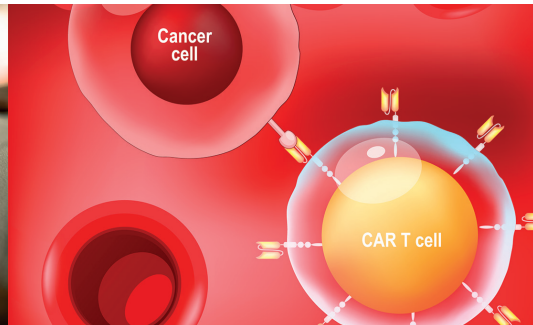
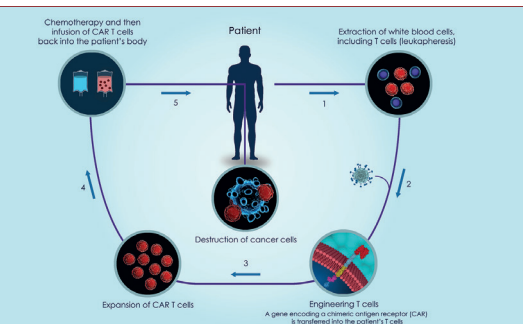




Haematology Nurses and Healthcare Professionals (HNHCP)

CAR (chimärischer Antigenrezeptor) T-Zell-Therapie:

Eine Informationsquelle für Fachkräfte des Gesundheitswesens

Sehr geehrte Kolleginnen und Kollegen,

wir freuen uns, „Haematology Nurses and Healthcare Professionals (HNHCP) – CAR (chimärischer Antigenrezeptor) T-Zell-Therapie: Eine Informationsquelle für Fachkräfte des Gesundheitswesens“ vorstellen zu können.

Wie in vielen anderen Disziplinen ist es auch in der Hämatologie so, dass Entwicklungen einander in schneller Abfolge folgen.

All diese Entwicklungen haben zur Folge, dass sich die Arbeit von Pflegekräften wesentlich verändert; es kommt zunehmend darauf an, über theoretisches Fachwissen und Einblicke zu verfügen und diese auf die tägliche Arbeit anwenden zu können.

Pflegekräfte und Fachkräfte des Gesundheitswesens finden in dieser Broschüre hilfreiche Informationen, mit denen sie ihr Wissen über CAR-T-Zell-Therapien sowie ihre administrativen Fertigkeiten ausbauen können und so besser in der Lage sind, die damit zusammenhängenden Toxizitäten zu erkennen und zu behandeln.

Eine Gruppe von Pflegefachkräften im Bereich Hämatologie/Onkologie, Hämatologen und Patientenfürsprechern hat gemeinsam dieses Programm entwickelt, das dem Aufbau von Fachwissen über CAR-T-Zell-Therapien dient.

Das Programm deckt Themen ab, die für die Vorgehensweise bei der Versorgung von Patienten, die CAR-T-Zell-Therapien durchlaufen, und ihren Angehörigen im multidisziplinären Team relevant sind. Pflegekräfte sowie andere verbundene Fachkräfte des Gesundheitswesens und Patientenorganisationen spielen eine wichtige Rolle in diesem Prozess und die Gruppe freut sich sehr, Ihnen die aktuellen Informationen und Empfehlungen für den Umgang mit dem einzigartigen langfristigen Management der Bedürfnisse von Patienten vorlegen zu können.

Das Lernprogramm „CAR (chimärischer Antigenrezeptor) T-Zell-Therapie: Eine Informationsquelle für Fachkräfte des Gesundheitswesens“ wurde möglich gemacht durch eine Lernförderung der Unternehmen Celgene / Bristol Myers Squibb Company, Janssen-Cilag AG, Novartis und Kite Gilead.

Im Namen der Haematology Nurses and Healthcare Professionals Group und der Fakultät, die an dieser Initiative gearbeitet hat, hoffen wir, dass das CAR-T-Zell-Lernprogramm für Sie bei der Versorgung Ihrer Patienten, die eine CAR-T-Zell-Therapie durchlaufen, wertvoll sein wird.

Mit freundlichen Grüßen,

Erik Aerts

Präsident

Haematology Nurses and Healthcare Professionals Group

Die Haematology Nurses and Healthcare Professionals Group bedankt sich bei folgenden Personen für ihre Mitarbeiter und ihren Beitrag zu diesem Lernprogramm.

Fakultät:

Erik Aerts (Zürich, Schweiz)

Tobias Benoit (Zürich, Schweiz)

Nicole Crisp (Edmonton, Kanada)

Rebecca Dring (Melbourne, Australien)

Barbara Huber (Würzburg, Deutschland)

Ulrich Jäger (Wien, Österreich)

Luminita Keating (Cambridge, Vereinigtes Königreich)

Mairéad Ni Chonghaile (Dublin, Irland)

Martina Spalt (Wien, Österreich)

Carol Krcmar (Deutschland)

Natacha Bolaños – Lymphoma Coalition

Lorna Warwick – Lymphoma Coalition

Die pünktliche Fertigstellung dieses Lernprogramms wäre ohne die redaktionelle Unterstützung von Carol Krcmar (Medizinjournalist) nicht möglich gewesen.

CAR T-Zell-Therapie-Lernprogramm: Eine Informationsquelle für Fachkräfte des Gesundheitswesens ist auch online verfügbar auf

www.hemcare.org

Datum der Erstellung: April 2022

Copyright© 2022 HNHCP - Haematology Nurses & Healthcare Professionals Group

Alle Rechte vorbehalten



Inhalt

Vorwort	3
Modul I: Übersicht über das Immunsystem und Einführung in den adoptiven Zelltransfer	7
Modul II: Autologer CAR-T-Zell-Therapieprozess	19
Modul III: Die Anwendung der CAR-T-Zell-Immuntherapie zur Behandlung von malignen hämatologischen Erkrankungen	29
Modul IV: Verabreichung der CAR-T-Zell-Therapie	39
Modul V: Nachverfolgung, Überwachung und psychosoziale Implikationen	57
Modul VI: CAR T-Zell-Therapie innerhalb der pädiatrischen Population¹	67
Begriffsverzeichnis	83
Ressourcen	84

¹ Dieses Modul beinhaltet Informationen, die sich konkret auf die Verabreichung einer CAR-T-Zell-Therapie an pädiatrische Patienten beziehen. In den Modulen 1, 2, 3, 4 und 5 finden Sie detaillierte Informationen über das Immunsystem, die Verabreichung der CAR-T-Zell-Therapie, den Umgang mit Nebenwirkungen, die Nachverfolgung und die längerfristige Pflege.

Modul I: Übersicht über das Immunsystem und Einführung in den adoptiven Zelltransfer

Quick Facts

- Durch angeborene (auch als unspezifisch, natürlich oder nativ bezeichnet) und adaptive (auch als erworben bezeichnet) Immunität erkennt und eliminiert das Immunsystem Pathogene.
- T-Zellen haben einen einzigartigen, antigenbindenden Rezeptor auf ihrer Membran, auch als T-Zell-Rezeptor (TCR) bezeichnet, der durch antigenpräsentierende Zellen (APCs) aktiviert werden muss, damit er ein spezifisches Antigen erkennen kann.
- Ein adoptiver Zelltransfer (ACT) ist eine schnell wirkende Immuntherapie, die die Entnahme und Verwendung der eigenen Immunzellen des Patienten zur Behandlung seiner Krebserkrankung umfasst.
- Chimärische Antigenrezeptoren (CARs) umfassen drei Hauptkomponenten: die extrazelluläre Domäne, die für die Antigenerkennung zuständig ist, die Transmembrandomäne, die primär die CAR-Stabilität unterstützt, und die intrazelluläre, signalgebende Domäne, die die Signaltransduktion zu aktiven T-Zellen im Rahmen der Antigenerkennung erleichtert.
- Der chimärische Antigenrezeptor auf den CAR-T-Zellen ist ein Hybrid der Antigenerkennungsregion des Antikörpers, kombiniert mit der abtötenden Kraft einer T-Zelle.

Modul I: Übersicht über das Immunsystem und Einführung in den adoptiven Zelltransfer

I. Übersicht über das Immunsystem

A. Angeborenes Immunsystem

B. Adaptives Immunsystem

1. Humorale und zelluläre Immunität

II. Übersicht über den adoptiven Zelltransfer

A. Wirkmechanismus genetisch modifizierter T-Zellen

III. CAR T-Zell-Therapie im klinischen Setting

Literaturverzeichnis

Modul I: Übersicht über das Immunsystem und Einführung in den adoptiven Zelltransfer

Übersicht über das Immunsystem

Die Hauptfunktion des Immunsystems ist die Verteidigung des Körpers gegen Pathogene. Durch die Immunüberwachung werden Moleküle, die als körperfremd erkannt werden, eliminiert. Das Ziel sind jedoch nicht nur Zellen, die mit Viren, Bakterien, Parasiten oder harmlosen Substanzen aus der Umwelt infiziert sind, sondern auch geschädigte Zellen wie jene, die durch Malignome verändert wurden (Sharpe 2015). Substanzen, die vom Immunsystem als körperfremd erkannt werden (Antigene), wirken als Stimulus, der die Immunreaktion auslöst. Wenn eine Immunreaktion im Gegensatz dazu ohne eine echte Bedrohung ausgelöst wird oder nicht wieder nachlässt, wenn die Gefahr vorüber ist, treten andere Probleme auf, z. B. allergische Reaktionen und Autoimmunerkrankungen.

Innerhalb des Immunsystems gibt es zwei Subsysteme, die eng miteinander verbunden sind und zusammenarbeiten, wenn es darum geht, Pathogene zu erkennen und zu eliminieren:

- die angeborene Immunität (auch als unspezifische, natürliche oder native Immunität bezeichnet), die primitivere Elemente des Immunsystems umfasst, darunter **Makrophagen**, natürliche Killerzellen (NK-Zellen) und antigenpräsentierende Zellen (APC) und
- die adaptive Immunität (oder erworbene Immunität), die die B- und T-Zellen umfasst.

Angeborene Immunität

Das angeborene Immunsystem ist die erste Verteidigungslinie gegen Pathogene und besteht von Natur aus; es wird nicht durch Infektionen oder Impfungen angeregt, sondern arbeitet daran, die Arbeitslast der adaptiven Immunreaktion zu reduzieren. Die Verteidigungsmechanismen des Systems umfassen physische und chemische Barrieren (Haut, geringer pH-Wert im Magen und der Vorgang des Urinierens), Mustererkennungsrezeptoren (PRRs) und antivirale Zytokine wie Interferone (IFNs). Das angeborene Immunsystem wird sofort oder innerhalb weniger Stunden nach der Erkennung der Präsenz eines eindringenden Pathogens aktiviert und löst eine allgemeine Verteidigungsreaktion aus. Die angeborene Immunreaktion ist ein antigenunabhängiger oder unspezifischer Verteidigungsmechanismus. Die Annahme, dass wiederholte Infektionen oder Impfungen die Effizienz des angeborenen Immunsystems nicht verbessern können, wurde kürzlich verworfen, weil angeborene Immunzellen wie Myeloidzellen und NK-Zellen sich auch an vorherige Begegnungen mit Pathogenen anpassen können. Die adaptiven Eigenschaften, die das angeborene Immunsystem zeigt, werden auch

als „antrainierte Immunität“ bezeichnet. Zukünftige Forschungen in diesem Bereich werden dazu führen, dass die Wirtsabwehrmechanismen und die Pathogenese von immunvermittelten Erkrankungen besser verstanden werden und dass sich neue Wege für klinische Anwendungen im Bereich der Impfung und auch der Krankheitsprävention und -behandlung öffnen werden (Netea 2020).

Die Hauptfunktion der angeborenen Immunität ist die Rekrutierung von Immunzellen zu Infektions- und Entzündungsherden, was über die Produktion von Zytokinen, kleinen Proteinen, die an der Zell-zu-Zell-Kommunikation beteiligt sind, gelingt. Bei der Immunität spielen verschiedene Kategorien von Zytokinen eine Rolle, die für das Wachstum, die Aktivierung und die Funktion von Immunzellen wichtig sind (**Textfeld 1**). Diese kleinen, signalgebenden Moleküle werden von vielen verschiedenen Immunzellen produziert, z. B. Neutrophilen, Mastzellen, Makrophagen sowie B- und T-Zellen. Zytokine binden sich an bestimmte Rezeptoren von Immun- und Nicht-Immunzellen und können der Zelle das Signal geben, ihr Wachstum oder Verhalten anzupassen. Nahezu jedes Organ des menschlichen Körpers enthält Zellen mit Zytokinrezeptoren.

Die angeborene Immunreaktion umfasst eine Reihe von Zellen, die Zytokine/Chemokine produzieren, die an der Phagozytose, der Entzündung und der Synthese der akuten Phasenproteine beteiligt sind.

Textfeld 1. Kategorien von Zytokinen

Kolonie-stimulierende Faktoren (CSF): von essenzieller Bedeutung für die Zellentwicklung und -differenzierung

Interferone: hemmen die Virusreplikation und modulieren die Immunreaktion; werden für die Aktivierung von Immunzellen benötigt. Das Typ-I-Interferon vermittelt die antivirale Immunreaktion; das Typ-II-Interferon ist für die antibakterielle Reaktion zuständig

Interleukine: geben kontextspezifische Anweisungen zur Aktivierung oder Hemmung von Reaktionen

Chemokine: werden an bestimmten Stellen im Körper oder am Infektionsherd produziert, um Immunzellen anzuziehen. Unterschiedliche Chemokine ziehen verschiedene Immunzellen zum Infektionsherd

Tumornekrosefaktor (TNF): Familie von Zytokinen, die die Immunzellproliferation und -aktivierung stimuliert; von entscheidender Bedeutung für die Aktivierung der Entzündungsreaktion.

