechen) und Hypotonie. Wie bei anderen kryokonservierten Zellprodukten wurden aber auch anaphylaktische und andere schwere Infusionsreaktionen beobachtet, die hauptsächlich mit dem enthaltenen Dimethylsulfoxid (DMSO), Dextran oder residuellen Wirkstoffen wie Gentamycin in Zusammenhang stehen. Tisagenlecleucel enthält 7,5%

DMSO [41], Axibactagen--Ciloleucel enthält 5% DMSO [15]. Das Risiko einer Infusionsreaktion ist in älteren Patienten erhöht. Außerdem zeigten Patienten mit vorbestehenden Allergien ein erhöhtes Risiko für Infusionsreaktionen.

3.7.2 Tumorlyse-Syndrom

Ein Tumorlysesyndrom (TLS) infolge eines ausgeprägten therapieassoziierten Untergangs maligner Zellen kommt nach CAR-T-Zell-Behandlung nur selten vor [15, 41]. Prophylaktisch kann insbesondere bei Patienten mit großer Tumorlast und vorbestehend erhöhten Harnsäurewerten die Gabe von Allopurinol und Rasburicase erwogen werden. Eine ausreichende Volumentherapie (angepasst an kardiale und pulmonale Reserven des Patienten) ist bei Patienten unter T-Zell-rekrutierenden Therapien aufgrund des Risikos z.B. eines CRS unabhängig vom TLS-Risiko erforderlich.

3.7.3 Kardiale Nebenwirkungen

Kardiale Nebenwirkungen nach CAR-T-Zell-Therapie (Sinus-Tachykardie, Arrhythmien, Kardiomyopathie, und Herzstillstand) treten in klinischen Studien bei etwa 29% bis 39% der Patienten auf [2- 4]. Sie sind jedoch überwiegend nicht schwerwiegend und Folge anderer Toxizitäten (insbesondere CRS). Vor CAR-T-Zell-Transfusion sollte die kardiale Funktion des Patienten durch eine transthorakale Echokardiographie bestimmt werden. Kontraindikationen zur Verabreichung von CAR-T-Zellen sind diesbezüglich bisher jedoch nicht definiert. Eine Studie in pädiatrischen B-ALL-Patienten zeigte, dass eine hohe Krankheitslast (>25% Blasten in der Knochenmarksbiopsie) ein erhöhtes Risiko für kardiale Nebenwirkungen birgt. Pädiatrische Patienten mit prätherapeutisch niedrigerer Ejektionsfraktion oder diastolischer Dysfunktion entwickeln in Rahmen eines CRS insgesamt häufiger einen Vasopressoren-Bedarf [35, 42].

3.7.4 Hämophagozytische Lymphohistiozytose

Eine hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH) bezeichnet eine schwerwiegende, häufig lebensbedrohliche Systemerkrankung mit lymphohistiozytärer Gewebsinfiltration und immunvermitteltem Multiorganversagen, die z.B. in Folge angeborener Perforin-Mutationen oder begleitend z.B. bei Lymphomerkrankungen auftreten kann. Im Zusammenhang der Therapie mit CAR-T-Zellen handelt es sich um eine seltene Nebenwirkung [18].

Die Diagnosestellung einer HLH gestaltet sich jedoch insbesondere in der Abgrenzung zu einem schwerwiegenden CRS schwierig, da die Mehrzahl der Diagnosekriterien für eine HLH (z.B. Zytopenien, Ferritinerhöhung, Hypofibrinogenämie) auch für ein CRS gelten. Trotzdem sollte bei therapierefraktären CRS-Verläufen die Diagnose einer HLH frühzeitig in Erwägung gezogen werden. Es wurden Diagnosekriterien für eine CAR-T-Zell-assoziierte HLH entwickelt:

- Ferritin-Anstieg ≥ 10.000 mg/ml im Rahmen eines CRS (üblicherweise innerhalb der ersten 5 Tage nach Transfusion) in Kombination mit mindestens zwei der folgenden Komplikationen:
 - Grad ≥ 3 -Anstieg von Bilirubin oder Transaminasen
 - Grad ≥ 3 -Oligurie oder Kreatininanstieg
 - Grad ≥ 3 -Lungenödem
 - Nachweis einer Hämophagozytose in Knochenmark- oder Organbiopsien [18]

Es wird deshalb empfohlen, die Ferritinwerte des Patienten nach CAR-T-Zell-Transfusion zu überwachen. Eine Hilfestellung in der Diagnosestellung einer HLH kann die Bestimmung des H-Scores sein (<https://www.mdcalc.com/hscore-reactive-hemophagocytic-syndrome>). Die Therapie

des CAR-T-Zell-assoziierten HLH erfolgt zunächst analog der Vorgaben zur CRS-Behandlung. Sollte sich innerhalb von 48 Stunden nach Therapieeinleitung keine klinische Besserung erreichen lassen, sollte die frühzeitige Hinzunahme von Etoposid evaluiert werden. [18]

9 Literatur

1. Srivastava, S. & Riddell, S. R. Engineering CAR-T cells: Design concepts. *Trends Immunol* 36, 494–502 (2015). DOI:10.1016/j.it.2015.06.004
2. Schuster, S. J. et al. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *New Engl J Med* 380, 45–56, (2018). DOI:10.1056/NEJMoa1804980
3. Maude, S. L. et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *New Engl J Medicine* 378, 439–448 (2018). DOI:10.1056/NEJMoa1709866
4. Neelapu, S. S. et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *New Engl J Medicine* 377, 2531–2544 (2017). DOI:10.1056/NEJMoa1707447
5. D'Aloia, M. M., Zizzari, I. G., Sacchetti, B., Pierelli, L. & Alimandi, M. CAR-T cells: the long and winding road to solid tumors. *Cell Death Dis* 9, 282 (2018). DOI:10.1038/s41419-018-0278-6
6. Majzner, R. G. & Mackall, C. L. Clinical lessons learned from the first leg of the CAR T cell journey. *Nat Med* 25, 1341–1355 (2019). DOI:10.1038/s41591-019-0564-6
7. Lee, D. W. et al. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurological Toxicity Associated with Immune Effector Cells. *Biol Blood Marrow Tr* 25 (4), 625–638 (2019). DOI:10.1016/j.bbmt.2018.12.758
8. Pennisi, M. et al. Comparing CAR T-cell toxicity grading systems: application of the ASTCT grading system and implications for management. *Blood Adv* 4, 676–686 (2020). DOI:10.1182/bloodadvances.2019000952
9. Gofshteyn, J. S. et al. Neurotoxicity after CTL019 in a pediatric and young adult cohort. *Ann Neurol* 84, 537–546 (2018). DOI:10.1002/ana.25315
10. Maude, S. L. et al. Chimeric Antigen Receptor T Cells for Sustained Remissions in Leukemia. *New Engl J Medicine* 371, 1507–1517 (2014). DOI:10.1056/NEJMoa1407222
11. Gardner, R. A. et al. Intent to treat leukemia remission by CD19CAR T cells of defined formulation and dose in children and young adults. *Blood* 129: 3322–3331 (2017). DOI:10.1182/blood-2017-02-769208
12. Schuster, S. J. et al. Chimeric Antigen Receptor T Cells in Refractory B-Cell Lymphomas. *New Engl J Medicine* 377, 2545–2554 (2017). DOI:10.1056/NEJMoa1708566
13. Shimabukuro-Vornhagen, A. et al. Cytokine release syndrome. *J Immunother Cancer* 6, 56 (2018). DOI:10.1186/s40425-018-0343-9
14. Lee, D. W. et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood* 124, 188–195 (2014). DOI:10.1182/blood-2014-05-552729
15. Yescarta-EPAR Product information. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yescarta-epar-product-information_en. (2019).
16. Frey, N. Cytokine release syndrome: Who is at risk and how to treat. *Best Pract Res Cl Ha* 30, 336–340 (2017). DOI:10.1016/j.beha.2017.09.002
17. Teachey, D. T. et al. Identification of Predictive Biomarkers for Cytokine Release Syndrome after Chimeric Antigen Receptor T-cell Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer Discov* 6, 664–679 (2016). DOI:10.1158/2159-8290.CD-16-0040
18. Neelapu, S. S. et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy — assessment and management of toxicities. *Nat Rev Clin Oncol* 15, 47 (2018). DOI:10.1038/nrclinonc.2017.148

