

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

Geschäftsführende Vorsitzende: Prof. Dr. med. Claudia Baldus

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	2
2 Grundlagen	2
2.1 Definition und Basisinformationen	2
2.2 Risikofaktoren	2
2.3 Spezifische Nebenwirkungen	2
2.3.1 Zytokinfreisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome, CRS)	2
2.3.2 Neurotoxizität (Immune effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome, ICANS)	2
2.3.3 Hämatotoxizität (Immune effector Cell-Associated HematoToxicity, ICAHT) und Infektionen	2
2.3.4 Immune Effector Cell associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis-like Syndrome (IEC-HS)	2
2.3.5 Sekundärmalignome	2
4 Klinisches Bild	2
4.1 CRS	2
4.2 ICANS	2
4.3 ICAHT und Infektionen	2
4.4 IEC-HS	2
5 Diagnose	2
5.1 CRS	2
5.2 ICANS	2
5.3 ICAHT und Infektionen	2
5.4 IEC-HS	2
6 Therapie	2
6.1 CRS	2
6.1.1 CRS - Basismaßnahmen	2
6.1.2 CRS Grad 1	2
6.1.3 CRS Grad 2	2
6.1.4 CRS Grad 3	2
6.1.5 CRS Grad 4	2
6.2 ICANS	2
6.2.1 ICANS - Basismaßnahmen	2
6.2.2 ICANS Grad 1	2
6.2.3 ICANS Grad 2	2
6.2.4 ICANS Grad 3	2
6.2.5 ICANS Grad 4	2
6.2.6 Späte Neurotoxizität	2
6.3 ICAHT und Infektionen	2

6.3.1	Therapiekonzepte	2
6.3.2	Antimikrobielle Prophylaxe	3
6.3.3	Immunglobulin-Substitution.....	3
6.3.4	Impfungen vor und nach CAR-T-Zell-Therapie	3
6.3.5	COVID-19-Infektionen	3
6.3.6	IEC-HS.....	3
6.3.7	Sekundärmalignome	3
6.4	Empfehlungen zur Dauer der Tocilizumab-, Anakinra- und Steroid- Therapie	3
9	Literatur	3
13	Links	3
15	Anschriften der Verfasser	3
16	Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten.....	3

CAR-T Zellen: Management von Nebenwirkungen

Stand: Mai 2025

Erstellung der Leitlinie:

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

Autoren: Veit Leonhard Bücklein, Peter Bader, Caroline Arber, Wolfgang Bethge, Peter Borchmann, Annkristin Heine, Michael Hudecek, Fabian Müller, Olaf Penack, Kai Rejeski, Claudia Rössig, Dominik Schneidawind, Ulf Schnetzke, Maria-Luisa Schubert, Normann Steiner, Andreas Viardot, Malte von Bonin, Vladan Vucinic, Marion Subklewe

Vorherige Autoren: Ralf C. Bargou, Viktoria Blumenberg, Hermann Einsele, Hildegard Greinix, Ulrich Jäger, Andreas Mackensen, Stephan Mielke, Antonia Maria Müller, Michael Schmitt, Max Topp, Louisa von Baumgarten, Michael von Bergwelt-Baildon

1 Zusammenfassung

CAR (Chimäre Antigen Rezeptor)-T-Zellen sind gentechnisch modifizierte T-Zellen, die Zielantigen-exprimierende Zellen unabhängig vom endogenen T-Zell-Rezeptor (TCR) erkennen und zerstören können. Eine CAR-T-Zelltherapie kann mit schweren Nebenwirkungen assoziiert sein, deren Erkennung und Behandlung einer entsprechenden Schulung des multidisziplinären Behandlungsteams bedarf.

Zu den sehr häufigen Akuttoxizitäten gehören Allgemeinsymptome wie Fieber und Schüttelfrost im Rahmen eines Cytokine-Release-Syndroms (CRS). 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 Patientinnen und Patienten (Pat.) nach CAR-T-Zell-Therapie teils langfristige Zytopenien, eine B-Zell-Aplasie mit Hypogammaglobulinämie mit erhöhtem Risiko schwerer Infektionen, sowie seltenerer Spättoxizitäten. Weitere Nebenwirkungen können in Abhängigkeit vom Zielantigen auftreten.

Grundlagen des Managements dieser Nebenwirkungen sollen im Folgenden zusammenfassend dargestellt werden. Die Empfehlungen wurden mit dem Ziel einer schnell überblickbaren Zusammenfassung erstellt. Es gelten zusätzlich immer die Empfehlungen der produktspezifischen Fachinformation bzw. der aktuell gültigen Risikomanagementpläne.

2 Grundlagen

2.1 Definition und Basisinformationen

Basis für die folgenden Behandlungsempfehlungen sind die produktspezifischen Fachinformationen sowie die mitgeltenden Risiko-Management-Pläne. 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 muss ein behandelndes Zentrum ein herstellerspezifisches Qualifizierungsprogramm erfolgreich durchlaufen haben. Bei den im Folgenden genannten CAR-T-Nebenwirkungen handelt es sich überwiegend um immunologisch vermittelte Krankheitsbilder, die in

Folge der Aktivierung und Expansion von CAR-T-Zellen nach Interaktion mit den Zielzellen auftreten.

2.2 Risikofaktoren

Risikofaktoren für das Auftreten von Nebenwirkungen nach CAR-T-Zell-Therapie können in patienten- und behandlungsassoziierte Faktoren eingeteilt werden. Die für alle immunvermittelten Nebenwirkungen relevantesten patientenassoziierten Risikofaktoren sind ein vorbestehend eingeschränkter Allgemeinzustand, vorbestehende Komorbiditäten sowie eine hohe Tumorlast. Als behandlungsassoziierte Risikofaktoren können auch Eigenheiten des verwendeten CAR-T-Zell-Konstruktes eine Rolle spielen.

Es wurden verschiedene Scoring-Systeme entwickelt, um die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von schwergradigen CRS- und ICANS-Episoden (\geq Grad 3) abschätzen zu können. Dazu gehören u.a. CRS-PSS, ICANS-PSS, EASIX-Variationen [32, 33]. Teils unterscheiden, teils überlappen sich die in diese Systeme eingehenden Risikofaktoren für CRS (Bulk >5 cm, Thrombozyten <150 G/l, keine Bridging-Therapie bzw. Versagen der Bridging-Therapie, CRP >30 mg/L) und ICANS (weibliches Geschlecht, Thrombozyten <150 G/l, keine Bridging-Therapie bzw. Versagen der Bridging-Therapie) [6]. Trotz bisher fehlender breiter Anwendung in der Routineversorgung von Pat. können solche Scoring-Systeme in Zukunft hilfreich sein für die risikoadaptierte Behandlung von Pat., z.B. für eine Stratifizierung in ambulante, teilstationäre oder stationäre Post-CAR-T-Zell-Überwachung.

ZNS-Manifestationen stellen keinen Risikofaktor für das Auftreten einer Neurotoxizität dar. Auswertungen größerer Fallserien zeigen, dass CAR-T-Zellen auch bei Pat. mit ZNS-Befall mit adäquatem Nebenwirkungsmanagement sicher angewendet werden können [7, 30, 31].

Als Risikofaktoren für langanhaltende Zytopenien gelten neben einer umfangreichen chemotherapeutischen Vorbehandlung z.B. auch ein CRS in Folge der CAR-T-Zell-Transfusion. Mit dem CAR-HEMATOTOX-Score [8] steht ein validiertes Modell zur Risikostratifizierung der CAR-T-Zell-assoziierten Hämatotoxizität beim therapierefraktären B-NHL (großzellige B-Zell-Lymphom, Mantelzell-Lymphom) und Multiplem Myelom zur Verfügung, welches die Rolle der hämatopoetischen Reserve und Inflammation prä-CART unterstreicht und neben dem Blutbild auch CRP- und Ferritinwerte vor Beginn der Lymphodepletion (LD) integriert (siehe Online-Rechner der GLA, <https://www.german-lymphoma-alliance.de/Scores.html>). Für die BCP-ALL steht ein gering abgeänderter Score zur Verfügung (ALL-HT), bei dem nicht der Ferritinwert vor Infusion, sondern der Grad der Knochenmarkinfiltration ($<5\%$ vs. $5-25\%$ vs. $>25\%$) in die Risikoabschätzung eingeht [9].

Neben der CAR-assoziierten Neutropenie stellt auch die B- und T-Zell-Lymphozytopenie nach CAR-T-Zell-Infusion einen Risikofaktor für infektiöse Komplikationen dar. Dauer und Tiefe der Lymphozytopenie unterscheiden sich zwischen den verschiedenen CAR-T-Zell-Produkten, teils bedingt durch Unterschiede in der Lymphodepletions-Chemotherapie, teils bedingt durch Unterschiede in der Persistenz der CAR-T-Zellen (4-1BB $>$ CD28) [10]. Die protrahierte Immunrekonstitution kann die Wirksamkeit von Impfungen mindern und resultiert teils im Verlust protektiver Impftiter (v.a. nach BCMA-gerichteter Therapie).

2.3 Spezifische Nebenwirkungen

2.3.1 Zytokinfreisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome, CRS)

Die Häufigkeit des CRS ist in [Tabelle 1](#) dargestellt.

Tabelle 1: Zytokinfreisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome, CRS) in den relevanten Zulassungsstudien

Indikation	Tisagenlecleucel (Kymriah®)			Axicabtagen Ciloleucel (Yescarta®)		Lisocabtagen Maraleucel (Breyanzi®)	Brexucabtagen Autoleucel (Tecartus®)		Idecabtagen Vicleucel (Abecma®)	Ciltacabtagen Autoleucel (Carvykti®)
	BCP-ALL	DLBCL	FL	DLBCL/PMBCL	FL	DLBCL/FL 3B	MCL	BCP-ALL	MM	MM
Inzidenz CRS [%]	77%	58%	49%	92%	78%	42%	91%	89%	84%	95%
CRS ≥ Grad 3 [%]	46%	22%	0%	11%	6%	2%	15%	24%	5%	4%
Zeit bis CRS-Symptombeginn im Median in Tagen	3 (min-max 1-22)	3 (min-max n.a.-9)	4 (IQR 2-7)	n.a.	4 (IQR 2-6)	5 (min-max 1-15)	2 (min-max 1-13)	5 (IQR 3-7)	1 (min-max 1-29)	7 (IQR 5-8)
Mediane Dauer des CRS in Tagen	8 (min-max 1-36)	7 (min-max 2-30)	4 (IQR 3-6)	n.a.	6 (IQR 4-8)	5 (min-max 1-17)	11 (n.a.)	8 (IQR 5-18)	5 (min-max 1-63)	4 (IQR 3-6)
Referenzen	Maude NEJM 2018	Schuster NEJM 2019	Fowler Nat Med 2022	Locke Lancet Onc 2019	Jacobson Lancet Onc 2022	Abramson Lancet 2020	Wang NEJM 2020	Shah Lancet Onc 2021	Munshi NEJM 2021	Berdeja Lancet 2021

Legende:

Abkürzungen: IQR - Interquartilabstand

Durch die Interaktion des CAR mit dem Zielantigen kommt es zur T-Zell-Aktivierung. Dies führt zur Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen wie TNF α und IFN γ , woraus eine immunologische Kaskade resultiert, die von T-Zellen und Bystander-Zellen (Endothelzellen, Monozyten/Makrophagen) u. a. via Interleukin-6 (IL-6) weiter unterhalten wird. Klinisch äußert sich das CRS in der Regel durch grippe-ähnliche Symptome und Fieber, in schwerwiegenden Fällen auch durch Hypotonie und respiratorischer Insuffizienz im Sinne eines Capillary Leak Syndroms mit veränderter Gefäßpermeabilität. Der Zeitablauf der CRS-Symptomatik kann je nach verwendetem CAR-T-Zell-Präparat unterschiedlich sein (siehe [Tabelle 1](#)). Der CRS-Symptomatik liegt eine T-Zell-Expansion *in vivo* zugrunde, die üblicherweise nicht unmittelbar nach Infusion, sondern mit einer zeitlichen Verzögerung von im Median 2-7 Tagen eintritt und zwischen Tag 7 und 14 ihr Maximum erreicht. Im weiteren Verlauf kommt es üblicherweise - durch Abnahme der T-Zell-Stimulation durch die reduzierte Tumormasse oder immunsuppressive Therapie - zu einer Abnahme der T-Zell-Stimulation, einem Abfall der Zytokinspiegel, und somit zu einer Regredienz der Symptomatik [4].