Bei der Zytokinproduktion werden Antikörper und andere Proteine sowie Glykoproteine freigesetzt, die dann das Komplementsystem aktivieren, eine biochemische Kaskade, die Fremdanigene erkennt und beschichtet (Opsonierung), so dass sie für die Phagozytose empfänglich sind (Warrington 2011) (**Textfeld 2**).

Modul I: Übersicht über das Immunsystem und Einführung in den adoptiven Zelltransfer

Textfeld 2. Definition und Funktion des Komplementsystems

Das Komplementsystem ist Teil des angeborenen Immunsystems. Seiner Bezeichnung entsprechend ergänzt dieses System die Antikörperreaktion des adaptiven Immunsystems. Es handelt sich um eine Kaskade löslicher Proteine und membranexprimierter Rezeptoren und Regulatoren, die in Plasma, in Gewebe, auf Zelloberflächen und innerhalb der Zelle aktiv sind. Das Komplementsystem umfasst mehr als 40 Proteine; die löslichen Proteine werden hauptsächlich von der Leber produziert. Das Komplementsystem hat viele Funktionen: bei gesunden Menschen orchestriert es die immunologisch stille Säuberung von Wirtszellen nach deren programmiertem Zelltod; es spielt eine zentrale Rolle im Entzündungsprozess und moduliert die Aktivität von T- und B-Zellen; das Komplementsystem trägt zur Säuberung von Immunkomplexen und zur Pathogeneliminierung bei.

Quelle: Merle 2015

Der angeborene Immunschutz umfasst Zellen sowohl hämatopoetischen als auch nicht-hämatopoetischen Ursprungs. Zu den hämatopoetischen Zellen zählen **Makrophagen**, dendritische Zellen, Mastzellen, Neutrophile, Eosinophile, natürliche Killerzellen (NK-Zellen) und natürliche Killer-T-Zellen (**Tabelle 1, Abbildung 3**) (Turvey 2010). Nicht-hämatopoetische Zellen sind Epithelzellen der Haut sowie der Atemwege und des Gastrointestinaltrakts.

Adaptive Immunität

Die adaptive Immunität ist ein erworbener Verteidigungsmechanismus gegen fremde Pathogene. Die erstmalige Exponierung gegenüber einem Antigen stimuliert eine Primärreaktion; nachfolgende Exponierungen stimulieren dann eine schnellere und stärkere Sekundärreaktion. Aus diesem Grund wird die adaptive Immunität durch zwei wichtige Eigenschaften definiert: Spezifität und Erinnerung. Mit Spezifität ist die Fähigkeit des adaptiven Immunsystems spezifische Pathogene anzupeilen gemeint; der Begriff Erinnerung bezieht sich hier auf die Fähigkeit, schnell auf Pathogene zu reagieren, denen das System bereits ausgesetzt war.

B-Zellen entwickeln sich aus hämatopoetischen Stammzellen im Knochenmark und sind für die Produktion von Glykoproteinen, so genannten Antikörpern oder Immunoglobinen, zuständig. Antikörper sind an der Abwehr von Pathogenen und Toxinen im extrazellulären Umfeld beteiligt. Mechanismen der adaptiven spezifischen Immunität, an denen B-Zellen und die Produktion von Antikörpern beteiligt sind, werden als humorale Immunität bezeichnet.

T-Zellen reifen im Thymus heran. Sie spielen sowohl bei der angeborenen als auch bei der adaptiven Immunreaktion eine Rolle und sind für die Zerstörung von Zellen, die mit intrazellulären Pathogenen infiziert sind, zuständig. Das Targeting und die Zerstörung von intrazellulären Pathogenen durch T-Zellen wird als zellvermittelte oder zelluläre Immunität bezeichnet.

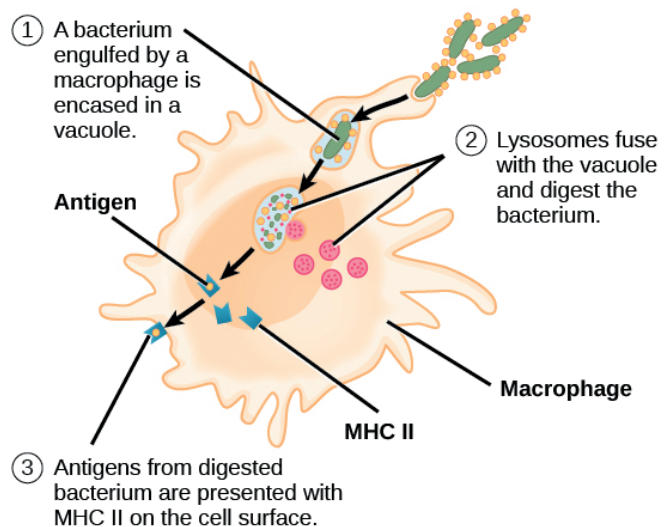


Abbildung 1. Eine APC, z. B. eine Makrophage, umfließt und digeriert ein Fremdbakterium. Ein Antigen des Bakteriums wird auf der Zelloberfläche zusammen mit einem MHC-II-Molekül dargestellt. Lymphozyten der adaptiven Immunreaktion interagieren mit in Antigene eingebetteten MHC-II-Molekülen, um so zu funktionellen Immunzellen heranzureifen.

Die primären Funktionen des adaptiven Immunsystems sind:

- Erkennen spezifischer körperfremder Antigene
- Generieren von pathogenspezifischen immunologischen Effektorpfaden zur Eliminierung spezifischer Pathogene oder pathogeninfizierter Zellen
- Aufbau eines immunologischen Speichers zur Eliminierung spezifischer Pathogene (Bonilla 2010)

An der adaptiven spezifischen Immunität sind T-Zellen und B-Zellen beteiligt. Wenngleich beide Zelltypen aus einem gemeinsamen hämatopoetischen Stammzelldifferenzierungspfad entstehen, unterscheiden sie sich in Bezug auf den Ort der Maturation und ihre Rollen bei der adaptiven Immunität.

Die Aktivierung der adaptiven Immunabwehr wird durch pathogenspezifische molekulare Strukturen, so genannte Antigene, ausgelöst, die einmalig für ein spezifisches Pathogen (Abbildung 1) sind. Während Antigene eine Rolle bei der Produktion von Antikörpern spielen, sind sie auch essenziell für die Stimulation der zellulären Immunität und werden daher auch als Immunogene bezeichnet.

Antikörper, auch Immunoglobine genannt, sind Glykoproteine, die sowohl im Blut als auch in Gewebeflüssigkeit zu finden sind. Es gibt fünf Antikörperklassen: IgG, IgM, IgA, IgD und IgE. Diese

Modul I: Übersicht über das Immunsystem und Einführung in den adoptiven Zelltransfer

Antikörper unterscheiden sich in der Größe, der Anordnung, dem Auffindungsort im Körper und in der Funktion. Die Funktionen umfassen die Neutralisation von Pathogenen, die Opsonierung im Rahmen der Phagozytose, die Agglutination, die Aktivierung des Komplementsystems und die antikörperabhängige, zellvermittelte Zytotoxizität. Für die meisten dieser Funktionen stellen Antikörper auch eine wichtige Verbindung zwischen der adaptiven spezifischen und der angeborenen nicht-spezifischen Immunität dar. Antikörper aktivieren außerdem das Komplementsystem, eine

wichtige Komponente der angeborenen Immunreaktion, und unterstützen das Abtöten von Pathogenen, die für die Phagozytose zu groß sind, über eine Funktion, die als antikörperabhängige, zellvermittelte Zytotoxizität bezeichnet wird.

Haupthistokompatibilitätskomplex-Moleküle (MHC-Moleküle) werden auf der Oberfläche gesunder Zellen exprimiert, die sich als normale und körpereigene natürliche Killerzellen identifizieren. MHC-Moleküle spielen auch eine Rolle bei der Präsentation fremder

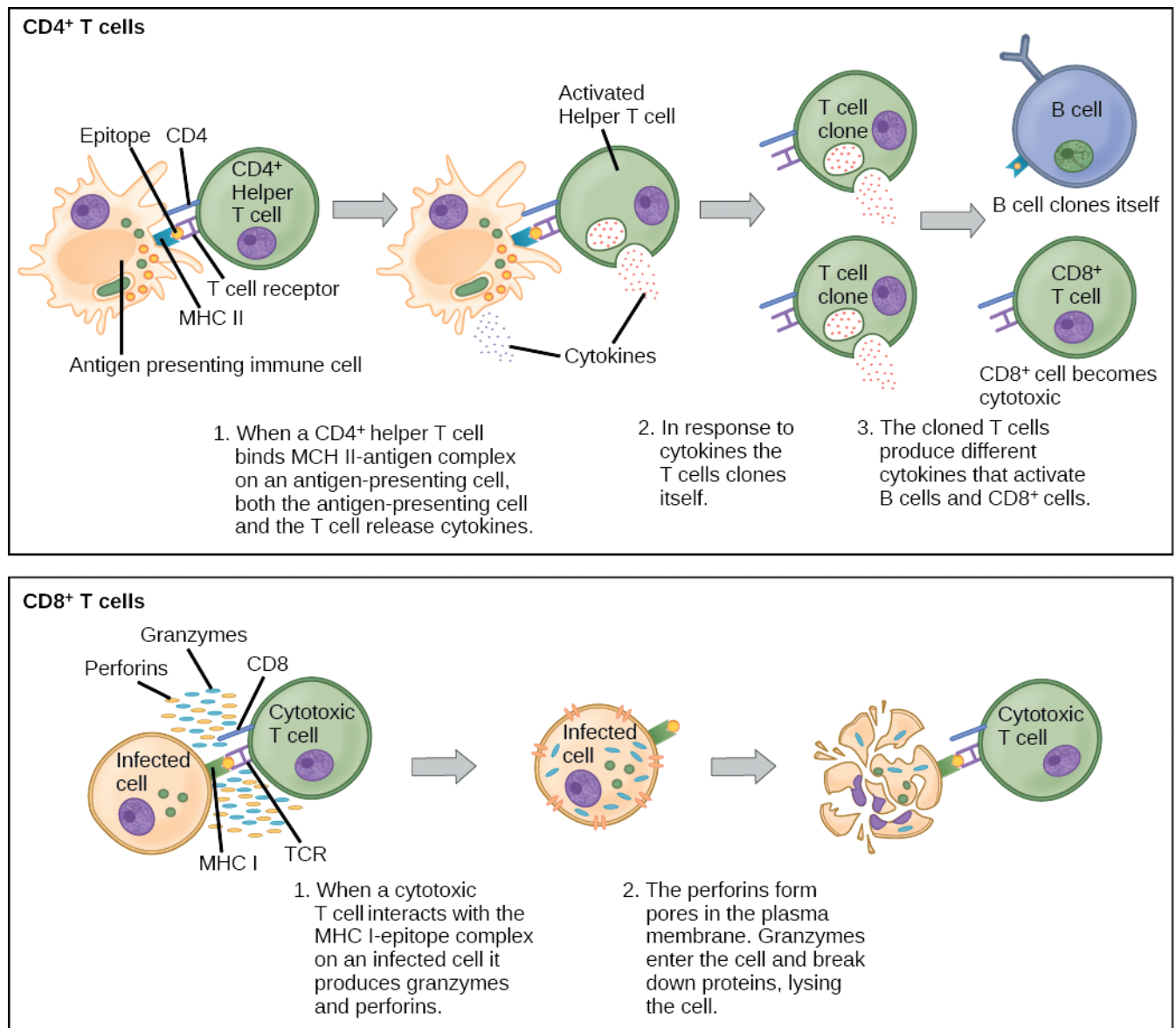


Abbildung 2. Naive CD4⁺-T-Zellen verbinden sich mit MHC-II-Moleküle auf antigenpräsentierenden Zellen (APCs) und werden aktiviert. Klone der aktivierten T-Helferzellen aktivieren wiederum B-Zellen und CD8⁺-T-Zellen, die zu zytotoxischen T-Zellen werden. Zytotoxische T-Zellen töten infizierte Zellen.

Modul I: Übersicht über das Immunsystem und Einführung in den adoptiven Zelltransfer

Antigene, was einen entscheidenden Schritt bei der Aktivierung von T-Zellen darstellt. MHC-Gene werden auch als humane Leukozytenantigene (HLA) bezeichnet.

Es gibt zwei Arten von MHC: Klasse-I-MHC und Klasse-II-MHC.

- Klasse-I-MHC-Moleküle werden von nahezu allen kernhaltigen Zellen des Körpers exprimiert, mit Ausnahme von roten Blutkörperchen, die keinen Zellkern haben und auf ihrer Oberfläche keine MHC-Moleküle exprimieren; sie präsentieren normale körpereigene Antigene und anomale oder körperfremde Pathogene zu Effektor-T-Zellen, die an der zellulären Immunität beteiligt sind.
- Klasse-II-MHC-Moleküle finden sich nur auf Makrophagen, dendritischen Zellen und B-Zellen; sie präsentieren anormale/körperfremde Pathogen-Antigene zur Aktivierung von T-Helferzellen (auch als CD4+-T-Zellen bezeichnet).

Bei Organtransplantationen werden MHC-Proteine von Spender und Empfänger abgeglichen, um das Abstoßungsrisiko zu reduzieren.