19. Topp, M. S., Meerten, T. van, Houot, R. & Minnema, M. C. Earlier Steroid Use With Axicabtagene Ciloleucel (Axi-Cel) in Patient with Relapsed/Refractory Large B Cell Lymphoma. *Blood* 134, 234. DOI:10.1182/blood-2019-126081
20. Hunter, B. D. & Jacobson, C. A. CAR T-Cell Associated Neurotoxicity: Mechanisms, Clinicopathologic Correlates, and Future Directions. *J National Cancer Inst* 111, 646-654 (2019). DOI:10.1093/jnci/djz017
21. Santomaso, B. D. et al. Clinical and Biologic Correlates of Neurotoxicity Associated with CAR T Cell Therapy in Patients with B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia (B-ALL). *Cancer Discov* 8, CD-17-1319 (2018). DOI:10.1158/2159-8290.CD-17-1319
22. Gust, J. et al. Endothelial Activation and Blood-Brain Barrier Disruption in Neurotoxicity after Adoptive Immunotherapy with CD19 CAR-T Cells. *Cancer Discov* 7, 1404-1419 (2017). DOI:10.1158/2159-8290.CD-17-0698
23. Norelli, M. et al. Monocyte-derived IL-1 and IL-6 are differentially required for cytokine-release syndrome and neurotoxicity due to CAR T cells. *Nat Med* 24, 739-748 (2018). DOI:10.1038/s41591-018-0036-4
24. Giavridis, T. et al. CAR T cell-induced cytokine release syndrome is mediated by macrophages and abated by IL-1 blockade. *Nat Med* 24, 731-738 (2018). DOI:10.1038/s41591-018-0041-7
25. June, C. H. Next generation CAR T cells for lymphoma and beyond. *Hematol Oncol* 37, S2, 34 (2019). DOI:10.1002/hon.2629
26. Hay, K. A. Cytokine release syndrome and neurotoxicity after CD19 chimeric antigen receptor-modified (CAR-) T cell therapy. *Brit J Haematol* 183, 364-374 (2018). DOI:10.1182/blood-2017-06-793141:
27. Brudno, J. N. & Kochenderfer, J. N. Recent advances in CAR T-cell toxicity: Mechanisms, manifestations and management. *Blood Rev* (2019) 34, 45-55. DOI:10.1016/j.blre.2018.11.002
28. Spooren, A. et al. Interleukin-6, a mental cytokine. *Brain Res Rev* 67, 157-183 (2011). DOI:10.1016/j.brainresrev.2011.01.002
29. Principe, M. I. D. et al. Central Nervous System Involvement in Adult Acute Lymphoblastic Leukemia: Diagnostic Tools, Prophylaxis, and Therapy. *Mediterr J Hematology Infect Dis* 6, e2014075 (2014). DOI:10.4084/MJHID.2014.075
30. Xiao, X. et al. Plasma exchange can be an alternative therapeutic modality for severe cytokine release syndrome after chimeric antigen receptor-T cell infusion: a case report. *Clin Cancer Res* 25, 29-34 (2019).
31. Mestermann, K. et al. The tyrosine kinase inhibitor dasatinib acts as a pharmacologic on/off switch for CAR T cells. *Sci Transl Med* 11, eaau5907 (2019).
32. Teachey, D. T., Bishop, M. R., Maloney, D. G. & Grupp, S. A. Toxicity management after chimeric antigen receptor T cell therapy: one size does not fit 'ALL'. *Nat Rev Clin Oncol* 15, 218 (2018). DOI:10.1038/nrclinonc.2018.19
33. Shaefer, A. et al. Cytopenias after Chimeric Antigen Receptor T-Cells (CAR-T) Infusion; Patterns and Outcomes. *Biol Blood Marrow Tr* 25, S171 (2019). DOI:10.1016/j.bbmt.2018.12.311
34. Fried, S. et al. Early and late hematologic toxicity following CD19 CAR-T cells. *Bone Marrow Transpl* 54, 1643-1650 (2019). DOI:10.1038/s41409-019-0487-3
35. Yáñez, L. et al. CAR T Cell Toxicity. *HemaSphere* 3: e186 (2019). DOI:10.1097/HS9.0000000000000186