2.3.2 Neurotoxizität (Immune effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome, ICANS)

Die Häufigkeit des ICANS ist in [Tabelle 2](#) dargestellt.

Tabelle 2: Neurotoxizität (Immune effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome, ICANS)

Indikation	Tisagenlecleucel (Kymriah®)			Axicabtagen Ciloleucel (Yescarta®)		Lisocabtagen Maraleucel (Breyanzi®)	Brexucabtagen Autoleucel (Tecartus®)		Idecabtagen Vicleucel (Abecma®)	Ciltacabtagen Autoleucel (Carvykti®)
	BCP-ALL	DLBCL ^S	FL	DLBCL/PMBCL	FL	DLBCL/FL 3B	MCL	BCP-ALL	MM	MM
Inzidenz ICANS [%]	40%	21%	4%	67%	56%	30%	63%	60%	18%	17%
ICANS ≥ Grad 3 [%]	13%	12%	1%	32%	15%	10%	31%	25%	3%	2%
Zeit bis ICANS-Symptombeginn im Median in Tagen	n.a.	6 (1-17)	n.a.	n.a.	7 (IQR 6-10)	9 (min- max 1-66)	7 (min- max 1-32)	9 (IQR 7-11)	2 (min- max 1-10)	8 (IQR 6-8)
Mediane Dauer des CRS in Tagen	n.a.	14 (n.a.)	n.a.	n.a.	14 (IQR 5-43)	11 (min- max 1-86)	12 (n.a.)	7 (IQR 4-19)	3 (min- max 1-26)	4 (IQR 3-7)
Referenzen	Maude NEJM 2018	Schuster NEJM 2019	Fowler Nat Med 2022	Locke Lancet Onc 2019	Jacobson Lancet Onc 2022	Abramson Lancet 2020	Wang NEJM 2020	Shah Lancet Onc 2021	Munshi NEJM 2021	Berdeja Lancet 2021

Die Pathophysiologie der Neurotoxizität ist nur unzureichend verstanden. Grundsätzlich scheinen für CRS und ICANS gemeinsame pathophysiologische Mechanismen relevant zu sein. 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. Möglicherweise spielt auch eine geringe Expression von CD19 bzw. BCMA auf Zellen im zentralen Nervensystem eine Rolle in der Pathogenese des ICANS. In der Folge kommt es zu einer ZNS-spezifischen Zytokinproduktion, und hieraus resultierend zur Exzitotoxizität mit exzessiver neuronaler Aktivierung mit nachfolgender Zellschädigung [4]. Präklinische Daten sprechen dafür, dass insbesondere die IL-1-Ausschüttung myeloischer Zellen das Auftreten von Neurotoxizität maßgeblich beeinflusst. ICANS tritt im Median 7-9 Tage nach der CAR-T-Zell-Transfusion auf.

2.3.3 Hämatotoxizität (Immune effector Cell-Associated HematoToxicity, ICAHT) und Infektionen

Infektionen sind der häufigste Grund für die Non-Relapse-Mortalität nach CAR-T-Zelltherapie [28]. Die Häufigkeit des ICAHT ist in [Tabelle 3](#), von Infektionen in [Tabelle 4](#) dargestellt.

Tabelle 3: Hämatotoxizität (Immune effector Cell-Associated HematoToxicity, ICAHT)

Indikation	Tisagenlecleucel (Kymriah®)			Axicabtagen Ciloleucel (Yescarta®)		Lisocabtagen Maraleucel (Breyanzi®)	Brexucabtagen Autoleucel (Tecartus®)		Idecabtagen Vicleucel (Abecma®)	Ciltacabtagen Autoleucel (Carvykti®)
	BCP-ALL	DLBCL ^S	FL	DLBCL/PMBCL	FL	DLBCL/FL 3B	MCL	BCP-ALL	MM	MM
Inzidenz Anämie ≥ Grad 3 nach CTCAE [%]	40%	39%	13%	43%	25%	37%	50%	49%	60%	68%
Inzidenz Thrombozytopenie ≥ Grad 3 nach CTCAE [%]	40%	28%	9%	38%	9%	27%	51%	30%	52%	60%
Inzidenz Neutropenie ≥ Grad 3 nach CTCAE [%]	53%	33%	32%	78%	33%	60%	85%	27%	89%	95%
Referenzen	Maude NEJM 2018	Schuster NEJM 2019	Fowler Nat Med 2022	Locke Lancet Onc 2019	Jacobson Lancet Onc 2022	Abramson Lancet 2020	Wang NEJM 2020	Shah Lancet Onc 2021	Munshi NEJM 2021	Berdeja Lancet 2021

Tabelle 4: Infektionen

Indikation	Tisagenlecleucel (Kymriah®)			Axicabtagen Ciloleucel (Yescarta®)		Lisocabtagen Maraleucel (Breyanzi®)	Brexucabtagen Autoleucel (Tecartus®)		Idecabtagen Vicleucel (Abecma®)	Ciltacabtagen Autoleucel (Carvykti®)
	BCP-ALL	DLBCL ^S	FL	DLBCL/PMBCL	FL	DLBCL/FL 3B	MCL	BCP-ALL	MM	MM
Infektionen	43%	34%	18,6%	41%	52%	n.a.	n.a.	n.a.	69%	58%
Infektionen ≥ Grad 3	24%	20%	5,2%	13%	15%	12%	32%	25%	22%	20%
Referenzen	Maude NEJM 2018	Schuster NEJM 2019	Fowler Nat Med 2022	Locke Lancet Onc 2019	Jacobson Lancet Onc 2022	Abramson Lancet 2020	Wang NEJM 2020	Shah Lancet Onc 2021	Munshi NEJM 2021	Berdeja Lancet 2021

Die prätherapeutische Inflammation und hämatopoetische Reserve spielen bei der Entwicklung von prothrahierten Zytopenien eine wichtige Rolle. Dabei sind Zytopenien vor Therapiebeginn etwa auf vorherige zytotoxische Chemotherapien, insb. Bridging-Therapie, oder eine zugrundeliegende KM-Infiltration zurückzuführen, welche für lokale inflammatorische Prozesse innerhalb des Knochenmarks prädisponieren können. Die Interaktion zwischen klonalen CAR T-Zellpopulationen und hämatopoetischen Stamm- & Progenitorzellen via inflammatorischer Zytokine wie IL-6 und IFN γ wird als möglicher Pathomechanismus diskutiert. Bei vorbestehenden CHIP-Klonen (Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential) ist diese Interaktion möglicherweise verstärkt, was das Risiko für ICAHT erhöhen könnte [5].

Infektionen nach CAR-T-Zell-Therapie treten insgesamt häufig auf, begünstigt durch die teils langanhaltende Neutropenie, langfristig bestehende Veränderungen auch im T-Zell-Kompartiment und die parallel bestehende Hypogammaglobulinämie, die wiederum durch eine langanhaltende B-Zell- bzw. Plasmazelldepletion bedingt ist. Das Risiko für bakterielle Infektionen ist in den ersten Wochen nach CAR-T-Infusion besonders hoch, während zu späteren Zeitpunkten,

also auch Monate nach der Therapie, auch virale und selten weitere opportunistische Infektionen relevant sind.

2.3.4 Immune Effector Cell associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis-like Syndrome (IEC-HS)

Die Behandlung mit CAR-T-Zellen kann darüber hinaus mit deutlich seltener auftretenden Nebenwirkungen vergesellschaftet sein. Eine diagnostische und häufig auch therapeutische Herausforderung stellt das Immune Effector Cell associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis-like Syndrome (IEC-HS) dar, das Charakteristika eines Makrophagen-Aktivierungssyndroms (MAS) bzw. der hämophagozytischen Lymphohistiozytose (HLH) aufweist und durch eine CAR-T-Zell-bedingte Hyperinflammation verursacht wird, die nach Abklingen eines vorhergehenden CRS auftritt. Die Häufigkeit dieser Komplikation ist, auch aufgrund sich ändernder diagnostischer Kriterien und der manchmal schwierigen Abgrenzbarkeit von einem CRS, nicht klar zu benennen, insgesamt ist aber von einer sehr seltenen Nebenwirkung auszugehen [1, 28].

Nach den aktualisierten Diagnosekriterien ist die Diagnose nur dann zu stellen, wenn ein Hyperinflammations-Syndrom zeitlich nach einem vorbestehenden CRS auftritt und das CRS bereits abgeklungen bzw. im Prozess der Besserung ist, siehe auch [Onkopedia Hämophagozytische Lymphohistiozytose \(HLH\)](#).

2.3.5 Sekundärmalignome

Im mittel- und langfristigen Verlauf nach Therapie können Sekundärmalignome auftreten, in einer Häufigkeit von ca. 6% nach 2 Jahren [2]. Welchen Anteil die CAR-T-Zell-Therapie in der Pathogenese von Sekundärmalignomen spielt, insbesondere in Anbetracht der häufig substantiellen Vorbehandlungen mit Zytostatika und/oder Bestrahlung, ist aktuell nicht klar zu beantworten. Nach aktuellem Wissenstand ist das Sekundärmalignom-Risiko jedoch im Vergleich zu anderen Therapieoptionen (etwa der autologen SZT) nicht erhöht [4]. Bei der Bewertung ist auch das bidirektionale Risiko für T-Zell Lymphome bei Pat. mit B-NHL zu berücksichtigen [29].

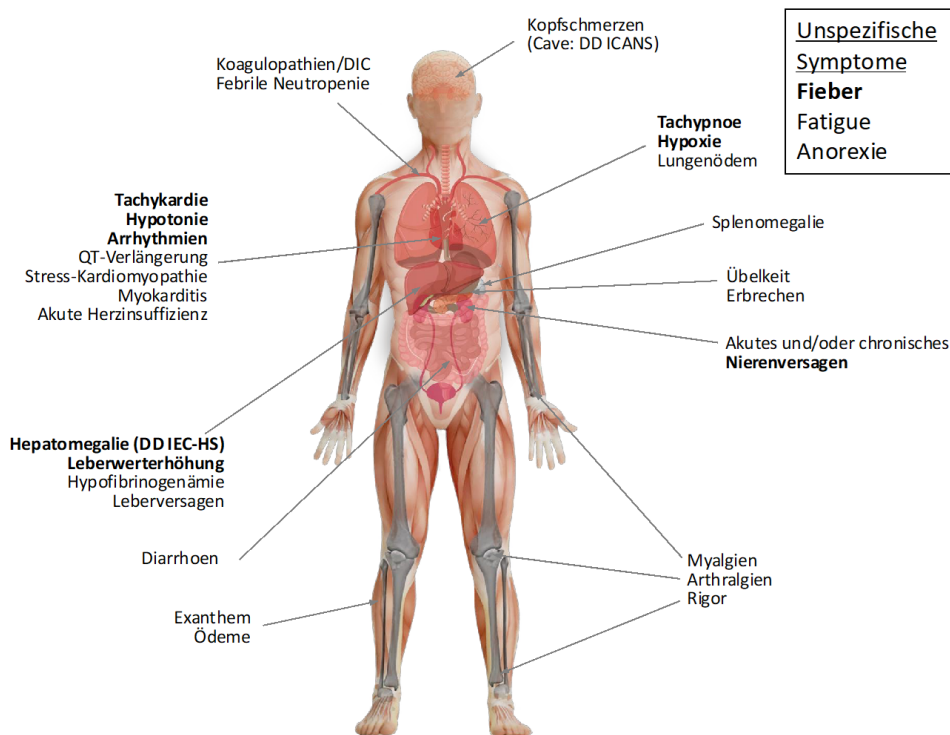
Bei Sekundärmalignomen handelt es sich in der Mehrzahl der Fälle um myeloische Neoplasien, gefolgt von soliden Tumorerkrankungen. Bei den sekundären myeloischen Neoplasien wird eine CAR-induzierte potenzielle Progression vorbestehender CHIP-Klone diskutiert. An T-lymphatischen Neoplasien wurden bisher nur sehr geringe Fallzahlen berichtet; zusätzlich ist bisher nur für Einzelfälle berichtet, dass es sich um eine T-Zell-Neoplasie mit Insertion des CAR-Gens handelt [3, 25, 26].