Alle kernhaltigen Zellen haben Mechanismen zur Verarbeitung und Präsentation von Antigenen im Zusammenhang mit MHC-Molekülen. Die Präsentation von Antigenen unterstützt das Immunsystem bei der Identifizierung von Zellen als normal und gesund oder infiziert mit einem intrazellulären Pathogen. Jedoch können nur Makrophagen, dendritische Zellen und B-Zellen Antigene präsentieren, die dem spezifischen Zweck der Aktivierung von T-Zellen dienen; aus diesem Grund werden diese Zellen auch als antigenpräsentierende Zellen (APCs) bezeichnet. Während Makrophagen und dendritische Zellen Pathogene phagozytieren, spielen B-Zellen eine Rolle bei der Produktion und Sekretion von Antikörpern. Ein weiterer Unterschied besteht darin, dass B-Zellen über antigenspezifische Immunoglobine als Rezeptoren mit körperfremden Pathogenen interagieren. Sobald sich der Immunoglobulin-Rezeptor an ein Antigen gebunden hat, nimmt die B-Zelle das Antigen über die Endozytose auf, bevor sie es verarbeitet und den T-Zellen präsentiert.

Humorale und zelluläre Immunität

There are two types of adaptive immune responses: the Es gibt zwei Arten von adaptiven Immunreaktionen: die zellvermittelte Immunreaktion, die von T-Zellen ausgeführt wird, und die humorale Immunreaktion, die von B-Zellen und den Antikörpern, die durch aus B-Zellen abgeleitete Plasmazellen produziert werden, kontrolliert wird. Die primäre Aufgabe der humoralen Immunität ist die Bekämpfung von Pathogenen in extrazellulären Räumen; Pathogene, die Wirtszellen penetrieren, sind

weitgehend vor humoralen antikörpervermittelten Abwehrreaktionen geschützt. Im Gegensatz dazu ist die zelluläre Immunität durch die Wirkweise von T-Zellen auf intrazelluläre Pathogene ausgerichtet und eliminiert diese.

T-Zellen sind an der angeborenen und der adaptiven Immunität beteiligt. Wie bereits ausgeführt, reifen T-Zellen (Thymozyten) im Thymus heran. In der ersten Phase der Thymusselektion, die im Thymus stattfindet, entwickeln sich T-Zellen zu funktionalen T-Zell-Rezeptoren (TCRs); für die Aktivierung dieses Vorgangs braucht es APCs. Zellen, deren TCRs nicht richtig funktionieren, werden eliminiert. In den nachfolgenden Schritten werden Zellen, die nicht richtig mit MHC-Molekülen interagieren können, zerstört. Die Zellen, die mit MHC-Molekülen interagieren können, setzen den Reifeprozess fort. Im letzten Schritt wird verhindert, dass selbstzersetzende Thymozyten (T-Zellen, die gesunde körpereigene Zellen potenziell angreifen könnten), in den Blutkreislauf gelangen.

T-Zellen lassen sich ausgehend von ihrer Expression bestimmter Oberflächenmoleküle, ihrem Aktivierungsmechanismus und ihren funktionalen Rollen bei der adaptiven Immunität in drei Klassen einteilen: T-Helferzellen, regulatorische T-Zellen und zytotoxische T-Zellen (**Tabelle 1**). Alle T-Zellen produzieren Cluster of Differentiation-Moleküle (CD-Moleküle), Glykoproteine auf der Zelloberfläche, die sich zwischen verschiedenen Arten von weißen Blutkörperchen unterscheiden. T-Zellen können mehrere CD-Moleküle produzieren, die wichtigsten davon sind CD4 und CD8. T-Helferzellen und regulatorische T-Zellen sind gekennzeichnet durch die Expression von CD4 auf ihrer Oberfläche; zytotoxische T-Zellen exprimieren CD8 (**Tabelle 1**).

T-Zellen lassen sich auch nach spezifischen MHC-Molekülen und APCs, mit denen sie bei der Aktivierung interagieren, klassifizieren. T-Helferzellen und regulatorische T-Zellen werden nur von solchen APCs aktiviert, die Antigene im Zusammenhang mit MHC II präsentieren. Im Gegensatz dazu erkennen zytotoxische T-Zellen Antigene, die im Zusammenhang mit MHC I präsentiert werden, entweder durch APCs oder durch kernhaltige Zellen, die mit einem intrazellulären Pathogen infiziert sind (**Tabelle 1**).

Da die Bindung des TCR an das MHC, das das Antigen-Peptid enthält, in gewisser Weise instabil ist und oft nicht ausreicht, um eine adaptive Immunreaktion auszulösen, bedarf es häufig der Aktivierung über einen Co-Rezeptor. Der CD4+-Co-Rezeptor wird durch T-Helferzellen exprimiert, der CD8+-Co-Rezeptor durch zytotoxische T-Zellen (**Abbildung 2**). Wenngleich die meisten T-Zellen entweder CD4+ oder CD8+ exprimieren, gibt es bestimmte T-Zellen, die beide oder keinen exprimieren. Nach der Aktivierung scheidet die T-Zelle Zytokine ab, die wiederum T-Zellen dazu anregen, sich in zytotoxische T- oder T-Helferzellen zu differenzieren.

Modul I: Übersicht über das Immunsystem und Einführung in den adoptiven Zelltransfer

Ähnlich wie T-Zellen besitzen B-Zellen antigenspezifische Rezeptoren (B-Zell-Rezeptoren [BCRs]), bei denen es sich um membrangebundene Formen von Ig (Immunoglobulin oder ein Antikörper) mit unterschiedlichen Spezifitäten handelt. Wenngleich sie sich bezüglich der optimalen Funktionsweise auf T-Zellen verlassen, lassen sich B-Zellen ohne die Hilfe von T-Zellen aktivieren. Körperfremde Antigene wie Viren und Bakterien aktivieren die Zellteilung und Differenzierung der B-Zellen in antikörperfreisetzende Plasmazellen. B-Zellen unterstützen auch bei der Aktivierung, Anergie (Inaktivierung der T-Zell-Reaktion nach Begegnung mit einem Antigen), Differenzierung und Expansion von T-Zellen. (Noonan 2015). B-Zellen spielen eine positive Rolle bei der Vorbereitung adaptiver CD4+-T-Zellen, jedoch nicht der CD8+-T-Zellen.

Aktivierte B-Zellen produzieren proinflammatorische Zytokine wie IL-1 und IL-6 sowie den Granulozyten-

Makrophagen-Kolonie-stimulierenden Faktor und den Tumornekrosefaktor (TNF). T-Zellen und andere Zellen, z. B. dendritische Zellen, vermitteln die Produktion von Antikörpern durch Plasmazellen, die sich aus B-Zellen entwickeln.

T- und B-Zellen unterscheiden sich auf fundamentale Weise: Während T-Zellen sich an Antigene binden, die von APCs in MHC-Molekülen digeriert und aufgenommen wurden, fungieren B-Zellen als APCs, die sich an intakte, nicht verarbeitete Antigene binden. Wenngleich sowohl T- als auch B-Zellen mit Molekülen reagieren, die als „Antigene“ bezeichnet werden, erfolgt die Reaktion mit verschiedenen Arten von Molekülen. B-Zellen müssen sich an intakte Antigene binden, weil sie Antikörper sekretieren, die das Pathogen direkt und nicht digerierte Überreste des Pathogens erkennen müssen (**Abbildung 4**).

Tabelle 1. Übersicht über die Eigenschaften von Zellen im Immunsystem

Zelltyp	Ursprung	Funktion
B-Zellen (B-Lymphozyten)	Reifen im Knochenmark heran; an der humoralen Immunreaktion beteiligt, wesentliche Komponente des adaptiven Immunsystems	Werden zu Plasmazellen; Plasmazellen produzieren und sekretieren Antikörper nach einer Antigenexposition, präsentieren die Antigene den T-Zellen
T-Zellen (T-Lymphozyten)	Reifen im Thymus heran; an der zellvermittelten Immunität beteiligt, Komponente des adaptiven Immunsystems	Unterteilt in Helferzellen (CD+4) und zytotoxische T-Zellen; T-Helferzellen setzen Zytokine frei, um die Abwehr eines spezifischen Antigens zu stimulieren; zytotoxische T-Zellen haben TCR-Rezeptoren auf der Oberfläche, die virale Zellen töten, wenn der Rezeptor dem viralen Antigen entspricht
CD4+-T-Zelle (T-Helferzelle)	Komponente des adaptiven Immunsystems	Verstärken die pathogen-abtötenden Funktionen von Makrophagen und NK-Zellen; aktiviert durch APCs, die mit MHC II assoziierte Antigene präsentieren; spielen eine wichtige Rolle bei der Anregung und Formung der humoralen und zellulären Immunreaktion
CD4+-T-Zelle (regulatorische T-Zelle)	Komponente des adaptiven Immunsystems	Verhindern potenziell schädigende Immunreaktionen; schützen vor Autoimmunerkrankungen; aktiviert durch APCs, die die Antigene im Zusammenhang mit MHC II präsentieren
CD8+-T-Zelle (zytotoxische oder Killer-T-Zelle)	Komponente des adaptiven Immunsystems	Die meisten CD+8-Zellen exprimieren TCRs, die ein bestimmtes Antigen erkennen; aktiviert durch APCs oder infizierte kernhaltige Zellen, die Antigene im Zusammenhang mit MHC I präsentieren. Damit der TCR sich an das MHC-I-Molekül binden kann, muss er vom Glykoprotein CD8 begleitet werden
γδ T Zelle (Gamma-Delta-T-Zellen)	Zytotoxische Lymphozyte, die sowohl an der angeborenen als auch der adaptiven Immunität beteiligt ist	Eine unkonventionelle T-Zelle; an einem breiten Spektrum proinflammatorischer Funktionen beteiligt, die nicht auf die MHC-vermittelte Antigenpräsentation beschränkt sind; kann regulatorische Funktionen übernehmen
Natürliche Killer-T-Zellen	Teil des adaptiven und angeborenen Immunsystems; besondere Population von T-Zellen	Teilen Eigenschaften von NK-Zellen, produzieren große Mengen an Zytokinen, wenn sie stimuliert werden; tragen zur antibakteriellen und antiviralen Immunreaktion bei; unterstützen die tumorbezogene Immunüberwachung

Modul I: Übersicht über das Immunsystem und Einführung in den adoptiven Zelltransfer

Tabelle 1. Übersicht über die Eigenschaften von Zellen im Immunsystem

Zelltyp	Ursprung	Funktion
Natürliche Killerzellen	Reifen im Knochenmark heran; Komponente des adaptiven Immunsystems	Bieten schnelle Reaktion auf viral infizierte Zellen durch veränderte Expression von MHC I auf der Zelloberfläche und reagieren auf Tumorzellen im Rahmen der adaptiven Immunreaktion; verursachen den Zelltod über Apoptose. Können beanspruchte Zellen in Abwesenheit von Antikörpern und MHC erkennen und gleichzeitig die Toleranz von normalen, gesunden Zellen beibehalten
Dendritische Zelle	Abgeleitet von myeloiden Vorstufenzellen; Komponente des adaptiven und des angeborenen Immunsystems	Erfassen und verarbeiten Antigene zur Unterstützung von T- und B-Zell-Rezeptoren; wichtige APC; entwickeln sich aus Monozyten; produzieren Typ-I-Interferon in großen Mengen und spielen eine Rolle bei der antiviralen Wirtsabwehr und Autoimmunität
Makrophage	Komponente des angeborenen Immunsystems	Bieten schnelle und breite Reaktion auf Pathogene; für die Wirtsabwehr von entscheidender Bedeutung
Mastzelle	Komponente des angeborenen Immunsystems	Vermitteln Entzündungsreaktionen wie Hypersensibilität und allergische Reaktionen
Granulozyte	Komponente des angeborenen Immunsystems	Wichtige Vermittler der Entzündungsreaktion. Drei Typen: Neutrophile, Eosinophile und Basophile

APC: antigenpräsentierende Zelle; MHC: Haupthistokompatibilitätskomplex; TCR: T-Zell-Rezeptor
Basierend auf Inhalt aus Noonan 2015; Warrington 2011

Übersicht über den adoptiven Zelltransfer

Ein adoptiver Zelltransfer ([ACT]; auch als adoptive Zelltherapie, zelluläre adoptive Immuntherapie oder T-Zell-Transfertherapie bezeichnet) ist eine schnell wirkende Immuntherapie, die die Entnahme und Verwendung der eigenen adaptiven Immunzellen des Patienten zur Behandlung seiner Krebserkrankung umfasst. Es gibt verschiedene ACT-Typen (**Textfeld**

3), jedoch sind chimärische Antigenrezeptor-T-Zellen (CAR-T-Zellen) am weitesten entwickelt und derzeit für die Krebsbehandlung besonders vielversprechend. Die CAR-T-Zell-Therapie verwendet genetisch modifizierte T-Zellen, die dem Patienten entnommen wurden, um krankheitsverursachende Krebszellen gezielt anzusprechen. In anderen Worten: T-Zellen werden so umgestaltet, dass die Kraft bestehender Abwehrmechanismen im Körper zur Krebsbekämpfung genutzt wird.

Wirkmechanismus genetisch modifizierter T-Zellen

CARs umfassen drei Hauptkomponenten: die extrazelluläre Domäne, die für die Antigenerkennung zuständig ist, die Transmembrandomäne, die primär die CAR-Stabilität unterstützt, und die intrazelluläre, signalgebende Domäne, die die Signaltransduktion zu aktiven T-Zellen im Rahmen der Antigenerkennung erleichtert. (**Abbildung 5**).