36. Cordeiro, A. et al. Late Effects of CD19-Targeted CAR-T Cell Therapy. *Blood* 132, (2018). DOI:10.1016/j.bbmt.2019.08.003
37. Jing, H. et al. Up-Regulation of CAR-T Cells after G-CSF and Dexamethasone Treatment in a Defuse Large B Cell Lymphoma Patient Receiving 4SCAR19 T Cell Therapy. *Blood* 126, 5130 (2015). DOI:10.1182/blood.V126.23.5130.5130
38. Sterner, R. M. et al. GM-CSF inhibition reduces cytokine release syndrome and neuroinflammation but enhances CAR-T cell function in xenografts. *Blood* 133, 697–709 (2018). DOI:10.1182/blood-2018-10-881722
39. Park, J. H. et al. Long-Term Follow-up of CD19 CAR Therapy in Acute Lymphoblastic Leukemia. *New Engl J Medicine* 378, 449–459 (2018). DOI:10.1056/NEJMoa1709919
40. Hill, J.A., Giralt, S., Torgerson, T. R. & Lazarus, H. M. CAR-T – and a side order of IgG, to go? – Immunoglobulin replacement in patients receiving CAR-T cell therapy. *Blood Rev* 100596 (2019). DOI:10.1016/j.blre.2019.100596
41. Kymriah-EPAR Product information. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kymriah-epar-product-information_en. Accessed Jun 17, 2019.
42. Burstein, D. et al. Cardiac Profile of Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-Cell Therapy in Children: a Single Institution Experience. *Biol Blood Marrow Tr* 24, 1590–1595 (2018). DOI:10.1016/j.bbmt.2018.05.014

14 Links

Relevante Leitlinien anderer Fachgesellschaften:

- [Empfehlungen der European Society for Blood and Marrow Transplantation \(EBMT\)](#)
Yakoub-Agha, I. et al. Management of adults and children undergoing CAR t-cell therapy: best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE). *Haematologica* Feb 2020 105: 297-316
- [Empfehlungen des amerikanischen National Comprehensive Cancer Network \(NCCN\)](#)

15 Anschriften der Verfasser

Dr. med. Veit Leonhard Bücklein

Klinikum der Universität München
Medizinische Klinik und Poliklinik III
Marchioninistr. 15
81377 München
veit.buecklein@med.uni-muenchen.de

Prof. Dr. med. Peter Bader

Universitätsklinikum Frankfurt
Schwerpunkt Stammzelltransplantation & Immunologie
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt am Main
peter.bader@kgu.de

Prof. Dr. med. Ralf C. Bargou

Comprehensive Cancer Center Mainfranken
Medizinische Klinik und Poliklinik II UKW
Josef-Schneider-Str. 6
97080 Würzburg
Bargou_R@ukw.de

Prof. Dr. med. Wolfgang Bethge

Universitätsklinikum Tübingen
Medizinische Universitätsklinik II
Hämatologie und Onkologie
Otfried-Müller-Str. 10
72076 Tübingen
wolfgang.bethge@med.uni-tuebingen.de