4 Klinisches Bild

4.1 CRS

Hauptcharakteristikum und oftmals erstes, schon nach ≤ 2 Tagen auftretendes Symptom des CRS ist Fieber, das nicht durch alternative Ursachen (v.a. Infektion) erklärbar ist. Begleitend kann eine Hypotonie oder Hypoxie auftreten, und die Pat. können Zeichen eines Capillary leak-Syndroms entwickeln. Selten treten u.U. lebensbedrohliche Organkomplikationen auf, dann häufig in Folge der Hypotonie oder Hypoxie. Eine Übersicht der häufig im Rahmen eines CRS auftretenden Symptome zeigt [Abbildung 1](#).

Abbildung 1: CRS - mögliche Symptome



Legende:

DIC - disseminierte intravasale Gerinnung; ICANS - Immune effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome; IEC-HS: Immune Effector Cell associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis-like Syndrome.

4.2 ICANS

Im Rahmen eines ICANS kann in der Regel nach 5-7 Tagen eine Vielzahl neurologischer, üblicherweise zentralnervöser Dysfunktionen auftreten, die in ihrer Ausprägung stark variieren und fluktuieren können. Die häufigste Manifestation ist eine generalisierte Enzephalopathie mit Verwirrtheit und Verhaltensänderungen. Weitere transiente Symptome können fokale oder generalisierte fokale neurologische Defizite sein wie z.B. Aphasien, Apraxien, Dysarthrien, Ataxien oder Myoklonien. Schwergradige Fälle zeichnen sich durch Bewusstseinsverlust, epileptische Anfälle und Hirnödeme mit konsekutiver Indikation zur maschinellen Beatmung aus. Vasculäre Komplikationen wie ischämische Schlaganfälle oder intrakranielle Blutungen sind selten.

Potenzielle Symptome des ICANS sind im Folgenden gelistet. Diese können einzeln oder kombiniert und in variabler Ausprägung auftreten.

- Myoklonien, Tremor*
- Kopfschmerzen*
- Halluzinationen*
- Veränderungen des Schriftbildes (Dysgraphie)
- 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.*

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

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 Pat. mit ICANS ein intensives Monitoring. Die Erfahrungen in der Behandlung von Pat. mit Neurotoxizität nach CAR-T-Zell-Therapie zeigt, dass bestimmte Symptome wie Veränderungen des Schriftbilds, Orientierungsstörung und Aphasie frühzeitig im Krankheitsverlauf auftreten und durch entsprechende Scores erfasst werden können, siehe Kapitel 5.2.

Vom ICANS abzugrenzen sind anti-BCMA-Therapie-assoziierte M. Parkinson-ähnliche Neurotoxizitäten (Movement and Neurocognitive Toxicities, MNTs), die typischerweise später im Verlauf auftreten, siehe Kapitel 6.2.6 [11] sowie Tumor-Inflamations-Assoziierte Neurotoxizität (TIAN), die durch eine lokale Entzündungsreaktion im ZNS im Bereich bzw. Umfeld einer z.B. Lymphomanifestation verursacht wird [4].

4.3 ICAHT und Infektionen

Bedingt durch die Lymphodepletions-Chemotherapie kommt es in den ersten 7-14 Tagen nach CAR-T-Zell-Therapie häufig zu Leuko- und Neutropenien. Im weiteren Verlauf kann diese Zytopenie über die erwartete Dauer hinaus bestehen bzw. wiederauftreten. Deshalb werden drei typische Phänotypen der Neutrophilen-Regeneration nach CAR T-Zelltherapie unterschieden:

- a) Rasche Regeneration: Neutrophilen-Regeneration ohne erneuten Abfall $<1000/\mu\text{l}$.
- b) Intermittierende Regeneration: Zwischenzeitliche Neutrophilen-Regeneration ($\text{ANC} > 1500/\mu\text{l}$) mit einem 2. Abfall unter einem $\text{ANC} < 1000/\mu\text{l}$ nach Tag 14-21.
- c) Aplastisch: Anhaltende schwere Neutropenie ($\text{ANC} < 500/\mu\text{l}$) ≥ 14 Tage.

Klinisch führende Komplikationen der langanhaltenden Zytopenien sind infektiöse Komplikationen. Von besonderer Bedeutung im ICAHT-Management (und auch im Management der CAR-T-Zell-assoziierten Lymphozytopenien und Hypogammaglobulinämien) sind deshalb antimikrobielle Prophylaxen (siehe Kapitel 6.3.2).

4.4 IEC-HS

Führendes Charakteristikum des IEC-HS, also der CAR-T-Zell-assoziierten HLH, ist ein verzögertes Auftreten: definitionsgemäß tritt ein IEC-HS nach Ende CRS-typischer Symptome oder während der abklingenden Phase des CRS auf. Klinisch und laborchemisch zeigt sich ein hyperinflammatorisches Syndrom meist mit Fieber, Hyperferritinämie (die als diagnostisches Merkmal genutzt wird), Transaminitis ggf. auch mit Leberfunktionseinschränkung, Zytopenien und Koagulopathie mit Hypofibrinogenämie [1].

5 Diagnose

5.1 CRS

Um ein CRS frühzeitig erkennen und behandeln zu können, ist ein engmaschiges Monitoring der Pat. zur frühzeitigen Erkennung von Fieber notwendig. Dem Vollbild eines CRS können Symptome wie Tachykardie oder Tachypnoe vorausgehen, die eine weitere Intensivierung des Monitorings dieser Pat. nach sich ziehen sollen.

Da die Symptomatik des CRS unspezifisch ist, müssen andere Ursachen für Fieber, Hypotension, hämodynamische Instabilität und/oder Hypoxie/Atemnot ausgeschlossen werden. Die Mehrheit der Pat. sind zum Zeitpunkt des Auftretens des CRS durch die vorhergehende LD-Chemotherapie neutropen mit konsekutiv erhöhtem Risiko für schwergradige Infektionen. Das Risikoprofil für diese Infektionen wird außerdem durch die Grundkrankheit, Komorbiditäten und Vortherapien bestimmt. Eine Sepsis oder andere Infektionen können parallel zu einem CRS auftreten und fälschlicherweise als CRS diagnostiziert werden. Infektionsdiagnostik (siehe Kapitel 6) und Einleitung einer kalkulierten antiinfektiven Therapie bei Auftreten von Fieber (siehe Onkopedia FUO bei Neutropenie) sollen deshalb auch in Abhängigkeit des Risikoprofils erwogen werden, siehe Kapitel 5.3.

Das im Jahr 2019 konsentiert und publizierte Grading-System der *American Society for Transplantation and Cellular Therapy* (ASTCT) [13] ist Grundlage des CRS-Managements in dieser Leitlinie, siehe Tabelle 5. Die zulassungsrelevanten Angaben in den produktspezifischen Fachinformationen und Risikomanagement-Plänen gelten dennoch weiterhin.

Tabelle 5: ASTCT CRS Consensus Grading* [13]

Vitalzeichen	CRS Grad 1	CRS Grad 2	CRS Grad 3	CRS Grad 4
Fieber** (°C)	>38°C***	>38°C***	>38°C***	>38°C***
Hypotonie****	Keine	Ohne Vasopressor-Bedarf	Mit Bedarf an einem Vasopressor ± Vasopressin	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-assozierte Organtoxizitäten können nach CTCAE v5.0 klassifiziert werden, beeinflussen das ASTCT CRS-Grading aber nicht.

** nach Gabe von Antipyretika ist Fieber kein zuverlässiges Symptom, hier stehen Hypotonie und Hypoxie an erster Stelle bei der Beurteilung des Schweregrades;

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

**** RR-Abfall (systolisch/diastolisch/mittlerer arterieller Druck (MAD)) bzw. sO₂-Abfall Patienten-individuell □ RR & sO₂ vor Therapie bestimmen.

Abkürzungen: NB – Nasenbrille; O₂M– Sauerstoffmaske; PAP – Positive Airway Pressure.

5.2 ICANS

Alle Pat. sollen nach CAR-T-Zell-Infusion regelmäßig auf das Auftreten von neurologischen Nebenwirkungen gescreent werden. Dies geschieht in den ersten Tagen nach Transfusion üblicherweise durch mindestens 1xtägliche Erhebung des Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy (ICE)-Scores und häufigere Erhebungen bei neurologischen Symptomen, siehe Tabelle 6. Wichtig ist die Erfassung des ICE-Scores vor Therapiedurchführung zur Erhebung eines Baseline-Wertes, insbesondere bei Pat. z.B. mit Sprachbarriere. Bei Pat. mit Einschränkungen wie Störungen der Intelligenzentwicklung, der Wahrnehmung (Blindheit, Taubheit) oder bei einer Sprachbarriere sollen alternative Systeme genutzt werden [27].

ICANS ist eine Ausschlussdiagnose. Bei neu aufgetretenen neurologischen Symptomen und insbesondere im Falle eines höhergradigen ICANS müssen deshalb andere Differentialdiagnosen ausgeschlossen werden, z. B. zerebrale Blutungen oder Ischämien, virale oder bakterielle Meningitiden/Enzephalitiden, Meningeosis. Neben einer neurologischen Mitbeurteilung gehört hierzu je nach klinischem Bild und Schweregrad des ICANS eine zerebrale Bildgebung, Elektroenzephalogramm (EEG) und ggf. eine Liquorpunktion, siehe Kapitel 6.2.

Tabelle 6: 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		Max. 10

Legende:

* ICE - Immuneffektorzell-assoziierte Enzephalopathie

Der ICE-Score, das klinische neurologische Assessment sowie der Befund der zerebralen Bildgebung bilden die Grundlage für die Schweregradeinstufung nach dem 2019 konsentierten und publizierten Grading-System der *American Society for Transplantation and Cellular Therapy* (ASTCT). Dieses Grading System ist auch die Grundlage des ICANS-Managements in dieser Leitlinie; siehe [Tabelle 7](#) [13].

Tabelle 7: 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 (Pat. nicht erweckbar; keine Fähigkeit zur Testdurchführung)
Bewusstseins-Störung	Spontan erweckbar.	Durch Ansprache erweckbar.	Durch taktilen Reiz erweckbar	Pat. 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; Dekortikations- oder Dezerebrationsstarre, oder Abducensparese oder Papillenödem oder Cushing-Reflex (ICP↑ RR↑, HF↓)

Legende:

* s. [Tabelle 6](#).

Abkürzungen: ICE – Immuneffektorzell-assoziierte Enzephalopathie; EEG – Elektroenzephalogramm; ICANS – Immune effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome; ICP – intrakranieller Druck; RR – Blutdruck; HF – Herzfrequenz.