Für die CAR-T-Zell-Therapie werden T-Zellen aus dem Blut des Patienten im Rahmen der Leukapherese extrahiert. Dann werden die T-Zellen mit Hilfe eines entwaffneten Virusso verändert, dass sie auf ihrer Oberfläche Rezeptoren, so genannte CARs, produzieren. CARs sind rekombinante Rezeptoren für Antigene, die in einem einzelnen Molekül die Spezifität und Funktion von T-Lymphozyten und anderen Immunzellen verändern. Wenn die modifizierte T-Zelle auf das Antigen, zu dem sie geleitet wird, trifft, wird sie aktiviert, was zu Proliferation, Zytokinabsonderung und Lyse der Zielzelle führt (Chang 2017). Die Freisetzung einer großen Anzahl inflammatorischer Zytokine ist die

Textfeld 3. ACT-Typen: TIL, TCR und CAR

TIL: verwendet Immunzellen von dem resezierten Tumor des Patienten, die das Umfeld in dem und um den Tumor herum penetriert haben, auch als tumorinfiltrierende Lymphozyten (TILs) bezeichnet. Wurde zur erfolgreichen Behandlung von Melanomen in fortgeschrittenem Stadium, Gebärmutterhals-, Kolorektal- und Leberkrebs eingesetzt.

Endogene T-Zell-Therapie: verwendet tumorspezifische T-Zellen, die aus Blut gezüchtet werden.

TCR: umfasst die Veränderung der T-Zellen des Patienten, so dass sie einen bestimmten T-Zell-Rezeptor (TCR) exprimieren. TCRs können Antigene in Tumorzellen erkennen. Kleine Teile dieser Antigene pendeln an die Zelloberfläche und werden dem Immunsystem als Teil einer Sammlung von Proteinen, dem so genannten Haupthistokompatibilitätskomplex, präsentiert. Der TCR wurde bei einer Reihe solider Tumore getestet und ist vielversprechend in Bezug auf Melanome und Sarkome.

CAR: verwendet Teile synthetischer Antikörper (chimärischer Antikörper), die spezifische Antigene auf der Zelloberfläche erkennen.

Übernommen von: Tokarew 2019

Modul I: Übersicht über das Immunsystem und Einführung in den adoptiven Zelltransfer

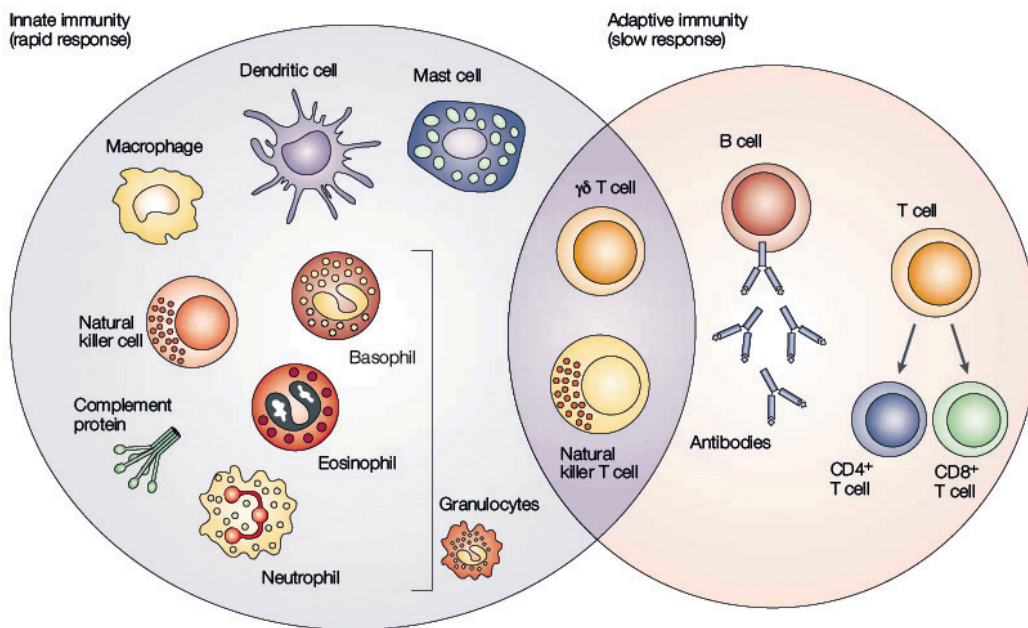


Abbildung 3. Zellen des angeborenen und des adaptiven Immunsystems. Alle Zellen werden im Knochenmark aus multipotenten Stammzellen gewonnen. Das angeborene Immunsystem besteht aus einer Reihe von Zellen sowie zahlreichen löslichen Faktoren und Proteinen. Das adaptive Immunsystem besteht aus Antikörpern, B-Zellen sowie CD4⁺- und CD8⁺-Zellen, die eine hochspezifische Reaktion auf ein bestimmtes Ziel ermöglichen. Quelle: Sharpe 2015; Dranoff 2004

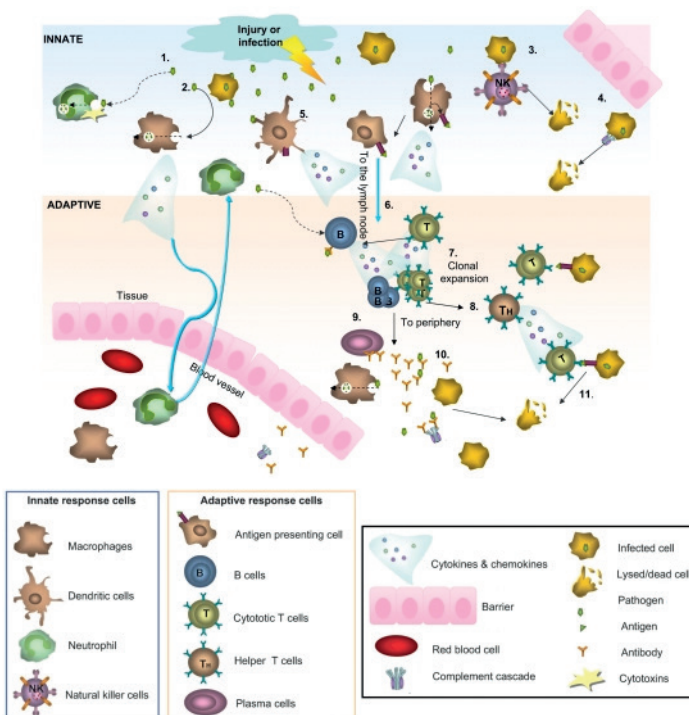


Abbildung 4. Eine schematische Darstellung der Aktivitäten des angeborenen und adaptiven Immunsystems nach einer Verletzung oder Infektion. Das angeborene Immunsystem reagiert unmittelbar auf körperfremde Ziele, in der Regel innerhalb von Minuten oder Stunden (Schritte 1 bis 5). 1. Neutrophile umschließen das Pathogen und zerstören es, indem sie antimikrobielle Toxine freisetzen. 2. Makrophagen übernehmen die direkte Phagozytierung von Pathogenen, was zur

Produktion von Zytokinen und zur Rekrutierung weiterer Zellen aus dem Blut führt. 3. Natürliche Killerzellen (NK-Zellen) erkennen infizierte Zellen, die MHC-I-Moleküle (Moleküle des Haupthistokompatibilitätskomplex Klasse I) auf der Oberfläche haben. 4. Bakterien können auch vom Komplementsystem erkannt werden, was zu ihrer Lyse führt. 5. Makrophagen und dendritische Zellen werden zu antigenpräsentierenden Zellen (APCs), indem sie periphere Antigene aufnehmen und zu Lymphknoten migrieren und dort naiven B- und T-Zellen Antigene auf ihrer Oberfläche präsentieren. Das adaptive System bietet spezifische, lang anhaltende Immunreaktionen (Schritte 6 bis 11). 6. Die APC-Interaktion mit B- und T-Zellen in den Lymphknoten führt zur B- und T-Zell-Aktivierung und -Migration zur Peripherie, wo sie die adaptive Immunität vermitteln. 7. Nach der Aktivierung durchläuft die T-Zelle einen Prozess der klonalen Expansion, bei dem sie sich schnell teilt, um mehrere identische Effektorzellen zu produzieren. Aktivierte T-Zellen machen sich dann auf den Weg zur Peripherie, auf der Suche nach infizierten Zellen mit verwandten Antigenen/Haupthistokompatibilitätskomplex. 8. Periphere APCs sorgen dafür, dass T-Helferzellen Zytokine freisetzen und rekrutieren zytotoxische T-Zellen. 9. Aktivierte antigenspezifische B-Zellen empfangen Signale von T-Helferzellen und zerteilen sich in Plasmazellen, die dann Antikörper sekretieren. 10. Antikörper binden sich an Zielantigene und bilden Immunkomplexe, die dann das Komplementsystem aktivieren können oder durch Fc-Rezeptoren von Makrophagen aufgenommen werden. 11. Die Bildung von zytotoxischen T-Zell-Synapsen verursacht die Lyse der infizierten Zelle. Die beiden Systeme sind verbunden: Dendritische Zellen sind z. B. für das adaptive Immunsystem wichtige Zellaktivatoren und natürliche Killer-T-Zellen und $\gamma\gamma$ -T-Zellen sind zytotoxische Lymphozyten, die in beiden Immunsystemen vorkommen. Quelle: Garay 2010

Modul I: Übersicht über das Immunsystem und Einführung in den adoptiven Zelltransfer

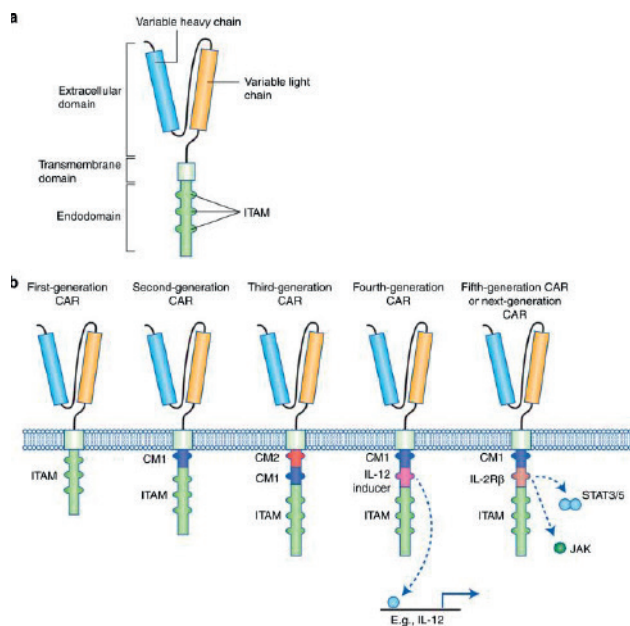


Abbildung 5. Struktur verschiedener CAR-Generationen. a) Um den Gentransfer zu erleichtern, wurde ein einzelnes, künstliches Gen erschaffen, das ein funktionales Protein produzierte, das sowohl ein Antigen erkennen als auch Signale an die Zelle übertragen konnte. Bei diesen frühen CAR-T-Zellen

wurden variable Domänen der schweren und leichten Kette mit einem flexiblen Linker verbunden, um ein einkettiges variables Fragment (scFv) zu erschaffen. Die Transmembran ist für die Oberflächenexpression und die Stabilität des Rezeptors von fundamentaler Bedeutung. Die Endodomäne (oder intrazelluläre Domäne) ist die Kernkomponente der meisten CARs und umfasst ITAM (auf Immunrezeptor-Tyrosin basierende Aktivierungsmotive), die für die Signalübertragung wichtig sind. b) Die CAR-Entwicklung basiert auf der Struktur und Zusammensetzung der Endodomäne. Während die CARs der ersten Generation eine einzelne intrazelluläre CD3ζ-Domäne umfassten, wurden CARs der zweiten Generation generiert, um die T-Zell-Proliferation und die Zytotoxizität zu erhöhen, indem man eine co-stimulierende Domäne wie CD28 oder CD137 hinzufügte. Eine dritte intrazelluläre Signalsequenz mit einer co-stimulierenden Domäne wie CD134 oder CD137 wurde CARs der dritten Generation hinzugefügt. CARs der vierten Generation ähneln denen der zweiten Generation, enthalten aber ein Protein (z. B. Interleukin 12 [IL-12]), das bei der CAR-Aktivierung exprimiert wird. Mit CARs der vierten Generation transduzierte T-Zellen heißen TRUCKS (zur universellen, zytokinvermittelten Abtötung umgeleitete T-Zellen). CARs der fünften Generation, die derzeit untersucht werden, basieren auf CARs der zweiten Generation, umfassen jedoch eine gekürzte zytoplasmatische IL-2-Rezeptor-β-Kettendomäne mit einer bindenden Seite für den Transkriptionsfaktor STAT3 zur Förderung der T-Zell-Aktivierung und -Proliferation. Quelle: Tokarew 2019

Ursache der lebensbedrohlichsten Toxizität der CAR-T-Zell-Therapie, nämlich des Zytokin-Freisetzungssyndroms (CRS) (Ma 2019) [siehe Modul 4 für weitere Informationen zu Nebenwirkungen der CAR-T-Zell-Therapie]. Im Rahmen der Krebsimmuntherapie generieren CARs schnell auf Tumore ausgerichtete T-Zellen, indem sie Barrieren und die inkrementelle Kinetik der Immunisierung umgehen (Sadellain 2013) [siehe Modul 2 für eine detaillierte Erklärung des Vorgangs der Erschaffung genetisch veränderter T-Zellen]. Die CAR-T-Zell-Therapie kombiniert die Spezifität eines Antikörpers mit den zytotoxischen Funktionen und Speicherfunktionen von T-Zellen, um Krebszellen abzutöten.