Viktoria Blumenberg

Klinikum der Universität München
Medizinische Klinik und Poliklinik III
Marchioninistr. 15
81377 München
Viktoria.Blumenberg@med.uni-muenchen.de

Prof. Dr. med. Peter Borchmann

Uniklinik Köln
Klinik I für Innere Medizin
Kerpener Str. 62
50937 Köln
peter.borchmann@uk-koeln.de

Prof. Dr. med. Hermann Einsele

Universitätsklinikum Würzburg
Medizinische Klinik und Poliklinik II
Oberdürrbacher Str. 6
97080 Würzburg
einsele_h@ukw.de

Prof. Dr. med. Hildegard Greinix

Medizinische Universität Graz
Klinische Abteilung für Hämatologie
Auenbruggerplatz 38D
A-8036 Graz
hildegard.greinix@medunigraz.at

Prof. Dr. Michael Hudecek

Universitätsklinikum Würzburg
Medizinische Klinik und Poliklinik II
Oberdürrbacherstr. 6
97080 Würzburg
Hudecek_M@ukw.de

Univ.-Prof. Dr. Ulrich Jäger

Klinische Abteilung für Hämatologie und Hämostaseologie
Universitätsklinik für Innere Medizin I
Allgemeines Krankenhaus Wien, Medizinische Universität Wien
Währinger Gürtel 18-20
A-1090 Wien
ulrich.jaeger@meduniwien.ac.at

Prof. Dr. med. Andreas Mackensen

Universitätsklinikum Erlangen
Medizinische Klinik 5
Hämatologie & Intern. Onkologie
Ulmenweg 18
91054 Erlangen
andreas.mackensen@uk-erlangen.de

Prof. Dr. med. Stephan Mielke

Karolinska Institutet and University Hospital
Scientific Director of the Cancer Center
Head of CAST
171 77 Stockholm
stephan.mielke@ki.se

Univ.-Prof. Dr. Antonia Maria Müller

Medizinische Universität Wien
Universitätsklinik für Transfusionsmedizin und Zelltherapie
Währinger Gürtel 18-20
A-1090 Wien
antonia.mueller@meduniwien.ac.at

Prof. Dr. Claudia Rössig

Universitätsklinikum Münster
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Pädiatrische Hämatologie und Onkologie
Albert-Schweitzer-Campus 1
48149 Münster
rossig@ukmuenster.de

Prof. Dr. med. Michael Schmitt

Universitätsklinikum Heidelberg
Medizinische Klinik V
Zelluläre Immuntherapie
Im Neuenheimer Feld 410
69120 Heidelberg
michael.schmitt@med.uni-heidelberg.de

Prof. Dr. med. Max Topp

Universitätsklinikum Würzburg
Medizinische Klinik und Poliklinik II
Oberdürrbachstr. 6
97080 Würzburg
topp_m@ukw.de

Prof. Dr. med. Andreas Viardot

Universitätsklinikum Ulm
Klinik für Innere Medizin III
Zentrum für Innere Medizin
Albert-Einstein-Allee 23
89081 Ulm
andreas.viardot@uniklinik-ulm.de

PD Dr. med. Louisa von Baumgarten

Klinikum der Universität München
Zentrum für Neuroonkologie (NOKUM)
Marchioninistr. 15
81377 München
Louisa.vonBaumgarten@med.uni-muenchen.de

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Michael von Bergwelt-Baildon

Klinikum der Universität München
Medizinische Klinik und Poliklinik III
Hämatologie/Onkologie
Marchioninistr. 15
81377 München
med3@med.uni-muenchen.de

Prof. Dr. med. Marion Subklewe

LMU - Klinikum der Universität München
Med Klinik und Poliklinik III
Marchioninistr. 15
81377 München
marion.subklewe@med.uni-muenchen.de

16 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten

nach den [Regeln der tragenden Fachgesellschaften](#).