5.3 ICAHT und Infektionen

Die Klassifikation der Hämatotoxizität erfolgte bisher entsprechend der CTCAE Kriterien, welche jedoch nur die Tiefe, nicht aber die Dauer der Zytopenie erfassen. 2023 wurde auf Basis einer Delphi Befragung von > 80 internationalen CAR-T-Zentren eine neue Klassifikation zur Erfassung der Neutropenie entwickelt und Immuneffektorzell-assoziierte Hämatotoxizität (ICAHT) benannt [14]. ICAHT unterscheidet eine frühe (bis Tag 30 post CAR-T-Infusion) von einer spät auftretenden Neutropenie und integriert Tiefe and Dauer der Zytopenie, siehe [Tabelle 8](#):

Tabelle 8: ICAHT Consensus Grading

Grading	I	II	III	IV
<i>Frühes ICAHT (Tag 0-30)*</i>				
ANC ≤ 500/μL	<7 Tage	7-13 Tage	≥ 14 Tage	Nie über 500/μL
ANC ≤ 100/μL	-	-	≥7 Tage	≥14 Tage
<i>Spätes ICAHT (nach Tag +30)**</i>				
ANC	ANC ≤ 1500/μL	ANC ≤ 1000/μL	ANC ≤ 500/μL	ANC ≤ 100/μL

Legende:

*längste Neutropenie-Phase (Nadir bis zur stabilen Neutrophilen-Regeneration, d.h. min. 3 konsekutive Tage ≥500/μL).

**Mindestens ≥2x gemessen oder nicht transient.

Abkürzungen: ANC – absolute neutrophil count; ICAHT – Immuneffektorzell-assoziierte Hämatotoxizität

In der Folge von CAR-T-Zell-Therapien auftretende Infektionen sollten entsprechend der Konsensus-Leitlinien zur Dokumentation von Infektionen bei Pat. mit Immunsuppression erfasst und berichtet werden [15, 16].

5.4 IEC-HS

Entsprechend der aktuell gültigen Diagnosekriterien der ASTCT – Working Group für eine IEC-HS wird das Krankheitsbild durch eine Immun-Effektorzelltherapie verursacht, manifestiert sich mit Merkmalen einer Makrophagenaktivierung/HLH und ist assoziiert mit:

- neu auftretender oder fortschreitender, bereits bestehender Hyperferritinämie,
- Zytopenien,
- Koagulopathie mit Hypofibrinogenämie,
- und/oder Transaminitis.

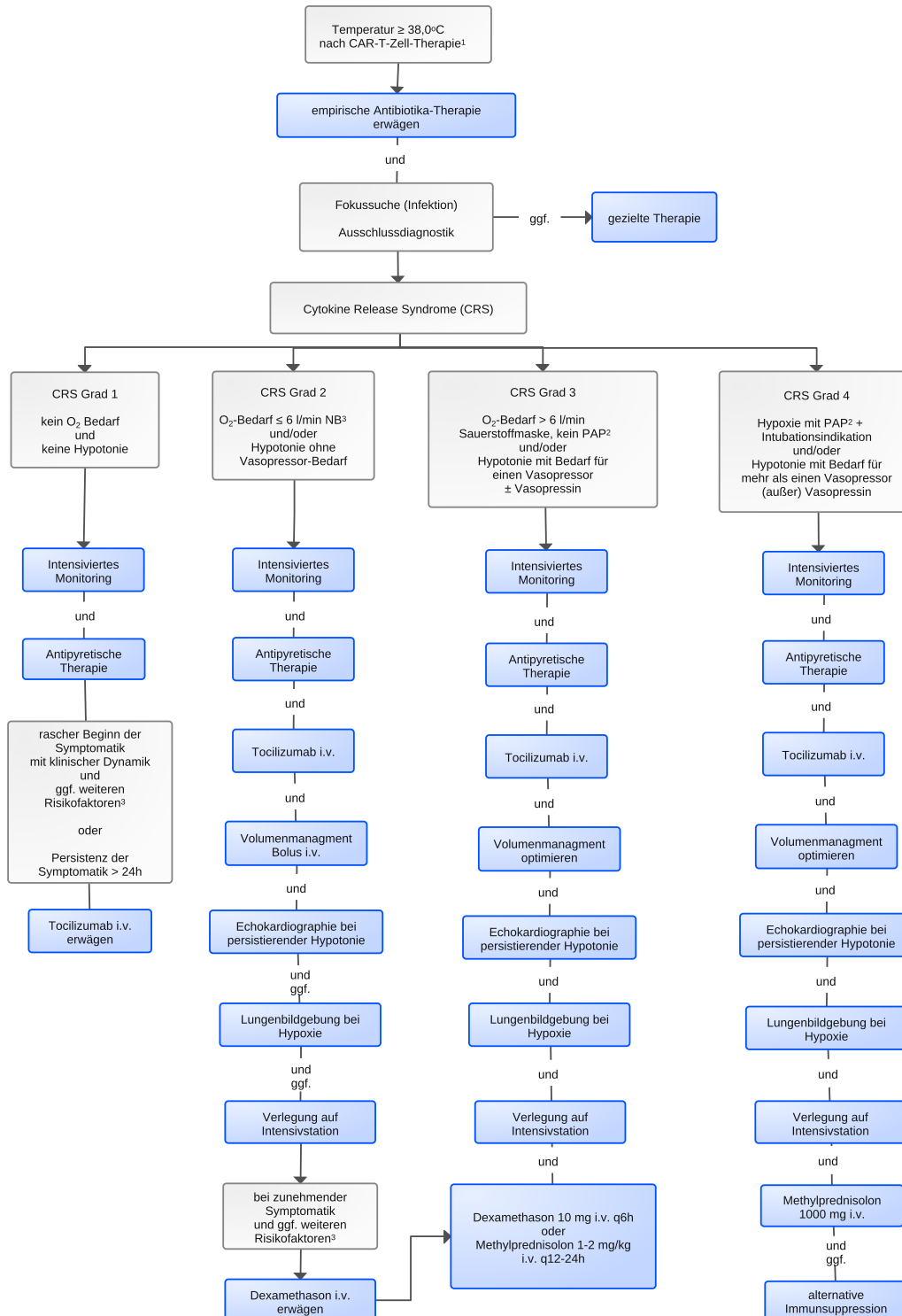
Die Diagnose von IEC-HS sollte in Situationen in Betracht gezogen werden, in denen die Ferritinwerte nach Besserung oder Beendigung eines bereits bestehenden CRS rasch ansteigen (min. >2x ULN bzw. schnell steigend nach Einschätzung des behandelnden Arztes). Wird ein IEC-HS vermutet, müssen eine Reihe von Differenzialdiagnosen ausgeschlossen werden, u.a. insbesondere Infektionen und Sepsis. Das Grading erfolgt analog der ASTCT-Konsensusempfehlungen [1].

6 Therapie

6.1 CRS

Maßgeblich für die Therapie des CRS ist der vorliegende CRS-Grad entsprechend des ASTCT-Gradings, siehe [Tabelle 5](#). Ein Algorithmus zu Diagnose und Therapie des CRS ist in [Abbildung 2](#) dargestellt.

Abbildung 2: Diagnose- und Therapiealgorithmus bei Auftreten von Fieber mit Verdacht auf CRS nach CAR-T-Zell-Therapie



Legende:

Abkürzungen: ¹NB - Nasenbrille, ²PAP - Positive Airway Pressure;

³weitere Risikofaktoren - relevante Komorbiditäten;

6.1.1 CRS - Basismaßnahmen

Wann?	bis 5-7 Tage nach CAR-T-Zell-Therapie (bei Symptombefreiheit) oder 2 Tage nach Abklingen CRS-spezifischer Symptome
Management	<ul style="list-style-type: none"> • Die prophylaktische Anwendung von Tocilizumab ist im Regelfall nicht indiziert. Es existieren Hinweise, dass eine prophylaktische Anwendung mit einer erhöhten Inzidenz von ICANS einhergehen kann [17]. • Auf ausreichende Volumentherapie (in Abhängigkeit von der kardialen Funktion) achten, ggf. diuretische Maßnahmen • Regelmäßige Kontrolle der Vitalzeichen vom Tag der CAR-T-Zell-Transfusion bis 5-7 Tage nach CAR-T-Zell-Therapie bzw. bis min. 2 Tage nach Abklingen einer evtl. CRS-Symptomatik: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Temperaturkontrolle ◦ Herzfrequenz, RR und sO₂-Messung* • Bestimmung des ICE-Scores alle 8-12 Stunden

Legende:

*RR und sO₂-Bestimmung vor Therapie-Einleitung obligat.

Abkürzungen: ICANS – Immune effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome; RR – Blutdruck; sO₂ – Sauerstoffsättigung.

6.1.2 CRS Grad 1

Wann?	<ul style="list-style-type: none"> • Temperatur $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ • keine Hypotonie oder Hypoxie
Management	<ul style="list-style-type: none"> • im Falle einer ambulanten Überwachung: stationäre Aufnahme erwägen • Intensivierung des Vitalzeichen-Monitorings (Temperatur, Herzfrequenz, RR und sO₂) • Intensivierung des Neuro-Monitorings: Erhebung des ICE-Scores üblicherweise min. 3x tgl. • Fokussuche: Blutkulturen, Urin-Status und -Bakteriologie; Lungenbildgebung erwägen (insbesondere bei entsprechender Symptomatik; siehe Onkopedia FUO bei Neutropenie) • Antipyretische Therapie: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Paracetamol 1 g i.v.; max. 4x tgl. ◦ Alternativ/additiv Metamizol 500 – 1000 mg in Erwägung ziehen, max. 4g/d; Kontraindikationen beachten, Vorsicht bei Hypotonie • Volumentherapie (in Abhängigkeit von der kardialen Funktion) ggf. optimieren/eskalieren • Kalkulierte antiinfektive Therapie je nach klinischem Bild, vorbestehenden und begleitenden Risikofaktoren (z.B. HEMATOTOX-Score, Neutropenie) erwägen (siehe Onkopedia FUO bei Neutropenie) • Bei entsprechender Symptomatik wie raschem CRS Beginn, hohem Fieber oder relevanten Komorbiditäten kann eine Therapie analog Grad 2 einschl. Einsatz von Tocilizumab erwogen werden • Bei Persistenz der Beschwerden >24 h kann eine Therapie analog Grad 2 einschl. Einsatz von Tocilizumab erwogen werden

6.1.3 CRS Grad 2

Wann?	<ul style="list-style-type: none"> • 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	<ul style="list-style-type: none"> • Es gelten alle Therapieprinzipien analog Grad 1 (siehe dort) • Stationäre Behandlung, ggf. Überwachungs- oder Intensivstation erwägen • Intensivierung des Vitalzeichen-Monitorings: z.B. kontinuierliche zentrale Monitorüberwachung: <ul style="list-style-type: none"> ◦ EKG (zur Erkennung von Arrhythmien) ◦ sO_2 ◦ RR (NIB, bei schwergradigerer Hypotonie ggf. kontinuierliche arterielle Messung) ◦ min. 2-stündliche Temperaturmessung ◦ Bei entsprechender Symptomatik wie raschem CRS Beginn, hohem Fieber oder relevanten Komorbiditäten kann ein frühzeitiger Einsatz von Dexamethason analog Grad 3 erwogen werden
Management Hypotonie	<ul style="list-style-type: none"> • Tocilizumab 8 mg/kg KG über 1 h i.v. (max. 800mg/Gabe), ggf. nach 8 h bei persistierendem CRS wiederholen (max. 4 Gaben) • Flüssigkeitsbolus (500-1000 ml balancierter Vollelektrolyt-Infusionslösung), ggf. kurzfristig wiederholen, falls arterielle Hypotonie persistiert • Bei persistierender arterieller Hypotonie nach 2 Flüssigkeitsboli und nach Tocilizumab: Therapie analog \rightarrow CRS Grad 3, siehe dort
Management Hypoxie	<ul style="list-style-type: none"> • O_2-Gabe • Tocilizumab 8 mg/kg KG über 1 h i.v. (max. 800mg/Gabe), ggf. nach 8 h bei persistierendem CRS wiederholen (max. 4 Gaben*) • Bei Anstieg des O_2-Bedarfs trotz therapeutischer Maßnahmen \rightarrow CRS Grad 3, Therapie siehe dort

Legende:

Abkürzungen: NI – nicht-invasive Blutdruckmessung

*Bei Nichtansprechen nach 2 Gaben ist die Therapie mit Dexamethason zu erwägen.