Die CAR-T-Zellen sind lebende Medikamente, die sich schnell vermehren können und bestehenbleiben, um über Monate hinweg gegen den Krebs vorzugehen. Darüber hinaus können CAR-T-Zellen die Immunüberwachung unterstützen, um ein Tumorrezidiv durch Antigenfreisetzung zu verhindern, indem sie die tumorinfiltrierenden Lymphozyten beim Angriff von Tumoren unterstützen oder durch ihre eigene Persistenz (June 2018). Zum erfolgreichen Einsatz in der Krebsbehandlung müssen dem Patienten jedoch T-Zellen in für die genetische Modifizierung ausreichender Menge entnommen werden.

CAR-T-Zellen der ersten Generation konnten Zellen in vitro erkennen und töten, bleiben aber in vivo nicht bestehen

und waren nicht klinisch wirksam: um die Aktivität und Persistenz zu erhöhen, brauchen CAR-T-Zellen eine Co-Stimulation [siehe Modul 2]. CARs der zweiten und dritten Generation enthalten co-stimulierende Domänen (entweder CD28 oder 4-1BB), um nach der Infusion mehr T-Zellen zu produzieren und das Überleben im Blutkreislauf zu verlängern. CAR-Konstrukte der dritten und folgender Generationen werden untersucht (Abbildung 5).

Der Großteil der bisher zugelassenen CAR-T-Zell-Produkte ist auf das B-Zell-Linienantigen CD19 ausgerichtet und wird daher häufig als Anti-CD19-Therapie bezeichnet. CD19 ist ein Protein auf der Oberfläche unreifer B-Zellen, das präsent bleibt, bis sie zu vollreifen Plasmazellen geworden sind. CD19 fungiert als dominante Signalgebungskomponente eines multimolekularen Komplexes auf der Oberfläche reifer B-Zellen und agiert als kritischer Co-Rezeptor für die BCR-Signaltransduktion (B-Zell-Rezeptor) [siehe Modul 2]. CD19 wird auf der Oberfläche der meisten Formen von ALL (akute lymphoblastische Leukämie), CLL (chronische lymphoblastische Leukämie) und B-Zell-Lymphomen exprimiert. Tatsächlich exprimiert der Großteil der B-Zell-Malignome CD19 in normaler bis hoher Menge. Im Vergleich zu gesunden Zellen, bei denen CD19 Signale an die B-Zelle sendet, um sie darauf hinzuweisen, dass der BCR ein Antigen erkannt hat, ist diese Signalgebung im Fall von Krebs gestört und kann auch auftreten, ohne dass eine Bindung an ein Antigen

Modul I: Übersicht über das Immunsystem und Einführung in den adoptiven Zelltransfer

erfolgt ist, so dass falsche Aktivierungs-, Überlebens- und Wachstumssignale an die Zelle gesendet werden. Auf diese Weise unterstützt CD19 das Überleben von Krebszellen; dennoch ist CD19 durch seine wesentliche Rolle bei der Krebszellenproliferation vorteilhaft bei der Krebsbehandlung. CD19 ist nur in unreifen B-Zellen präsent, nicht in reifen antikörperproduzierenden Zellen, hämatopoetischen Stammzellen oder anderem Gewebe. Weil CD19 jedoch in normalen Zellen präsent ist, zerstören auf CD19 ausgerichtete CAR-T-Zellen alle gesunden unreifen B-Zellen, was eine B-Zell-Aplasie auslöst, die sich mit Infusionen im Rahmen einer Immunglobulintherapie erfolgreich behandeln lässt [siehe Modul 4].

CAR T-Zell-Therapie im klinischen Setting

Anti-CD19-CAR-T-Zellen für die Behandlung von CD19-B-Zell-Malignomen, einschließlich akuter und chronischer B-Zell-Leukämieerkrankungen und B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphome, sind derzeit der fortschrittlichste T-Zell-Therapieansatz. Während große Studien hohe Remissionsraten (über 80 %) bei Patienten, die gegen nicht ansprechende ALL behandelt werden, vermelden (Buechner 2017; Locke 2017), bleibt nachzuweisen, dass diese Remissionsraten das **Gesamtüberleben** dieser ansonsten nicht behandelungsfähigen Patientenpopulationen verlängern (Tokarew 2019). Klinische Entwicklungen anderer CARs zur Behandlung anderer hämatologischer Krebsarten wie CLL und verschiedener Myelome laufen derzeit.

Eine kürzlich zugelassene CAR-T-Zelle greift Plasmazellmalignome an. Diese CAR-T-Zellen, die so umgestaltet werden, dass sie B-Zell-Maturation (BCMA) erkennen, haben potentes Antitumoransprechen bei Patienten mit mehreren Myelomen im fortgeschrittenen Stadium ausgelöst [siehe Modul 3].

Die Ergebnisse der Behandlung solider Tumore mit der CAR-Therapie sind weniger vielversprechend als die Ergebnisse, die bei hämatologischen B-Zell-Malignomen erzielt wurden. Schwere, sogar tödliche Toxizitäten wurden in klinischen Studien mit TCR-modifizierten T-Zellen bei soliden Tumoren gemeldet. Die Ineffektivität der CAR-Therapie ist primär auf das hypoxische, schlecht vaskularisierte und extrazellulär matrixreiche Tumormikroumfeld zurückzuführen, das die T-Zellen daran hindert, das Tumorgewebe zu durchdringen (Tokarew 2019).

Ausgehend von präklinischen Studien müssen fünf Konzepte zur Verwendung von veränderten T-Zellen als durchführbare Therapie bei soliden Tumoren betrachtet werden:

- Verbesserung der T-Zell-Rekrutierung zu Tumoren
- Verlängerung des T-Zell-Überlebens und Erhöhung der T-Zell-Aktivierung
- Verbesserung der Tumorzell-Antigenerkennung
- Implementierung von Kontrollstrategien
- Gegenwirkung gegen das immunsuppressive Mikroumfeld (Tokarew 2019)

Die Wirksamkeit der CAR-T-Zell-Therapie hängt von zwei Situationen ab:

- Expression des angepeilten Tumorantigens auf der Zelloberfläche und
- Expression des angepeilten Antigens – idealerweise – ausschließlich auf Tumorzellen

Es gibt jedoch keine wirklich tumorspezifischen Antigene. Die Expression des angepeilten Antigens auf Nicht-Krebszellen verursacht „**On-Target-off-Tumor**“-Behandlungstoxizitäten [siehe Modul 5]. Angesichts dieser potenziell lebensbedrohlichen Toxizitäten zählen zu den Mechanismen zur Verbesserung der Sicherheit der CAR-Therapie, die untersucht werden:

- bedingte und kontrollierbare Aktivierung von CAR-T-Zellen über Switch-Präparate, z. B. eine modifizierte Version von Rapamycin
- Zelldepletion von CAR-T-Zellen bei Auftreten von unerwünschten und unkontrollierten Nebenwirkungen
- Suppression der CAR-Aktivität in der Nähe von Nicht-Tumorzellen über Rezeptoren, die nicht-tumorartige/gesunde Zellen erkennen (Tokarew 2019)

Derzeit ist die fortschrittlichste Modalität zur Depletion von T-Zellen im Fall von **On-Tumor-off-Target**-Nebenwirkungen die Verwendung eines Suizidgens oder Wirkstoffs zur Depletion von Zellen, das oder der bestimmte Marker mit monoklonalen Antikörpern trägt, z. B. Cetuximab. Es gibt bisher jedoch keine Belege dafür, dass mit diesen Methoden schwere Toxizitäten oder längerfristige Komplikationen verhindert oder umgekehrt werden können. Darüber hinaus könnte die Depletion oder Entfernung biologisch aktiver CAR-T-Zellen sogar das Wiederauftreten der Krebserkrankung fördern.

Da es keine krebsspezifischen Antigene gibt, könnte das simultane Targeting von zwei oder mehr verschiedenen krebssassoziierten Antigenen die Wirksamkeit und Sicherheit der CAR-T-Therapie erhöhen. Der Vorteil dieser Herangehensweise besteht darin, dass die volle T-Zell-Aktivierung nur dann eintritt, wenn beide Antigene präsent sind, was wahrscheinlich bei Krebszellen, jedoch nicht bei normalen Zellen der Fall wäre. Duale CARs (die Kombination von zwei identischen CARs), die die

Modul I: Übersicht über das Immunsystem und Einführung in den adoptiven Zelltransfer

Wirksamkeit erhöhen, wenn beide Antigene beteiligt sind, und geteilte CARs (Trennung der co-stimulierenden Domäne von CD3 ζ) sind neue Ansätze, die derzeit in klinischen Studien untersucht werden (Tokarew 2019).

Einer der entscheidenden Faktoren für die Wirksamkeit der CAR-T-Zell-Therapie und für das **Gesamtüberleben** ist die Antigenflucht durch den Verlust der CD19-Expression oder die Auswahl von B-Zellen ausgehend von Mutanten oder Varianten, die von den Anti-CD19-CAR-T-Zellen nicht erkannt werden können. Intensive Behandlungsschemata zur Lymphodepletion, meistens unter Gabe von Cyclophosphamid und Fludarabin, sowie Lymphopenie, resultierend aus dem zugrundeliegenden hämatologischen Malignom, könnten das Ausmaß der Anti-CAR-zellulären Immunität reduzieren durch Senkung der Anzahl der zirkulierenden lymphoiden Zellen und antigenpräsentierenden Zellen (Wagner 2021).

Die Wirksamkeit der CAR-Behandlung ist in hohem Maße abhängig vom Umfang der T-Zell-Expansion und -Persistenz im Patienten; es braucht eine ausreichende Anzahl an T-Zellen zur effektiven Eliminierung der angepeilten Tumorzellen. Unter normalen Umständen brauchen T-Zellen TCR-Beteiligung, co-stimulierende Signalgebung und Zytokinsignale zur Ankurbelung von Proliferation und Überleben. Eine Strategie zur Förderung der CAR-T-Zell-Funktion umfasst die Zugabe von co-stimulierenden Signalhälften wie CD28 oder 41BB zum CAR zur Förderung von T-Zell-Expansion und -Überleben. Andere Ansätze zur Förderung der T-Zell-Proliferation und des T-Zell-Überlebens befinden sich in frühen Untersuchungsphasen.

Literaturverzeichnis

Bonilla FA, Oettgen HC. Adaptive immunity. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2010; 125(Suppl 2): S33-40

Buechner, J. et al. Global registration trial of efficacy and safety of CTL019 in pediatric and young adult patients with relapsed/refractory (R/R) acute lymphoblastic leukemia (ALL): update to the interim analysis. *Clin. Lymphoma, Myeloma Leuk* 2017; 17:S263-S4

Chang ZL, Chen YY. CARs: synthetic immunoreceptors for cancer therapy and beyond. *Trends Mol Med*. 2017; Y23:430–50

Dranoff G. Cytokines in cancer pathogenesis and cancer therapy. *Nat Rev Cancer*. 2004; 4:11-22

Garay PA, McAllister AK. Novel roles for immune molecules in neural development: implications for neurodevelopmental disorders. *Front Synap Devel* 2010; doi: 10.3389/fnsyn.2010.00136

June CH, Sadelain M. Chimeric antigen receptor therapy. *N Engl J Med* 2018; 379:64-73

Locke FL, et al. Clinical and biologic covariates of outcomes in ZUMA-1: a pivotal trial of axicabtagene ciloleucel (axi-cel; KTE-C19) in patients with refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma (r-NHL). *J Clin Oncol*. 2017; 35(15 suppl): DOI:10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.7512

Ma S, Li X, Wang X, et al. Current progress in CAR-T cell therapy for solid tumors. *Int J Biol Sci* 2019; 15:2548-2560

Merle NS, Noe R, Halbwachs-Mecarelli L, et al. Complement system part II: role in immunity. *Front Immunol* 2015; doi.org/10.3389/fimmu.2015.00257

Netea MG, Dominguez-Andres J, Barreiro LB, et al. Defining trained immunity and its role in health and disease. *Nat Rev Immunol* 2020; 20:375-388

Noonan KA, Huff CA, Davis J, et al. Adoptive transfer of activated marrow-infiltrating lymphocytes induces measurable antitumor immunity in the bone marrow in multiple myeloma. *Science Translational Medicine* 2015; 7(288):288ra78

Sadelain M, Brentjens R, Riviere I. The basic principles of chimeric antigen receptor (CAR) design. *Cancer Discov* 2013; 3:388-398

Sharpe M, Mount N. Genetically modified T cells in cancer therapy: opportunities and challenges. *Dis Model Mech* 2015; 8:337-50

Tokarew N, Ogonek J, Endres S, et al. Teaching an old dog new tricks: next-generation CAR T cells. *Br J Cancer* 2019; 120:26-37

Turvey SE, Broide DH. Innate immunity. *J Clin Immunol* 2010; 125(Suppl. 2): S24-S32

Wagner DL, Fritsche E, Pulsipher MA, et al. Immunogenicity of CAR T cells in cancer therapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2021; 18:379-393

Warrington R, Watson W, Kim HL, Antonetti FR. An introduction to immunology and immunopathology. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2011; 7(Suppl. 1):S1

Quick Facts

- T-Zellen des chimären Antigenrezeptors (CAR) kombinieren die Fähigkeit zur Antigenerkennung des Antikörpers mit der abtötenden Kraft einer T-Zelle.
- CAR-T-Zellen in der derzeitigen klinischen Nutzung gehen das B-Zell-Antigen CD19 an, wenngleich Forschungsarbeiten durchgeführt werden, um CAR-T-Zellen auf viele verschiedene Ziele auszurichten.
- Wegen des hohen Risikos der Progression der Erkrankung während des CAR-T-Herstellungsprozesses kann eine Brückentherapie (konventionelle Chemoimmuntherapie, zielgerichtete Therapien oder Strahlentherapie) verabreicht werden, um die Erkrankung zwischen der Apherese und der Verabreichung der CAR-T-Zell-Therapie unter Kontrolle zu halten.
- Die Lymphodepletionstherapie, die dazu dient, T-, B- und natürliche Killerzellen zu verringern, um die CAR-T-Zell-Proliferation zu erweitern und zu verbessern und potenziell die T-Zell-vermittelte CAR-T-Zell-Abstoßung des Wirts zu begrenzen, kann zu Knochenmarkssuppression und einer daraus resultierenden Infektion führen. Patienten und Pflegepersonen sind so zu schulen, dass sie auf Anzeichen/Symptome einer Infektion achten und wissen, wann sie wen kontaktieren sollten, falls es zu einer Infektion kommt.
- Strategien für den Umgang mit Herausforderungen können zu einem verbesserten CAR-T-Zell-Produkt für alle Patienten führen.

- I. Settings für die Verabreichung der CAR-T-Zell-Therapie
- II. Entnahme von T-Zellen und Vorbereitung auf die CAR-T-Infusion
 - A. Patientenauswahl/-eignung
 - B. Leukapherese
 - C. Brücken- und Lymphodepletionstherapie
- III. Veränderung von T-Zellen
- IV. Grenzen der CAR-T-Zell-Therapie
 - A. Verfügbarkeit qualifizierter Zentren
 - B. Wirksamkeit der Therapie
 - C. Herstellungsprobleme
 - D. Finanzielle Überlegungen
- V. Zukunftsperspektiven

Settings für die Verabreichung der CAR-T-Zell-Therapie

Zelluläre Therapien versprechen die Revolutionierung der personalisierten Medizin. T-Zellen, die genetisch so verändert wurden, dass sie chimäre Antigenrezeptoren (CARs) oder T-Zell-Rezeptoren (TCRs) exprimieren, um ihre zytotoxische Spezifität in Richtung der Tumorzellen umzuleiten, bieten neue Behandlungsansätze und können möglicherweise zuvor therapierefraktäre Erkrankungen heilen. Aufgrund des Risikos von schweren und potenziell lebensbedrohlichen Toxizitäten bei der CAR-T-Therapie beschränken jedoch die Vorschriften in den meisten Ländern die Verabreichung der Therapie auf zugelassene Einrichtungen, die ihren Patienten CAR-T-Zell-Transfusionen anbieten dürfen [siehe Modul 4]. Aufgrund der Ähnlichkeiten in Bezug auf Einrichtungsdienste und unterstützende Pflege, die es für die hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) braucht, mit den Vorkehrungen, die für eine CAR-T-Zell-Therapie zu treffen sind, sind viele Zentren, die die HSZT anbieten, nunmehr auch zu zugelassenen Zentren für die CAR-T-Zell-Therapie geworden. Die Anforderungen, die erfüllt werden müssen, damit ein Zentrum die CAR-T-Zell-Therapie verabreichen darf, einschließlich spezieller Schulungen für Fachkräfte

des Gesundheitswesens, die an der Verabreichung dieser neuen Behandlung beteiligt sind, bringen es mit sich, dass die Anzahl zugelassener Zentren klein ist und Patienten unter Umständen zur Behandlung in eine weit entfernte Stadt reisen müssen. Die starke Verteilung dieser Zentren hebt auch die Notwendigkeit enger und verbesserter Zusammenarbeit in der Patientenpflege zwischen überweisenden Onkologen, den Spezialisten im CAR-T-Zentrum und Ärzten aus dem Bereich der Grundversorgung hervor (Beaupierre 2019).

Entnahme von T-Zellen und Vorbereitung auf die CAR-T-Infusion

Der klinische Vorgang im Zusammenhang mit der Verabreichung der CAR-T-Zell-Therapie ist in **Abbildung 1** dargestellt.

Patientenauswahl/-eignung (allgemeine Voraussetzungen)

Die meisten Zentren verlangen einen gründlichen Check sowie ein Gespräch über die Eignung mit jedem Patienten in einem multidisziplinären Ausschuss, häufig unter Einbeziehung von Palliativpflegefachkräften,



Abbildung 1. Vorgang der Vorbereitung auf die CAR-T-Zell-Therapie.

Tabelle 1. Patienten- und erkrankungsbezogene Überlegungen zur Eignung

Eigenschaften des Patienten	Eigenschaften der Erkrankung
Es muss dem Patienten gut genug gehen, um die Therapie zu erhalten, guter Leistungsstatus ¹	Frühzeitige Identifizierung geeigneter Kandidaten ist ratsam, weil die laufende Chemotherapie zur T-Zell-Depletion führen kann; es werden adäquate Mengen an T-Zellen zur Entnahme und Generierung von CAR-T-Zellen benötigt
Keine Restkomplikationen/Toxizitäten von vorherigen Behandlungen; adäquate Organfunktion und physiologische Reserve, um ausgeprägtes Fieber und Begleitsymptome tolerieren zu können	Erkrankung sollte auf CAR-T-Zell-Behandlung ansprechen und den Kennzeichnungsangaben für das Produkt entsprechen
Keine vorliegende Infektion, nachgewiesen durch negative Tests auf bakterielle und virale Infektionen	Erkrankungs- und Remissionskriterien entsprechen den veröffentlichten Leitlinien für spezifische Indikationen
Kostenübernahme durch Krankenversicherung oder andere finanzielle Vorkehrungen	Ohne Beteiligung des zentralen Nervensystems
Keine wesentliche Autoimmunerkrankung	Keine anderen geeigneten risikoarmen Behandlungsoptionen
Art der vorherigen chemotherapeutischen Behandlung, insbesondere Wirkstoffe, die T-Zellen beeinträchtigen (d. h. Alkylierungsmittel)	Keine vorherige allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation

¹ Ein ECOG-Leistungsstatus >2 wird von EBMT nicht empfohlen, wenngleich in realen Situationen Patienten mit höheren Scores aufgenommen wurden (Yakoub-Agha 2018)

Modul II: Autologer CAR-T-Zell-Therapieprozess

Neurologen und Intensivpersonal. Patienten- und Krankheitseigenschaften spielen eine Rolle bei der Feststellung der Eignung für die Behandlung (Tabelle 1). Die Beurteilung der Krankheitslast zum Zeitpunkt der Untersuchung ist entscheidend; Patienten mit niedriger Krankheitslast erleben eher weniger behandlungsbedingte Toxizitäten und scheinen stärker von der Behandlung zu profitieren (Park 2018). Ebenso ist zu beachten, dass aufgrund der Bearbeitungszeit von der Leukapherese bis zur Rückgabe der bearbeiteten Zellen am klinischen Standort per Infusion an den Patienten von zwei bis vier Wochen oder länger die Aggressivität der Erkrankung beurteilt werden sollte, um das Potenzial für Komplikationen und/oder die Progression der Erkrankung während dieser Wartezeit zu ermitteln. Es sind Screening-Labortests und Bildgebungsuntersuchungen durchzuführen, um die Organfunktion und die Eignung des Patienten zu überprüfen, so wie es für die Beurteilung der Eignung für eine klinische Studie erforderlich ist. Eine absolute Neutrophilenzahl von $> 1,0 \times 10^9/L$ (Nachweis einer ausreichenden Knochenmarksreserve) und eine absolute Lymphozytenzahl von $> 0,2 \times 10^9/L$ (Nachweis, dass sich die Zahl nach der Corticosteroid-Therapie erholt als Surrogatmarker für die Corticosteroid-Auswaschung)

werden empfohlen (Yakoub-Agha 2018). Für den Eingriff und die nachfolgende Versorgung sollte Patienten ein zentraler Venenkatheter gelegt werden [siehe Modul 4 für detaillierte Informationen zur Eignung von Patienten].

Leukapherese

Nach der Feststellung der Eignung und vor der Initiierung der Leukapherese sollten Patienten Informationen erhalten zu:

- dem Vorgang der Leukapherese,
- potenziellen kurz- und langfristigen Nebenwirkungen,
- der Beteiligung von Pflegepersonen,
- relevanten finanziellen Aspekten der CAR-T-Zell-Therapie (Kosten der Behandlung, Kosten in Bezug auf An- und Abreise, Unterkunft und Abwesenheit von zu Hause)
- dem potenziellen Risiko von Herstellungsfehlern, die die Verabreichung der CAR-T-Zell-Therapie verbieten oder verzögern können [weitere Informationen zur Aufklärung von Patienten und Pflegepersonen sind in Modul 4 ausgeführt].

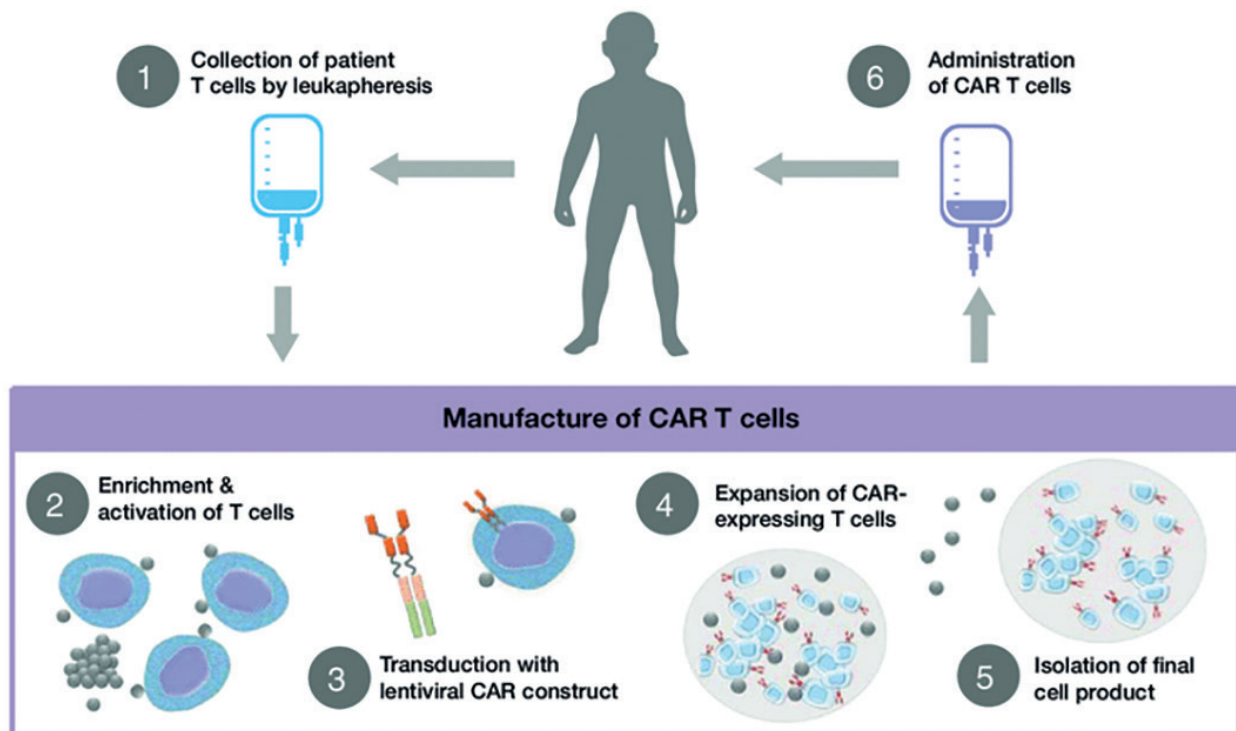


Abbildung 2. CAR-T-Zell-Therapieprozess. Der Therapieprozess beginnt mit der Leukapherese von T-Zellen. Sobald diese isoliert wurden, werden sie zur Herstellung gegeben, um genetisch modifizierte CAR-T-Zellen zu produzieren, die neu programmiert werden, um CD19+-B-Zellen abzutöten. Der virale Vektor (Schritt 3) kann je nachdem, welches CAR-T-Produkt hergestellt wird, variieren. Der letzte Schritt ist die Reinfusion der CAR-T-Zellen. Quelle: Hucks 2019

Leukapherese (auch als Apherese bezeichnet) ist die Entnahme von nicht-mobilisierten, reifen, CD3-positiven T-Lymphozyten aus dem peripheren Blut für die CAR-T-Zell-Produktion (Abbildung 2). Die Entnahme von T-Zellen im Rahmen der Leukapherese dauert zwei bis drei Stunden und umfasst die Blutentnahme aus dem Körper des Patienten, die Separation der Leukozyten und die Rückgabe des verbleibenden Bluts in den Blutkreislauf (Smith 1997). Der zeitliche Ablauf der Leukapherese sollte eng mit dem primären Onkologen, dem Patientenmanager und dem CAR-T-Team koordiniert werden. Niedrige Leukozyten- und Lymphozytenzahlen aufgrund von vorherigen Behandlungen können die Entnahme von T-Zellen zur CAR-T-Herstellung zu einer größeren Herausforderung machen. Das konkrete zu verabreichende CAR-T-Zell-Produkt legt die Anzahl der zu entnehmenden Zellen fest; in der Regel liegt diese zwischen 100 mL und 400 mL. In der Regel bedarf es eines einzelnen Entnahmevorgangs.