6.1.4 CRS Grad 3

Wann?	<ul style="list-style-type: none"> • 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	<ul style="list-style-type: none"> • Es gelten alle Therapieprinzipien analog Grad 1 & 2 (siehe dort) • Verlegung auf Intermediate Care- oder Intensivstation
Therapie Hypotonie & Hypoxie	<ul style="list-style-type: none"> • Es gelten alle Therapieprinzipien analog Grad 2 (siehe dort) • Steroidtherapie (Dexamethason 10 mg alle 6-12 h i.v., üblicherweise für min. 3 Gaben, stufenweise Dosisreduktion bei Besserung der Beschwerden auf \leq Grad 1) • Zusätzlich Anakinra $>200\text{mg/Tag}$ s.c. oder i.v. erwägen* • Bei Persistenz der Beschwerden $>24\text{h}$ trotz Dexamethason-Gabe \rightarrow Eskalation der Dexamethason-Dosis auf 20mg alle 6h oder Therapie analog CRS Grad 4 • bei PAP-Bedarf oder Intubationsindikation \rightarrow CRS Grad 4, Therapie siehe dort

Legende:

* Retrospektive Daten deuten auf eine schnellere Symptomkontrolle durch Anakinra bei Dosierungen >200 mg/Tag hin [34].

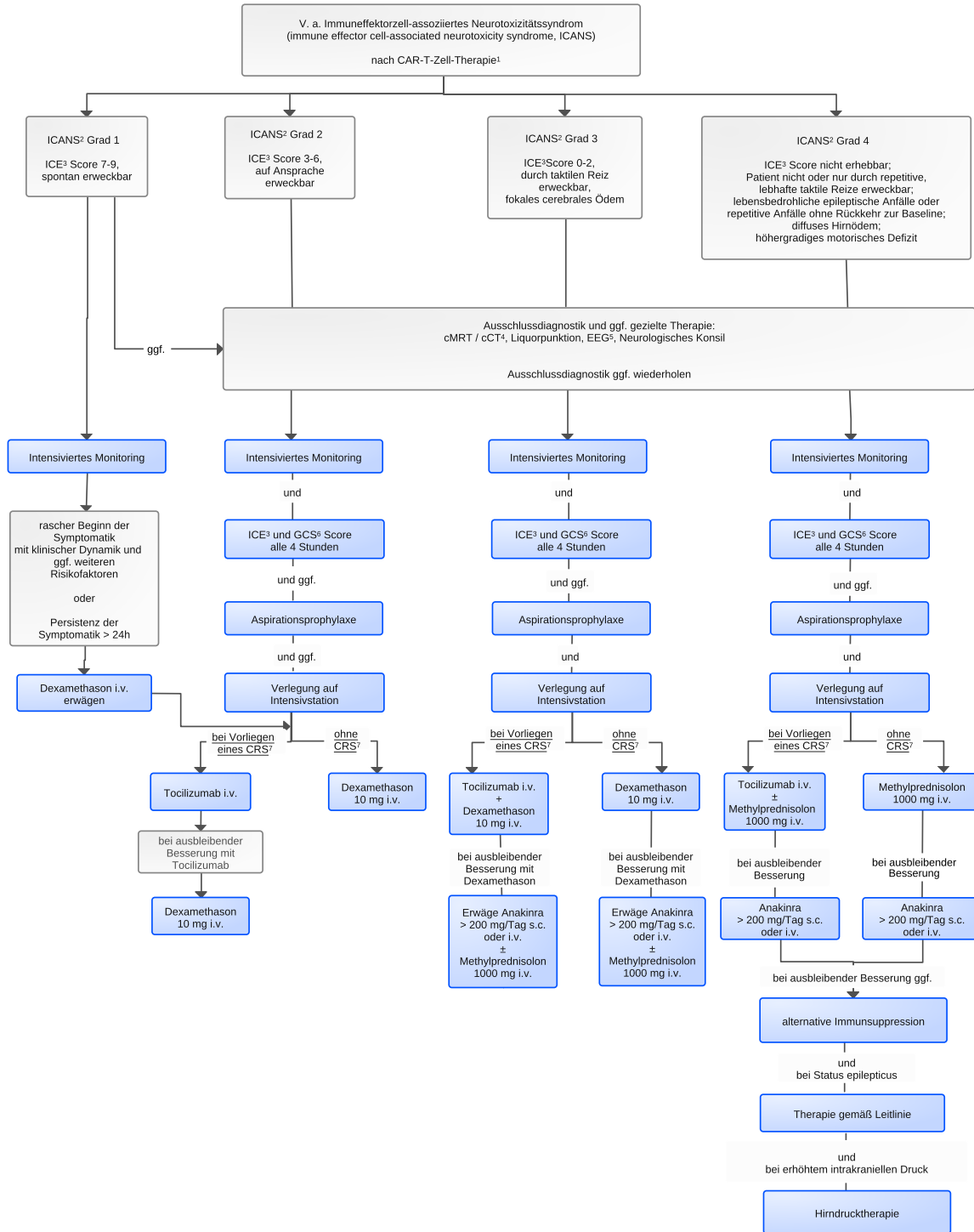
6.1.5 CRS Grad 4

Wann?	<ul style="list-style-type: none">• 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	<ul style="list-style-type: none">• Es gelten alle Therapieprinzipien analog Grad 1-3 (siehe dort)• Methylprednisolon 2mg/kg-1g abs. i.v. 1x tgl.• Anakinra $>200\text{mg/Tag}$ s.c. oder i.v.• Bei ausbleibender Besserung frühzeitig alternative Immunsuppressiva in Betracht ziehen (z.B. Cyclophosphamid, Ruxolitinib, Emapalumab bei gleichzeitig bestehender Hyperferritinämie, ATG)

6.2 ICANS

Ein Algorithmus zu Diagnose und Therapie des ICANS ist in [Abbildung 3](#) dargestellt.

Abbildung 3: Diagnose- und Therapiealgorithmus bei Verdacht auf ICANS nach CAR-T-Zell-Therapie



Legende:

- Abkürzungen: ¹BiTE - Bispecific T-Cell Engager;
- ²ICANS - Immune effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome, ICANS);
- ³ICE - Immuneeffektorzell-assoziierte Enzephalopathie;
- ⁴cMRT - kraniale Magnetresonanztomographie mit Kontrastmittel, cCT - kraniale Computertomographie mit Kontrastmittel;
- ⁵EEG - Elektroenzephalogramm
- ⁶GCS - Glasgow Coma Scale;
- ⁷ICRS - Cytokine Release Syndrom;

6.2.1 ICANS - Basismaßnahmen

Wann?	Innerhalb von 5 h vor und bis 7 Tage nach CAR-T-Zell-Therapie (bei Symptombefreiheit) oder bis 3 Tage nach Abklingen ICANS-spezifischer Symptome
Management	<ul style="list-style-type: none"> Für CAR-T Produkte mit CD28-kostimulierender Domäne existieren Hinweise darauf, dass die prophylaktische Anwendung von Steroiden die Inzidenz eines höhergradigen CRS/ICANS reduziert oder deren Auftreten verzögert [18]. Eine prophylaktische Gabe ist häufig zentrums- und behandlerabhängig, eine generelle Empfehlung kann bei nur begrenztem Einfluss auf die Komplikationshäufigkeit und -schwere nicht ausgesprochen werden. Bei stationärer Überwachung: Bestimmung des ICE-Scores mind. 1x täglich Hochrisiko-Pat. (z.B. mit signifikant erhöhtem CRP/Ferritin vor CAR-T-Zell-Transfusion oder hoher Tumormass) sollten ggf. bereits ab CAR-T-Zell-Transfusion engmaschiger überwacht werden 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.

6.2.2 ICANS Grad 1

Wann?	ICANS Grad 1 nach ASTCT
Diagnostik und Therapie	<ul style="list-style-type: none"> Intensivierung des Monitorings: Erhebung ICE-Score, z.B. alle 4 Stunden Medikamentenapplikation: bei Dysphagie Umstellung auf i.v.-Medikation Bildgebung erwägen: <ul style="list-style-type: none"> Bevorzugt cMRT mit Kontrastmittel, falls nicht zeitnah verfügbar cCT mit Kontrastmittel, ggf. CT-Angiographie zum Ausschluss Hirnödeme, Blutung und Hirndruck Ggf. MRT Myelon bei v.a. spinaler Symptomatik Konsil Neurologie erwägen EEG erwägen Nicht sedierende Krampfprophylaxe erwägen (z.B. Levetiracetam) Bei Persistenz der Neurotoxizität Grad 1 (z.B. >24 h) LP erwägen (siehe Grad 2) Thiamin-Substitution erwägen <i>Assoziation mit CRS:</i> <i>falls nicht bereits verabreicht:</i> Tocilizumab (8 mg/kg KG über 1 h i.v., max. 800mg) erwägen, max. alle 8 h (max. 4 Gaben) <i>Bei Persistenz der Beschwerden für >24h:</i> weiteres Management analog Grad 2 erwägen <i>Bei frühem Auftreten (z.B. <72h) nach CAR-T-Zell-Transfusion:</i> Management analog Grad 2 erwägen

6.2.3 ICANS Grad 2

Wann?	ICANS Grad 2 nach ASTCT
Diagnostik und Therapie	<p>Es gelten alle Therapieprinzipien analog Grad 1 (siehe dort), sowie zusätzlich</p> <ul style="list-style-type: none"> Intensivierung des Monitorings: Erhebung ICE-Score & ggf. Glasgow Coma Scale (GCS) alle 4 Stunden Bildgebung (falls noch nicht erfolgt), siehe Grad 1 EEG (falls noch nicht erfolgt) Liquorpunktion (wenn keine Kontraindikationen): Liquoruntersuchung Aspirationsprophylaxe Verlegung auf Überwachungs-/Intensivstation erwägen Dexamethason 10 mg i.v. alle 6-12 h, üblicherweise bis Symptomatik rückläufig ist auf ≤Grad 1, dann stufenweise Dosisreduktion Bei fehlender Besserung, insbesondere bei vorliegenden Risikofaktoren: Anakinra >200mg s.c. oder i.v. erwägen, Dexamethason auf max. 20 mg i.v. alle 6 h erhöhen. Bei fehlender Besserung: i.th. Gabe von Dexamethason (z.B. 10mg) erwägen <i>Falls refraktär:</i> weiteres Management s. Grad 3

6.2.4 ICANS Grad 3

Wann?	ICANS Grad 3 nach ASTCT
Diagnostik und Therapie	<p>Es gelten alle Therapieprinzipien analog Grad 1 und Grad 2 (siehe dort), sowie zusätzlich</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verlegung auf Intensivstation, weitere Intensivierung des Monitorings: Erhebung ICE-Score & Glasgow Coma Scale (GCS) alle 2-4 Stunden • Dexamethason 10 mg i.v. alle 6-12 h, üblicherweise bis Symptomatik rückläufig ist auf \leqGrad 1, dann stufenweise Dosisreduktion • Bei fehlender Besserung: Dexamethason auf max. 20 mg i.v. alle 6 h erhöhen. • Frühzeitigen Einsatz von Anakinra >200mg/Tag s.c. oder i.v. erwägen, starten bei fehlender zügiger Besserung durch Steroid-Gabe • Bei fehlender Besserung: i.th. Gabe von Dexamethason (z.B. 10mg) erwägen • Bei Krampfanfall: Behandlung gemäß Leitlinie • Bei Verdacht auf zerebrales Ödem: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Hyperventilation und hyperosmolare Therapie erwägen. ◦ Methylprednisolon 1 – 2 g alle 24 h, wenn erforderlich <p>Cyclophosphamid 1,5 g/m² erwägen</p>

6.2.5 ICANS Grad 4

Wann?	ICANS Grad 4 nach ASTCT
Diagnostik und Therapie	<p>Es gelten alle Therapieprinzipien analog Grad 1 und Grad 2 (siehe dort), sowie zusätzlich</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verlegung auf Intensivstation, ggf. kontinuierliche EEG-Ableitung erwägen • Intubation erwägen • Methylprednisolon (1g / Tag i.v. über min. 3 Tage), danach stufenweise Dosisreduktion • Anakinra >200mg/Tag s.c. oder i.v. • Bei fehlender Besserung: i.th. Gabe von Dexamethason (z.B. 10mg) erwägen • <u>Falls refraktär:</u> alternative Immunsuppressiva in Betracht ziehen • Cyclophosphamid 1,5 g/m² erwägen • Bei Status epilepticus: Behandlung gemäß Leitlinie • Bei Verdacht auf zerebrales Ödem: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Hyperventilation und hyperosmolare Therapie erwägen. • Methylprednisolon 1 – 2 g alle 24 h, wenn erforderlich

6.2.6 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-assoziiertes Nebenwirkungen (Infektion, Hypo-/Hyperglykämie etc.) von entscheidender Bedeutung für eine erfolgreiche Behandlung.

Neben relativ häufig berichteten Hirnnervenausfällen unter Therapie mit BCMA-CAR-T-Zellen nehmen M. Parkinson-ähnliche Neurotoxizitäten (movement and neurocognitive toxicities, MNTs) eine Sonderstellung innerhalb spät(er) auftretender neurologischer Nebenwirkungen ein, die bisher ausschließlich nach BCMA-gerichteter Therapie beschrieben sind. Diese Neurotoxizität ist selten (max. 6% der Pat. in frühen Therapiestudien mit Ciltacabtagen Autoleucel, mit reduzierter Inzidenz in späteren Studien) und ist mit einer deutlichen CAR-Expansion assoziiert [11]. In einer Fallstudie wurde die Expression von BCMA auf Neuronen und Astrozyten in den Basalganglien des Pat. nachgewiesen. Transkriptomische Datensätze bestätigen zudem die Expression von BCMA-RNA im Caudatum normaler menschlicher Gehirne, was darauf hindeutet, dass es sich hierbei um einen On-target-off-tumor-Effekt handeln könnte. Diese Nebenwirkungen zeichnen sich vornehmlich durch Bewegungsstörungen und neurokognitive Störungen aus im Sinne von Mikrographie, Tremor sowie Gedächtnisverlust und Aufmerksamkeitsstörungen. Zudem können eine reduzierte Mimik und ein flacher Affekt auftreten. Bisher existieren keine

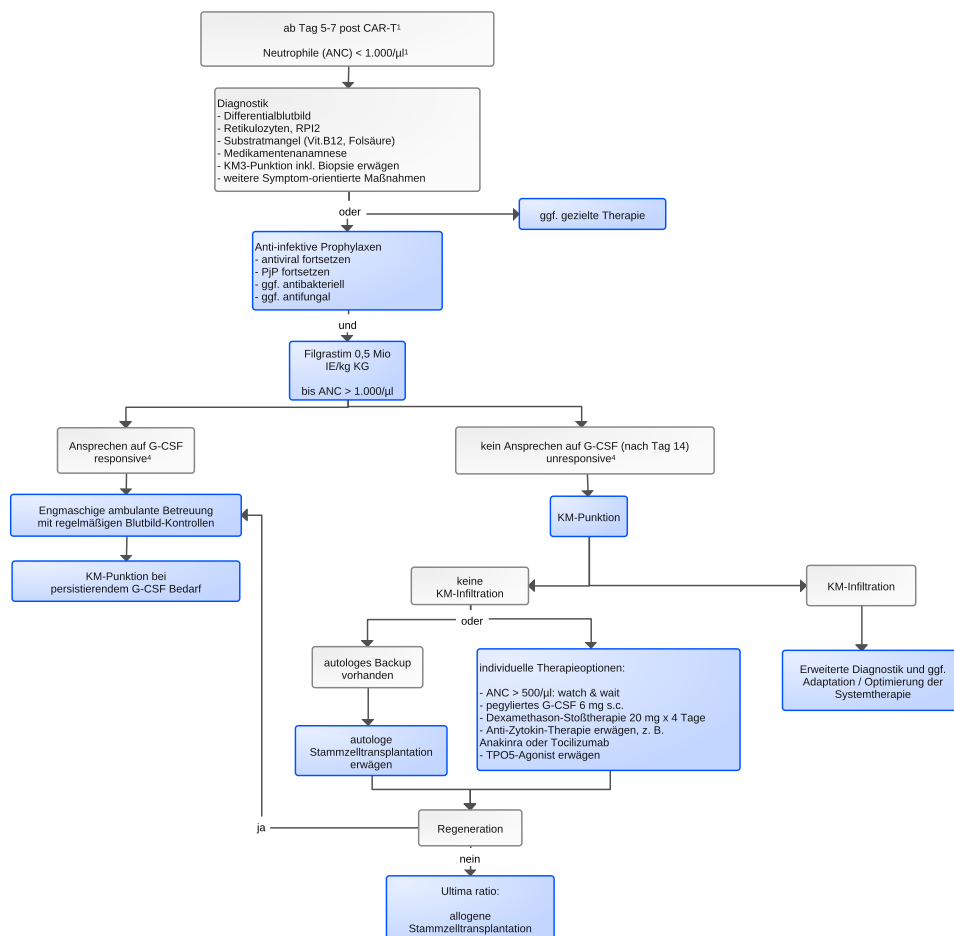
konsentierten Leitlinien zu ihrem Management. In Fallbeispielen wird inzwischen zumindest die Reversibilität von MNTs unter aggressiver Therapie mit Cyclophosphamid dargestellt, so dass in Anbetracht des oftmals fatalen Outcomes der Toxizität eine frühe und intensive Intervention gerechtfertigt erscheint [19].

6.3 ICAHT und Infektionen

6.3.1 Therapiekonzepte

Im Vordergrund der Hämatotoxizität steht zunächst die Neutropenie. Ein Algorithmus zu Abklärung und Therapie ist in [Abbildung 4](#) dargestellt.

Abbildung 4: Diagnostisch-therapeutischer Algorithmus bei CAR-T-Zell-assoziiierter Hämatotoxizität



Legende:

¹ Warnwert ANC (Absolute Neutrophil Count) <1.000/µl, Handlungswert ANC <500/µl;

² RPI – Retikulozytenproduktionsindex;

³ KM-Knochenmark;

⁴ responsive / unresponsive - (keine) ANC-Erhholung nach ≥5 Tagen der G-CSF Gabe;

⁵ TPO-Agonist – Thrombopoetin-Rezeptor-Agonist;

Der standardmäßige Einsatz von G-CSF nach CAR-T-Zell-Therapie wurde bislang in keiner klinischen Studie prospektiv geprüft, jedoch zeigen retrospektive Datenauswertungen keinen signifikanten Einfluss auf höhergradige Toxizitäten oder Outcome. Spätestens bei persistierender Neutropenie <500/µl ab Tag 5-7 nach CAR-T-Zell-Transfusion soll daher die Gabe von Filgrastim evaluiert werden (siehe auch [Abbildung 4](#)), bei Hochrisiko-Pat. (analog des CAR-HEMATOTOX) kann auch ein frühzeitigerer Einsatz, z.B. ab Tag 2, erwogen werden [20]

Bei Pat. mit anhaltenden Zytopenien in der 2. Woche sollten Vitaminmangel, myelotoxische Komedikationen und koinzidente (virale) Infektionen als relevante Differentialdiagnosen ausge-

geschlossen werden. Generell gilt es zwischen G-CSF responsiven und nicht-responsiven Verläufen zu differenzieren. Pat. mit rascher Regeneration nach G-CSF-Gabe bedürfen keiner invasiven Diagnostik und können engmaschig ambulant betreut werden. Persistiert die Neutropenie hingegen trotz adäquater Stimulation, soll eine KM-Punktion (Aspirat + Stanze) durchgeführt werden, um eine Persistenz der Erkrankung im Knochenmark auszuschließen. Bei nachweislicher KM-Infiltration durch das Lymphom steht die Systemtherapie im Vordergrund. Gibt es keinen Hinweis auf KM-Befall sollte frühzeitig das Vorhandensein eines autologen CD34+ Stammzell-Back-Ups eruiert werden, insbesondere bei G-CSF Refraktärität nach Tag +14. Parallel sollen erweiterte stimulierende (bei V.a. Bildungsstörung) und/oder immunmodulatorische (bei V.a. Vorliegen eines CAR-T-Zell-assoziierten Immunphänomens) Therapiemaßnahmen ergriffen werden. Hierfür muss eine individuelle Nutzen-/Risiken-Abwägung (Risiko einer schweren Infektion vs. mögliche Beeinträchtigung der CAR-T-Zell-Funktion) erfolgen. Als ultima ratio kann bei jungen, fitten Pat. die allogene Stammzelltransplantation erwogen werden [14]. Der Einsatz von Thrombopoetin-Agonisten bei anhaltender Thrombozytopenie und/oder Panzytopenie scheint in Falberichten und einer kleineren Fallserie sicher zu sein, zur Effektivität ist noch keine eindeutige Aussage möglich [21]. Eine entsprechende Therapie kann bei Pat. mit persistierenden Zytopenien aber erwogen werden.

Sollten Zytopenien Monate nach der CAR T-Zell Gabe persistieren oder nach einer Erholungsphase erneut auftreten, muss die potenzielle Diagnose einer therapie-assoziierten myeloischen Neoplasie (ggf. erneut) mittels KM-Punktion geprüft werden.

6.3.2 Antimikrobielle Prophylaxe

Eine antibiotische Prophylaxe mit Fluorochinolonen kann in den ersten vier Wochen bei hohem Risiko für eine längerdauernde Neutropenie in Betracht gezogen werden, z.B. beginnend am Tag der CAR-T-Zelltransfusion.

Bei erwarteter ausgeprägter Neutropenie (ANC $<0,5$ G/500/ μ L) über ≥ 7 Tage, bei Hochrisiko-Pat. (z.B. B-Vorläuferzell-ALL nach allogener SZT, Lymphome nach langzeitigem Steroid-Einsatz, oder Vorgeschichte einer systemischen/pneumonischen Pilzerkrankung) sollte eine Prophylaxe mit Aspergillus-wirksamen Antimykotika (z.B. Posaconazol) erwogen werden. Das Risiko für entsprechende Zytopenien kann durch Bestimmung des CAR-HEMATOTOX Scores abgeschätzt werden.

Eine klare Indikation für eine antivirale und PJP-Prophylaxe besteht durch die häufig nach CAR-T-Therapie zu beobachtende langfristige T-Lymphozytopenie. Zum Einsatz kommen Aciclovir oder Valaciclovir, sowie Cotrimoxazol (bzw. Alternativen bei Unverträglichkeit, siehe Onkopedia-Leitlinie). Die Medikation soll spätestens am Tag der CAR-T-Zelltransfusion begonnen werden. Cotrimoxazol kann ggf. später eidosiert werden, falls ein myelotoxischer Effekt befürchtet wird. Die Prophylaxen werden üblicherweise bis mindestens 6 Monate nach CAR-T-Transfusion gegeben, in einem Teil der Pat. auch länger, bis eine stabile Zahl von CD4+ T-Helferzellen von >200 Zellen/ μ l erreicht wird.

6.3.3 Immunglobulin-Substitution

Durch die teils langanhaltende und tiefe B-Zell-Depletion nach CAR-T-Zell-Therapie ist die konsekutive Hypogammaglobulinämie eine häufige Langzeit-Nebenwirkung der Therapie mit CAR-T-Zellen [10]. Hieraus resultiert ein erhöhtes Risiko für Infekt komplikationen, z.B. für Infekte der oberen Atemwege. Im Falle von persistierend niedrigen IgG-Werten im Serum <4 g/l wird eine Substitutionstherapie empfohlen, bei Werten von 4-6 g/l, die mit rezidivierenden Infekten einhergehen, sollte eine Substitution ebenfalls erwogen werden.