Die Kryokonservierung von Proben, die kurz nach der Diagnose einer hämatologischen Krebsart entnommen wurden (sofern durchgeführt) kann zu einer besseren Wirksamkeit führen als Proben, die nach einer vorherigen Behandlung frisch entnommen werden. Manche Zentren entnehmen und kryokonservieren Zellen früher auf dem Behandlungsweg des Patienten mit dem Ziel, die Wirksamkeit der CAR-T-Zell-Therapie zu erhöhen, sollten die Zellen zu einem späteren Zeitpunkt benötigt werden. Kryokonservierte Proben sorgen für mehr Flexibilität im CAR-T-Zell-Therapieprozess.

Was die Behandlung von Mantelzelllymphomen betrifft [siehe Modul 3], werden zirkulierende CD19 exprimierende Tumorzellen in dem während der Leukapherese entnommenen Produkt entfernt. Das wird gemacht, weil Patienten mit Mantelzelllymphom ggf. eine höhere Anzahl an zirkulierenden Tumorzellen und/oder leukämischen Blasten im peripheren Blut sowie relativ weniger T-Zellen in dem Material aufweisen, das für die Herstellung von CAR-T-Zellen verwendet wird. Die Entfernung von Tumorzellen reduziert das Risiko der Aktivierung, Expansion und Erschöpfung von Anti-CD19-CAR-T-Zellen während des Ex-vivo-Herstellungsprozesses (Mian 2021).

Wenngleich die Leukapherese allgemein als sicheres Verfahren betrachtet wird, gibt es einige bekannten Nebenwirkungen, darunter:

- Erschöpfung
- Übelkeit
- Benommenheit
- Kältegefühl
- Kribbeln in den Fingern und um den Mund herum

Schwere Komplikationen wie eine gestörte Herzfrequenz und Krampfanfälle können während der Leukapherese auftreten, sind aber äußerst selten (Maus 2016).

Brücken- und Lymphodepletionstherapie

Brückentherapie

Die Progression der Erkrankung ist sehr wahrscheinlich bei Patienten mit aggressiven zugrundeliegenden Erkrankungen wie rezidivierendes/refraktäres diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL) oder rezidivierende/refraktäre akute B-Zell-lymphoblastische Leukämie (ALL). Das Risiko der Progression der Erkrankung während der CAR-T-Herstellung, die zwei bis vier Wochen dauern kann, ist bei diesen Patienten sehr hoch. Die Initiierung einer konventionellen Chemoimmuntherapie, zielgerichteten Therapie oder Strahlentherapie kann eine Brücke schlagen, um die Erkrankung zwischen der Apherese und der Verabreichung der CAR-T-Zell-Therapie unter Kontrolle zu halten. Patienten mit geringerer Krankheitslast oder langsamerer Erkrankungskinetik, die während der Herstellung der CAR-T-Produkte eng überwacht werden, benötigen nicht zwangsläufig eine Brückentherapie (Jain 2019). Bisher sind die optimale Auswahl und das optimale Timing von Brückentherapien noch unbekannt; häufig werden sie durch Faktoren wie Komorbiditäten und refraktäre Erkrankungen eingeschränkt. Eine Brückentherapie sollte keine wesentlichen Komplikationen wie Infektionen, Blutungen oder Organfunktionsstörungen verursachen, die die geplante Lymphodepletionstherapie und die CAR-T-Zell-Infusion stören könnten (Yakoub-Agha 2018).

Die Brückentherapie sollte erst nach Abschluss der Leukapherese gestartet werden, um die Qualität der gewonnenen CAR-T-Zellen nicht zu beeinträchtigen. Falls der Patient die Brückentherapie im überweisenden Zentrum erhält, bedarf es klarer Kommunikationslinien zwischen dem behandelnden und dem überweisenden Zentrum, um Komplikationen zu verwalten. Darüber hinaus sollten Maßnahmen greifen, um Laborwerte regelmäßig zu überwachen und Komplikationen frühzeitig zu erkennen.

Lymphodepletionstherapie

Ziel der Lymphodepletionstherapie vor der Infusion der CAR-T-Zellen ist die Verringerung von T-, B- und natürliche Killerzellen, um die CAR-T-Zell-Proliferation in vivo zu erweitern und zu verbessern und potenziell die T-Zell-vermittelte CAR-T-Zell-Abstoßung des Wirts zu begrenzen (Gust 2020). Behandlungsschemata können je nach Erkrankungsindikation und Herstellerempfehlungen variieren, umfassen in der Regel aber Fludarabin und Cyclophosphamid, verabreicht über drei Tage hinweg (Beaupierre 2019; Turtle 2016; Kochenderfer 2017).

Modul II: Autologer CAR-T-Zell-Therapieprozess

In einer der ersten Studien zur Evaluierung der CAR-T-Zell-Therapie bei Patienten mit rezidivierendem/refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom oder follikulärem Lymphom erhielten Patienten personalisierte Lymphodepletionsschemata, die auf ihrer Ansprechhistorie, dem Blutbild und der Organfunktion basierten (Schuster 2017). Die Lymphodepletion wird generell zwei bis sieben Tage vor der geplanten CAR-T-Zell-Infusion verabreicht. Patienten mit aktiven Infektionen sollten ausgeschlossen werden und Infektionen unter Kontrolle sein, bevor die Lymphodepletion beginnt (Yakoub-Agha 2018). Die CAR-T-Verfügbarkeit muss vor Beginn der Lymphodepletion bestätigt werden (Kymriah 2020; Yescarta 2021).

Nach der Lymphodepletionstherapie kann es erforderlich sein, dass Patienten in einer Entfernung von zwei Stunden (oder weniger) vom CAR-T-Zentrum bleiben, während sie auf die Verabreichung der CAR-T-Zell-Therapie warten. Während dieses Zeitraums kann es zu einer ein bis zwei Wochen andauernden Knochenmarkssuppression

kommen und häufig werden Medikamente zur Infektionsprophylaxe verschrieben. Eine Pflegeperson sollte ständig bei dem Patienten bleiben und sowohl der Patient als auch die Pflegeperson sollten verstehen, welche Symptome auftreten können, welche Maßnahmen sie ergreifen und wen sie wann kontaktieren sollten.

Veränderung von T-Zellen für die CAR-T-Zell-Therapie

Nach der Entnahme wird das Leukaphereseprodukt an eine Einrichtung gesandt, in der die T-Zellen isoliert, aktiviert, mit Hilfe eines CAR-Entschlüsselungsvektors genetisch verändert und vor der Kryokonservierung erweitert werden (Perica 2018). CAR-T-Zellen können entweder aus T-Zellen im eigenen Blut des Patienten (autolog) oder von den T-Zellen eines anderen gesunden Spenders (allogen) gewonnen werden. In der derzeitigen

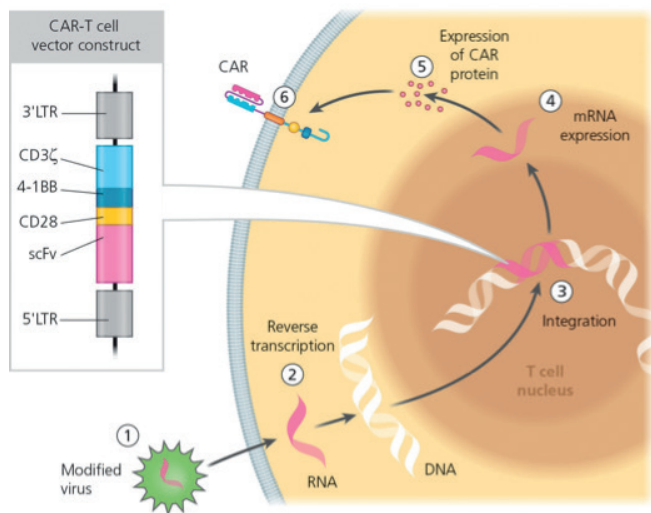


Abbildung 2. Retrovirale Genübertragung. LTR, Long Terminal Repeat; scFv: einkettiges variables Fragment 1) Genverschlüsselte RNA dringt in einem modifizierten Lentivirusvektor in die T-Zelle ein, wo sie 2) in die DNA rückübertragen und 3) in das T-Zell-Genom integriert wird. 4) Die neue DNA wird in die Boten-RNA (mRNA) übertragen, die dann 5) die Synthese eines Funktionsproteins anleitet, die es der 6) T-Zelle ermöglicht, den antigenspezifischen chimären Antigenrezeptor zu exprimieren. Quelle: Leukaemia Care

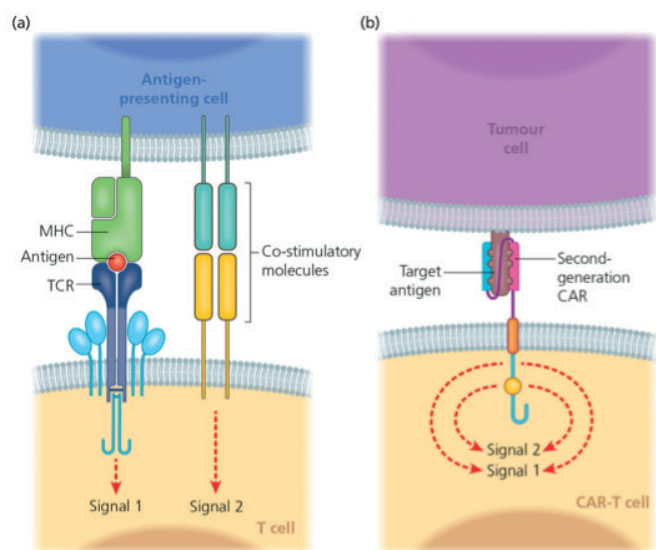


Abbildung 3. Co-Stimulation von T-Zellen. MHC, Haupthistokompatibilitätskomplex; TCR: T-Zell-Rezeptor T-Zellen benötigen ein zweites Signal, damit sie aktiviert werden können. Diese Stimulation (Signal 2) erfolgt über die Interaktion zwischen co-stimulierenden Molekülen, die auf der antigenpräsentierenden Zelle exprimiert werden, und der T-Zelle (a). Infizierte Zellen erhöhen die Menge der co-stimulierenden Moleküle, die sich an co-stimulierende T-Zell-Rezeptoren binden. Krebszellen umgehen die Erkennung, indem sie die Menge an co-stimulierenden Molekülen erhöhen, indem sie die Menge der Moleküle erhöhen, die sich gegenteilig verhalten und als Checkpoints agieren. Durch die Bindung an das TCR-Antigen werden die Signale 1 und 2 abgegeben, so dass eine separate Co-Stimulation (b) nicht länger erforderlich ist, was die Wirksamkeit und Persistenz der CAR-T-Zelle erhöht. Quelle: Leukaemia Care

Praxis kommen primär autologe Zellen zum Einsatz. Während des Aktivierungsvorgangs werden die T-Zellen mit dem viralen Vektor, der den CAR verschlüsselt, inkubiert; nach mehreren Tagen wird der Vektor aus der Kultur ausgewaschen. Der virale Vektor nutzt einen viralen Mechanismus, um sich mit den Zellen des Patienten zu verbinden und führt nach dem Eindringen in die Zellen genetisches Material in Form von RNA ein (**Abbildung 2**). Bei CAR-T verschlüsselt dieses genetische Material den CAR. Die RNA wird in die DNA rückübertragen und integriert sich dauerhaft in das Genom der Zellen des Patienten. Auf diese Weise wird die CAR-Exprimierung erhalten, wenn die Zellen sich teilen und wachsen. Der CAR wird dann in die Zellen des Patienten übertragen und übersetzt und auf der Zelloberfläche exprimiert. Lentivirusvektoren, ein Retrovirustyp, werden für die Genübertragung verwendet, wenngleich es auch andere Methoden gibt, die derzeit untersucht werden, darunter das Sleeping Beauty-Transposonsystem oder die mRNA-Transfektion (Levine 2017).

Die Co-Stimulation von T-Zellen ist erforderlich, damit diese Antigene erkennen können [**siehe Modul 1**]. Um eine nicht erwünschte T-Zell-Aktivierung zu verhindern, wird ein zweites Signal durch die Interaktion zwischen co-stimulierenden Molekülen, die auf der **antigenpräsentierenden Zelle** exprimiert werden, und der T-Zelle abgegeben. Bei den CAR-T-Zellen der zweiten Generation, die derzeit im klinischen Setting zum Einsatz kommen, wird dieses zweite Signal von einem in dem CAR-Konstrukt eingebauten co-stimulierenden Molekül (CD28 oder 4-1BB) abgegeben, das die CAR-T-Zelle so aktiviert, dass die Krebszelle zerstört wird (**Abbildung 3**).

Nach der Verarbeitung wird das Produkt (nun im gefrorenen Zustand) zurück an die Institution gesandt, in der die Infusion stattfinden wird. Hersteller haben ein Programm für die Versandkoordination und Produkterkennung und es empfiehlt sich, dass Fachkräfte des Gesundheitswesens sich mit der Anwendung solcher Programme vertraut machen (Perica 2018).