6.3.4 Impfungen vor und nach CAR-T-Zell-Therapie

Infektionen sind der häufigste Grund für Non-Relapse-Mortalität nach CAR-T-Zell-Therapie [14]. Die Infektionsprophylaxe durch Impfungen hat dementsprechend einen hohen Stellenwert. Bedingt durch die langanhaltende B-Zell-Depletion ist die Wirksamkeit von Impfungen, zumindest hinsichtlich des Aufbaus protektiver Impftiter, häufig eingeschränkt. Durch Induktion bzw. Verbesserung der T-Zell-vermittelten Immunität können Impfungen auch früh nach CAR-T-Zell-Therapie dennoch sinnvoll sein. Darüber hinaus kommt Umgebungsimpfungen z.B. von im selben Haushalt lebenden Personen, insbesondere gegen COVID-19 und Influenza, eine besondere Rolle zu.

Im Vorfeld einer geplanten CAR-T-Zell-Therapie sollte die Vollständigkeit des Impfschutzes geprüft und ausstehende Impfungen nachgeholt werden. Zusätzlich werden Impfungen gegen Influenza, COVID-19, RSV und Pneumokokken im Zeitraum bis zu zwei Wochen vor Einleitung der Lymphodepletions-Chemotherapie empfohlen, soweit das bei häufig notwendiger paralleler antineoplastischer Therapie sinnvoll erscheint. Alle Pat. sollten, unabhängig vom CAR-Target und beginnend drei Monaten nach CAR-T-Zell-Therapie, erneut nach folgendem Schema geimpft werden, siehe [Tabelle 9](#):

Tabelle 9: Impfeempfehlungen vor und nach CAR-T-Zell-Therapie*

Impfung	Vor Therapie-einleitung	Monate nach CAR-T-Infusion bzw. nach Beendigung der T-Zell-rekrutierenden Therapie						Zeitraum	Auffri-schung
		Bei CARs: Mind. 2 W. vor LD	3	4	5	6	≥12		
COVID-19 (saisonaes mRNA-Präparat, z.B. Comirnaty®)	X	X	X	X				ganzjährig	jährlich
Influenza (tetravalenter Impfstoff, ggf. HD)	X	X	X					Sept-März	jährlich
RSV**	X	X						ganzjährig	-
S. pneumoniae (PCV 20)	X***	X							-
Varizella Zoster (Shingrix®)						X	X		-

Legende:

Quellen: Hill et al., Blood. 2020; ASTCT; RKI/STIKO; [Onkopedia Impfungen bei Tumorpatienten](#);

Abkürzungen: HD – high-dose; RSV – Respiratorisches Synzytial-Virus

* und unter Berücksichtigung lokaler Impfeempfehlungen

** siehe Stellungnahme mit Hinweis auf Off-Label-Use: [rsv-agiho-stellungnahme-2025-01-15](#)

*** falls nicht bereits in der Vergangenheit erfolgt. Bei Vorimpfung mit PCV13 und/oder PCV23 STIKO-Empfehlungen beachten.

Mit Ausnahme der auf in [Tabelle 9](#) genannten Impfungen sollten Totimpfstoff-Vakzinierungen frühestens 6 Monate nach CAR-T-Infusion und bei adäquater Regeneration der Blutbildung (CD4+ T-Zellen $\geq 200/\mu\text{l}$, B-Zellen $\geq 20/\mu\text{l}$) erfolgen. Bei im Vorfeld der CAR-T-Therapie vollständigem Impfschutz und nach anti-CD19-CAR-T-Therapie sind in der Regel keine weiteren Impfungen, abgesehen von den in [Tabelle 9](#) genannten, erforderlich. Nach BCMA-CAR-T-Therapie können jedoch über das in der [Tabelle 9](#) genannte Impfprogramm hinausgehende Impfungen erforderlich werden. Zu diesem Zweck wird empfohlen, frühestens 6 Monate nach CAR-T-Infusion Impftiterbestimmungen durchzuführen, um zu entscheiden, wann welche Impfungen erforderlich sind (z. B. bei CD4+ Zellen $\geq 200/\mu\text{l}$) [22].

Relative Kontraindikationen für die Durchführung von Impfungen mit Totvakzinen sind:

- CAR-T-Zelltherapie innerhalb der letzten 6 Monate
- Anti-CD20-Antikörpertherapie innerhalb der letzten 6 Monate

- Gleichzeitige immunsuppressive Therapie
- Gleichzeitige Chemotherapie

Es wird empfohlen, Lebendvakzine (u. a. Masern, Mumps, Röteln und Varizellen) mindestens 6 Wochen vor Beginn der lymphodepletierenden Chemotherapie bis zur vollständigen Erholung des Immunsystems (und mindestens 1 Jahr) nach der CAR-T-Zell-Therapie zu vermeiden.

Kontraindikationen für die Durchführung von Impfungen mit Lebendvakzinen sind:

- CAR-T-Zelltherapie innerhalb der letzten 12 Monate
- Unvollständige Regeneration des Blutbilds, einschließlich unzureichender Regeneration von T- und B-Zellen
- Anti-CD20-Antikörpertherapie innerhalb der letzten 6 Monate
- Immunglobulin-Ersatztherapie innerhalb der letzten 8 Monate
- Immunsuppressive Therapie innerhalb der letzten 12 Monate
- Gleichzeitige Chemotherapie
- Stammzelltransplantation innerhalb der letzten 24 Monate

6.3.5 COVID-19-Infektionen

Die langanhaltende B-Zell-Depletion, in der Initialphase häufig verbunden mit zusätzlichen signifikanten Veränderungen auch der T-Zell-Immunität, erhöht das Risiko von schwergradigen COVID-Infektionen nach CAR-T-Zell-Therapie erheblich. Im Falle einer SARS-CoV-2-Infektion wird deshalb bei Symptombeginn vor weniger als 5-7 Tagen die Einleitung einer antiviralen Therapie mit Nirmatrelvir / Ritonavir (Paxlovid™) empfohlen. Im Einzelfall kann auch eine spätere Therapieeinleitung sinnvoll sein. Bei ausgeprägter Hypogammaglobulinämie und gleichzeitiger COVID-Infektion sollte eine Substitutionstherapie geprüft werden. Vor Therapieeinleitung müssen potenzielle Medikamenteninteraktionen geprüft werden und die Vormedikation ggf. angepasst werden (z.B. <https://www.covid19-druginteractions.org/checker>). Bei wiederholten COVID-Reaktivierungen nach Abschluss oder unter einer laufenden Therapie mit Nirmatrelvir/Ritonavir kann eine Therapie mit Remdesivir sinnvoll sein.

Sofern verfügbar sollte in einer Hochrisikosituation basierend auf der jeweils aktuellen Pandemie- und der individuellen Umgebungssituation eine spezifische, gegen SARS-CoV2 gerichtete Immunprophylaxe erwogen werden. Diese muss die jeweilige Prävalenz der SARS-CoV2-Varianten und -Rekombinanten berücksichtigen.

6.3.6 IEC-HS

Von entscheidender Bedeutung ist der zügige Ausschluss von Differentialdiagnosen, siehe Kapitel 5. Zusätzlich wird eine stadienabhängige Immunsuppression empfohlen. Zu Einzelheiten der Therapieempfehlung wird auf die Konsensusleitlinien mit Einsatz von Steroiden, Anakinra, Ruxolitinib, Etoposid u. a. verwiesen [1].

6.3.7 Sekundärmalignome

Pat. sollen lebenslang auf das Auftreten von Sekundärmalignomen überwacht werden. Aktuell stehen myeloische Neoplasien und T-Zell-Lymphome im Fokus. Im Falle des Auftretens eines Sekundärmalignoms sollte sichergestellt werden, dass entsprechende Meldungen an Behörden und Hersteller erfolgen. Im Falle des Auftretens von T-Zell Lymphomen soll eine Testung auf Vorliegen einer CAR Vektor-Integration erfolgen [23].

6.4 Empfehlungen zur Dauer der Tocilizumab-, Anakinra- und Steroid-Therapie

Bei promptem Ansprechen der Toxizität z.B. nach der ersten Gabe Tocilizumab mit Regredienz der Symptomatik besteht keine Indikation zur Gabe weiterer Dosen des Medikaments.

Ein Ausschleichen des Steroids wird üblicherweise dann eingeleitet, wenn die Symptomatik wieder Grad 1 erreicht hat. Ob ein Ausschleichen – gerade bei nur kurzzeitiger Therapie und schnellem Ansprechen – überhaupt erforderlich ist, ist nicht geklärt. Für das Ausschleichen von Dexamethason sind darüber hinaus bisher keine Empfehlungen publiziert. Üblicherweise wird man die Frequenz der Dosen zunächst reduzieren und bei ausbleibender erneuter Verschlechterung nach weiterer Reduktion der Dosis zügig absetzen, um dem mit längerfristiger Steroidtherapie assoziierte Infektrisiko entgegenzuwirken (z.B. gezeigt für Steroidtherapie >9 Tage) und potenzielle negative Auswirkungen auf die CAR-Funktion zu vermeiden. Für Methylprednisolon wird die Gabe von 1 g i.v. für 3 Tage und bei Symptomregredienz ein schnelles Ausschleichen nach dem Schema in [Tabelle 10](#) empfohlen. Von entscheidender Bedeutung ist die weiterhin engmaschige Überwachung der Pat. unter Ausschleichen der Steroid-Medikation, um eine erneute Verschlechterung der Symptomatik zeitnah erkennen und die Steroiddosis entsprechend anpassen zu können. Ein ACTH Test ist nur nach Langzeit-Steroid-Applikation mit >4 Wochen Therapiedauer notwendig.

Tabelle 10: Methylprednisolon-Dosierung & stufenweise Dosisreduktion bei ICANS [24]

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.

Für Anakinra sind ebenfalls bisher keine Empfehlungen zum Absetzen bzw. ggf. Ausschleichen etabliert. Es existieren keine Standards dafür, ob bei einer ICANS-Therapie nach Ansprechen auf Steroide + Anakinra erst die Steroide oder Anakinra reduziert bzw. abgesetzt werden sollte. In den meisten Fällen wird eine parallele, stufenweise Dosisreduktion angewendet werden.

9 Literatur

1. Hines, M. R. et al. Immune Effector Cell-Associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis-Like Syndrome. *Transplant. Cell Ther* 29: 438.e1-438.e16, 2023. [DOI:10.1016/j.jtct.2023.03.006](https://doi.org/10.1016/j.jtct.2023.03.006)
2. Tix, T. et al. Second Primary Malignancies after CAR T-Cell Therapy: A Systematic Review and Meta-analysis of 5,517 Lymphoma and Myeloma Patients. *Clin. Cancer Res* 30:4690-4700, 2024. [DOI:10.1158/1078-0432.CCR-24-1798](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-24-1798)
3. Dulery, R. et al. T cell malignancies after CAR T cell therapy in the DESCAR-T registry. *Nat Med* 1-4, 2025. [DOI:10.1038/s41591-024-03458-w](https://doi.org/10.1038/s41591-024-03458-w)
4. Morris, E. C., Neelapu, S. S., Giavridis, T. & Sadelain, M. Cytokine release syndrome and associated neurotoxicity in cancer immunotherapy. *Nat Rev Immunol* 22:1-12, 2021. [DOI:10.1038/s41577-021-00547-6](https://doi.org/10.1038/s41577-021-00547-6)
5. Rejeski, K., Jain, M. D., Shah, N. N., Perales, M.-A. & Subklewe, M. Immune effector cell-associated haematotoxicity after CAR T-cell therapy: from mechanism to management. *Lancet Haematol* 11: e459-e470, 2024. [DOI:10.1016/S2352-3026\(24\)00077-2](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(24)00077-2)

6. Sesques, P. et al. Novel prognostic scoring systems for severe CRS and ICANS after anti-CD19 CAR T cells in large B-cell lymphoma. *J. Hematol Oncol* 17: 61, 2024. DOI:[10.1186/s13045-024-01579-w](https://doi.org/10.1186/s13045-024-01579-w)
7. Ayuk, F. et al. Real-world results of CAR T-cell therapy for large B-cell lymphoma with CNS involvement: a GLA/DRST study. *Blood Adv* 7: 5316–5319, 2023. DOI:[10.1182/bloodadvances.2023010336](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2023010336)
8. Rejeski, K. et al. CAR-HEMATOTOX: A model for CAR T-cell related hematological toxicity in relapsed/refractory large B-cell lymphoma. *Blood* 138:2499-2513, 2021. DOI:[10.1182/blood.2020010543](https://doi.org/10.1182/blood.2020010543)
9. Nair, M. S. et al. Development of ALL-Hematotox (ALL-HT): Predicting post CAR T-cell hematotoxicity in B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood* Nov 9, 2024. DOI:[10.1182/blood.2024025910](https://doi.org/10.1182/blood.2024025910)
10. Stock, S. et al. Prognostic significance of immune reconstitution following CD19 CAR T-cell therapy for relapsed/refractory B-cell lymphoma. *HemaSphere* 9, e70062, 2025. DOI:[10.1002/hem3.70062](https://doi.org/10.1002/hem3.70062)
11. Cohen, A. D. et al. Incidence and management of CAR-T neurotoxicity in patients with multiple myeloma treated with ciltacabtagene autoleucel in CARTITUDE studies. *Blood Cancer J* 12, 32, 2022. DOI:[10.1038/s41408-022-00629-1](https://doi.org/10.1038/s41408-022-00629-1)
12. Mahdi, J. et al.: Tumor inflammation-associated neurotoxicity. *Nat Med* 29: 803–810, 2023. DOI:[10.1038/s41591-023-02276-w](https://doi.org/10.1038/s41591-023-02276-w)
13. Lee, D. W. et al. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurological Toxicity Associated with Immune Effector Cells. *Biol Blood Marrow Transplant* 25:625-638, 2019. DOI:[10.1016/j.bbmt.2018.12.758](https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.12.758)
14. Rejeski, K. et al. Immune Effector Cell-Associated Hematotoxicity (ICAHT): EHA/EBMT Consensus Grading and Best Practice Recommendations. *Blood* 142: 865–877, 2023. DOI:[10.1182/blood.2023020578](https://doi.org/10.1182/blood.2023020578)
15. Teh, B. W., Mikulska, M., Mueller, N. J. & Slavin, M. A. Goals to score: The need for a minimum reporting dataset in studies of infection events in immunocompromised patients. *Transpl Infect Dis* 26, e14154 2024. DOI:[10.1111/tid.14154](https://doi.org/10.1111/tid.14154)
16. Shahid, Z. et al. Defining and Grading Infections in Clinical Trials Involving Hematopoietic Cell Transplantation: A Report From the BMT CTN Infectious Disease Technical Committee. *Transplant Cell Ther* 30: 540.e1-540.e13, 2024. DOI:[10.1016/j.jtct.2024.03.001](https://doi.org/10.1016/j.jtct.2024.03.001)
17. Locke, F. L. et al. Tocilizumab Prophylaxis Following Axicabtagene Ciloleucel in Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma. *Transplant. Cell Ther* 30:1065–1079 (2024). DOI:[10.1016/j.jtct.2024.08.018](https://doi.org/10.1016/j.jtct.2024.08.018)
18. Oluwole, O. O. et al. Prophylactic corticosteroid use in patients receiving axicabtagene ciloleucel for large B-cell lymphoma. *Br J Haematol* 194: 690–700, 2021. DOI:[10.1111/bjh.17527](https://doi.org/10.1111/bjh.17527)
19. Graham, C. E. et al. Chemotherapy-induced reversal of ciltacabtagene autoleucel-associated movement and neurocognitive toxicity. *Blood* 142:1248–1252, 2023. DOI:[10.1182/blood.2023021429](https://doi.org/10.1182/blood.2023021429)
20. Liévin, R. et al. Effect of early granulocyte-colony-stimulating factor administration in the prevention of febrile neutropenia and impact on toxicity and efficacy of anti-CD19 CAR-T in patients with relapsed/refractory B-cell lymphoma. *Bone Marrow Transpl* 57:431–439, 2022. DOI:[10.1038/s41409-021-01526-0](https://doi.org/10.1038/s41409-021-01526-0)
21. Mingot-Castellano, M.-E. et al. Use of Eltrombopag to Improve Thrombocytopenia and Transfusion Requirement in Anti-CD19 CAR-T Cell-Treated Patients. *J Clin Med* 13: 5117, 2024. DOI:[10.3390/jcm13175117](https://doi.org/10.3390/jcm13175117)

22. Shahid, Z. et al. Best Practice Considerations by The American Society of Transplant and Cellular Therapy: Infection Prevention and Management After Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy for Hematological Malignancies. *Transplant. Cell Ther* 30: 955-969, 2024. DOI:[10.1016/j.jtct.2024.07.018](https://doi.org/10.1016/j.jtct.2024.07.018)
23. Berg, P. et al. CAR T-cell-associated secondary malignancies challenge current pharmacovigilance concepts. *EMBO Mol Med* Jan 6, 2025:1-8,2025. DOI:[10.1038/s44321-024-00183-2](https://doi.org/10.1038/s44321-024-00183-2)
24. Neelapu, S. S. et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy — assessment and management of toxicities. *Nat Rev Clin Oncol* 15: 47-62, 2018. DOI:[10.1038/nrclinonc.2017.148](https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2017.148)
25. Perica K, Jain N, Scordo M et al.: CD4+ T-Cell Lymphoma Harboring a Chimeric Antigen Receptor Integration in *TP53*. *N Engl J Med* 392:577-583, 2025. DOI:[10.1056/NEJMoa2411507](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2411507)
26. Harrison SJ, Touzeau C, Kint N et al.: CAR+ T-Cell Lymphoma after Cilta-cel Therapy for Relapsed or Refractory Myeloma. *N Engl J Med* 392:677-685, 2025. DOI:[10.1056/NEJMoa2309728](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2309728)
27. Traube C. C. et al. Cornell Assessment of Pediatric Delirium (CAPD). *Crit Care Med* 42:656-663, 2014. DOI:[10.1097/CCM.0b013e3182a66b76](https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3182a66b76)
28. Cordas Dos Santos DM, Tix T, Shouval R et al.: A systematic review and meta-analysis of nonrelapse mortality after CAR T cell therapy. *Nat Med* 30: 2667-2678, 2024. DOI:[10.1038/s41591-024-03084-6](https://doi.org/10.1038/s41591-024-03084-6)
29. Chihara D, Dores GM, Flowers CR, Morton LM: The bidirectional increased risk of B-cell lymphoma and T-cell lymphoma. *Blood* 138:785-789, 2021. DOI:[10.1182/blood.2020010497](https://doi.org/10.1182/blood.2020010497)
30. Cook MR, Dorris CS, Makambi KH et al.: Toxicity and efficacy of CAR T-cell therapy in primary and secondary CNS lymphoma: a meta-analysis of 128 patients. *Blood Adv* 7:32-39, 2023. DOI:[10.1182/bloodadvances.2022008525](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2022008525)
31. Shumilov E, Boyadzhiew H, Mazzeo P et al.: CAR-T Cell Therapy Shows Similar Efficacy and Toxicity in Patients With DLBCL Regardless of CNS Involvement. *Hemasphere* 7:e984, 2023. DOI:[10.1097/HS9.0000000000000984](https://doi.org/10.1097/HS9.0000000000000984)
32. Pennisi M, Sanchez-Escamilla M, Flynn JR et al.: Modified EASIX predicts severe cytokine release syndrome and neurotoxicity after chimeric antigen receptor T cells. *Blood Adv* 5:3397-3406, 2021. DOI:[10.1182/bloodadvances.2020003885](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003885)
33. Frenking JH, Zhou X, Wagner V et al.: EASIX-guided risk stratification for complications and outcome after CAR T-cell therapy with ide-cel in relapsed/refractory multiple myeloma. *J Immunother Cancer* 12:e009220, 2024. DOI:[10.1136/jitc-2024-009220](https://doi.org/10.1136/jitc-2024-009220)
34. Gazeau N, Liang EC, Wu QV et al.: Anakinra for Refractory Cytokine Release Syndrome or Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome after Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy. *Transplant Cell Ther* 39:430-437, 2023. DOI:[10.1016/j.jtct.2023.04.001](https://doi.org/10.1016/j.jtct.2023.04.001)

13 Links

 <p>The logo for myT-cell, featuring a green stylized 'C' shape with a white center and a trail of green dots to the right, with the text 'myT-cell' below it.</p>	<p>Die LMU München hat die myTcell® smartphone app für das Nebenwirkungsmanagement von CAR T-Zellen und Bispezifischen Antikörpern veröffentlicht. myTcell® unterstützt als Medizinprodukt im interaktiven Format die Schweregradeinstufung von Immuntoxizitäten und digitalisiert die hier angeführten Therapieempfehlungen – kostenlos im „Bedsideformat“ über die Appstores oder als Desktop Version: www.mytcell.de</p>
 <p>iOS</p>	 <p>Android</p>

<https://www.german-lymphoma-alliance.de/Scores.html>

15 Anschriften der Verfasser

Prof. Dr. Caroline Arber

Département d'oncologie UNIL-CHUV
Rue du Bugnon 46
CH-1011 Lausanne
Caroline.arber@unil.ch

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@unimedizin-ffm.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

Prof. Dr. med. Peter Borchmann

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

Dr. med. Veit Leonhard Bücklein

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

Univ. Prof. Dr. med. Annkristin Heine

Medizinische Universität Graz
Klinische Abteilung für Hämatologie
Auenbruggerplatz 38
8036 Graz
annkristin.heine@medunigraz.at

Prof. Dr. Michael Hudecek

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

Prof. Dr. med. Fabian Müller

Universitätsklinikum Erlangen
Abt. Hämatologie und Onkologie
Ulmenweg 18
91054 Erlangen
fabian.mueller@uk-erlangen.de

Prof. Dr. med. Olaf Penack

Charité - Universitätsmedizin Berlin
CVK: Campus Virchow-Klinikum
CC 14: Tumormedizin
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin
olaf.penack@charite.de

PD Dr. med. Kai Rejeski

Klinikum der Universität München
Medizinische Klinik und Poliklinik III
Marchioninstr. 15
81377 München
Kai.Rejeski@med.uni-muenchen.de

Univ.-Prof. Dr. med. 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. Dominik Schneidawind

Universitätsspital Zürich
Klinik für Medizinische Onkologie und Hämatologie
Rämistr. 100
8091 Zürich
dominik.schneidawind@usz.ch

Prof. Dr. med. Ulf Schnetzke

Universitätsklinikum Jena
Klinik für Innere Medizin II
Abteilung Hämatologie und
Internistische Onkologie
Am Klinikum 1
07747 Jena
ulf.schnetzke@med.uni-jena.de

Dr. med. Maria-Luisa Schubert

Universitätsklinikum Heidelberg
Hämatologie
Im Neuenheimer Feld 410
69120 Heidelberg
maria-luisa.schubert@med.uni-heidelberg.de

PD Dr. Normann Steiner

Universitätsklinik für Innere Medizin V Innsbruck
Anichstr. 35
A-6020 Innsbruck
normann.steiner@i-med.ac.at

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

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

Dr. med. Malte von Bonin

Uniklinik Dresden
Medizinische Klinik I
Fetscherstr. 74
01307 Dresden
malte.bonin@uniklinikum-dresden.de

Dr. Vladan Vucinic

Universitätsklinikum Leipzig AÖR

Abteilung für Hämatologie und intern. Onkologie

Johannisallee 32a

04103 Leipzig

vladan.vucinic@medizin.uni-leipzig.de

16 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten

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