Grenzen der CAR-T-Zell-Therapie

Verfügbarkeit qualifizierter Zentren

Die CAR-T-Zell-Therapie umfasst mehrere koordinierte kritische Vorgänge, darunter die Patientenauswahl, die Brückenbehandlung, die Leukapherese und das Komplikationsmanagement. Diese Therapie sollte ausschließlich in Einrichtungen verabreicht werden, die über die entsprechende Expertise im Bereich zelluläre Therapien sowie über eine Infrastruktur verfügen, die interdisziplinäre Spezialisten aus Hämatologie, Intensivmedizin und Neurologie sowie Fachpflegekräfte umfasst [**siehe Modul 4 für weitere Details**].

Wirksamkeit der Therapie

Abgesehen von den Kosten ist die CAR-T-Zell-Therapie nicht für jeden Patienten geeignet; wenn sie aber erfolgreich ist, kann eine einzelne Dosis ein **vollständiges Ansprechen** auslösen. Bei einigen Patienten proliferieren die CAR-T-Zellen nicht, was sich negativ auf das **klinische Ansprechen** auswirken kann, oder die Persistenz der CAR-T-Zellen ist vermindert, was je nach Art der Erkrankung auch Auswirkungen auf die **klinische Remission** haben kann (Schultz 2019).

Der Zeitrahmen von drei bis vier Wochen von der Leukapherese bis zur Verabreichung der CAR-T-Zellen stellt bei aggressiven Erkrankungen ein Risiko für eine mögliche Progression dar. Neue Herstellungstechniken, die eine beschleunigte interne Herstellung von CAR-T-Zellen ermöglichen, sind in der Entwicklung und werden in klinischen Studien getestet (Lock 2017).

Herstellungsprobleme

Wenngleich es zahlreiche wissenschaftliche Herausforderungen in Bezug auf die Optimierung der CAR-T-Zell-Therapie gibt, ist die Notwendigkeit der breiteren Bereitstellung dieser Therapien ein ebenso kritischer Punkt. Die Herstellung derzeit im System der ersten Generation auf Eins-zu-Eins-Basis muss automatisiert und im Rahmen von Robotikverfahren durchgeführt werden. Ebenso ist die Skalierung der Produktion von CAR-T-Zell-Therapien von einzelnen Zentren auf die globale Herstellung eine Herausforderung, weil die Integrität und Potenz des Endprodukts eng überwacht werden müssen. Auch wenn es nicht schwierig ist, den Vektor (z. B. Lentivirus) zu produzieren und zu lagern, ist darüber hinaus die Generierung dauerhaft hochwertiger Vektoren für die prognostizierbare genetische Modifizierung von Zellen sicherzustellen, bevor die globale Herstellung der CAR-T-Zell-Therapie möglich wird (Levine 2017).

Es besteht die Möglichkeit, dass die CAR-T-Zell-Produktion und die Infusion nicht erfolgreich umgesetzt werden können, wenn das Produkt die Freigabepflichten nicht besteht. In manchen Fällen kann ein zweiter Herstellungsversuch des CAR-T-Zell-Produkts unternommen werden.

Finanzielle Überlegungen

Aufgrund der Neuartigkeit dieser Krebsbehandlung und der Möglichkeit des Auftretens unerwünschter Ereignisse, die schwerwiegend, wenn auch in den meisten Fällen reversibel sein können, kann es schwierig sein, die gesamten Kosten für die CAR-T-Zell-Therapie vorauszusagen. Listenpreise von ca. 373.000 USD in den USA und 320.000 Euro in Europa machen die CAR-T-Zell-Therapie zu einer der derzeit teuersten Krebsbehandlungen (Heine 2021), die für manche Patienten nicht zugänglich ist. Diese

hohen Kosten hängen mit dem Herstellungsprozess in Facheinrichtungen zusammen. Die Kosten für die Hospitalisierung und intensivmedizinische Betreuung bei Komplikationen wie dem Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) und Neurotoxizität treiben die Ausgaben für diese neue Behandlungen noch erheblich nach oben.

Dieserzeitigen Beschränkungen für Therapieeinrichtungen können weitere Kosten verursachen, weil ggf. der Wohnort verlagert werden muss, um näher am Therapiezentrum zu sein. Das bedeutet, dass Themen im Zusammenhang mit dem Erkrankungsstatus von Patienten, dem zeitlichen Ablauf der Behandlung und der Durchführbarkeit der Therapie besprochen und geplant werden müssen (Taylor 2019). Hersteller können Patienten mit begrenzten finanziellen Mitteln unter Umständen unterstützen.

Zukunftsperspektiven

Die Realisierbarkeit der Herstellung von CAR-T-Zell-Therapien und der Behandlung mit kryokonservierten CAR-T-Zell-Produkten könnten dabei helfen, diese Therapie in naher Zukunft einer breiteren Population zur Verfügung zu stellen. Die Entwicklung von CAR-T-Zell-Therapien mit Immunzellen, die gesunden Spendern entnommen wurden, kann sich begünstigend auf die Kosten der CAR-T-Zell-Therapie auswirken. Aus dieser Idee würden serienmäßig produzierte CAR-T-Zell-Therapien entstehen, die frei verfügbar sind und nicht für jeden Patienten einzeln hergestellt werden müssen.

Die große Herausforderung bei der Entwicklung von serienmäßig produzierten T-Zell-Therapien ist die Vermeidung einer immunologischen Abwehrreaktion und zwar sowohl einer Graft-versus-Host-Reaktion als auch einer Host-versus-Graft-Reaktion (June 2018). Ein weiterer möglicher Vorteil allogener T-Zellen von gesunden Spendern ist die Prävention der Produktkontamination. Die Kontamination eines CAR-T-Zell-Produkts mit bösartigen Zellen ist ein theoretisches Risiko für Patienten mit einem hämatologischen Malignom. Wenngleich dieses Risiko im Rahmen der vorherigen T-Zell-Selektion des Produkts reduziert werden kann, ist es schwierig, bei Patienten mit T-Zell-Malignomen T-Lymphozyten auszuwählen.

Weitere Möglichkeiten, die erforscht werden, um eine breitere Anwendung dieser Behandlung zu ermöglichen, sind Kombinationstechniken mit pluripotenten Stammzellen und synthetischer Biologie zur Generierung von serienmäßig produzierten T-Zellen mit günstigen Eigenschaften, darunter Antigenspezifität, Mangel an Alloreaktivität, Histokompatibilität und erweiterte funktionelle Eigenschaften (Themeli 2015).

Natürliche Killerzellen werden als Alternative zu serienmäßigen Produkten erforscht. Ergebnisse früher klinischer Studien zu B-Zell-Malignomen stehen in Konkurrenz zu den Ergebnissen bei autologen CAR-T-Zellen, wenngleich nur bei einer geringen Patientenanzahl (Chang 2017). Die Verwendung von NK-Zellen hat gegenüber CAR-T-Zellen zahlreiche potenzielle Vorteile. Dadurch dass sie keinen TCR haben, bringen NK-Zellen das Risiko einer Graft-versus-Host-Krankheit (GVHD) nicht mit sich, so dass eine zusätzliche Genbearbeitung, um ein universell einsetzbares Produkt zu erhalten, nicht erforderlich ist. Theoretisch können NK-Zellen die lytische Aktivität gegen die Tumorzellen auf nicht-antigenabhängige Weise bewahren, was sich als hilfreich in Settings erweisen kann, in denen es häufig zu Antigenmodulation kommt. Darüber hinaus gibt es zwischen NK-Zellen und hämatologischen Nicht-B-Zell-Malignomen weniger Antigenüberschneidung, was eine größere Anzahl möglicher Ziele zulassen würde.

Die Kombination aus genetischer Veränderung und synthetischer Biologie eröffnet eine Vielzahl von Möglichkeiten zur Gestaltung von T-Zellen mit erweiterten Funktionen [siehe Modul 1]. Neue Pläne zur Erhöhung der Wirksamkeit (durch Verhinderung der Antigenflucht oder des Antigenverlusts) und der Sicherheit (durch Reduzierung der **On-Target-off-Tumor-Aktivität**) der CAR-Therapie umfassen das kombinatorische Targeting und T-Zellen nach boolescher Logik, die ein oder zwei Antigene erkennen können (d. h. sowohl CD19 als auch CD22) (Sadelaín 2017). Der CD19-Antigenverlust, bei dem B-Zell-Malignome CD19 aufgrund des Epitop-/Antigenverlusts des CD19 über Splicing-/Mutationsmechanismen nicht länger exprimieren (Chavez 2019), ist ein wichtiger Faktor in Bezug auf die Resistenz oder das Rezidiv, wie in der ELIANA-Studie gezeigt wurde (Maude 2018). Die Erhöhung der Sicherheit der CAR-Therapie könnte durch kontrollierbare Suizid-Switches erreicht werden, z. B. induzierbare Caspase und gestutzter epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (June 2018). Zwei weitere derzeit untersuchte Ansätze sind die Anwendung von Nanotechnologie zur Erschaffung von CAR-T-Zellen im Körper und die Anwendung der genverändernden Technologie CRISPR/CAS9 zur präziseren Gestaltung von T-Zellen.

Die Wahrscheinlichkeit von **On-Target-off-Tumor-Toxizität** ist ein großes Hindernis für die erfolgreiche Entwicklung von CAR-T-Zellen für solide Malignome. In dieser Situation ist das Zielantigen für die CAR-T-Zellen im nicht-bösartigen Gewebe wichtiger Organe präsent und die Behandlung mit diesen Wirkstoffen könnte zu schweren und möglicherweise tödlichen Toxizitäten führen [siehe Modul 1].

Literaturverzeichnis

Beaupierre A, Lundberg R, Marrero L, et al. Management across settings: an ambulatory and community perspective for patients undergoing CAR T-cell therapy in multiple care settings. *Clin J Onc Nurs* 2019; 23(Suppl):27-34

Chang ZL, Chen YY. CARs: synthetic immunoreceptors for cancer therapy and beyond. *Trends Mol Med*. 2017; Y23:430–50

Chavez JC, Bachmeier C, Kharfan-Dabaja MA. CAR T-cell therapy for B-cell lymphomas: clinical trial results of available products. *Ther Adv Hematol* 2019; 10:1-20

J, Lundberg R, WC, et al. Cytokines in CAR T cell-associated neurotoxicity. *Front Immunol* 2020; 11:577027. doi: 10.3389/fimmu.2020.577027

Heine R, Thielen FW, Koopmanschap M, et al. Health economic aspects of chimeric antigen receptor T-cell therapies for hematological cancers: present and future. *Hemasphere* 2021; 5:e524

Hucks G, Rheingold SR. The journey to CAR T cell therapy: the pediatric and young adult experience with relapsed or refractory B-ALL. *Blood Cancer J* 2019; <https://doi.org/10.1038/s41408-018-0164-6>

Jain T, Bar M, Kansagra AJ, et al. Use of chimeric antigen receptor T cell therapy in clinical practice for relapsed/refractory aggressive B cell non-Hodgkin lymphoma: an expert panel opinion from the American Society for Transplantation and Cellular Therapy. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019; 25:2305-2321

June CH, Sadelain M. Chimeric antigen receptor therapy. *N Engl J Med* 2018; 379:64-73

Yescarta Package Insert. Kite Pharma. 2021. <https://www.kitepharma.com/science-medicine/cell-therapy-technology>

Kochenderfer JN, Somerville RPT, Lu T, et al. Lymphoma remissions caused by anti-CD19 chimeric antigen receptor T cells are associated with high serum interleukin-15 levels. *J Clin Oncol* 2017; 35:1803-13

Kymriah (tisagenlecleucel) 2021. Zusammenfassung von Produkteigenschaften. Abrufbar auf: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kymriah-epar-product-information_en.pdf. Zugriff im Mai 2021

Levine BL, Miskin J, Wonnacott K, Keir C. Global manufacturing of CAR T cell therapy. *Mol Ther: Methods & Clin Devel* 2017; <http://dx.doi.org/10.1016/j.omtm.2016.12.006>

Lock D, Mockel-Tenbrinck N, Drechsel K, et al. Automated manufacturing of potent CD20-directed chimeric antigen receptor T cells for clinical use. *Hum Gene Ther* 2017; 28:914–925

Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2018; 378:439–48

Maus MV, Levine BL. Chimeric antigen receptor T-cell therapy for the community oncologist. *Oncologist* 2016; 21:608-617

Mian A, Hill BT. Brexucabtagene autoleucel for the treatment of relapsed/refractory mantle cell lymphoma. *Expert Opinion on Biological Therapy* 2021. <https://doi.org/10.1080/14712598.2021.1889510>

Park JH, Riviere I, Gonen M, et al. Long-term follow-up of CD19 CAR therapy in acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2018; 378:449-459

Perica K, Curran KJ, Brentjens RJ, Giralto SSA. Building a CAR garage: preparing for the delivery of commercial CAR T cell products at Memorial Sloan Kettering Cancer Center. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018; 24:1135-1141

Sadelain M, Rivière I, Riddell S. Therapeutic T cell engineering. *Nature* 2017; 545:423–31

Schultz L, Mackall C, Driving CAR T cell translation forward. *Sci. Transl Med* 2019; 11:eaaw2127

Schuster SJ, Svoboda J, Chong EA, et al. Chimeric antigen receptor T cells in refractory B-cell lymphomas. *NEJM* 2017; 377:2545-54

Smith J.W. Apheresis techniques and cellular immunomodulation. *Ther Apher* 1997; 1:203–206

Taylor L, Rodriguez ES, Reese A, Anderson K. Building a Program: Implications for infrastructure, nursing education, and training for CAR T-cell therapy. *Clin J Oncol Nurs* 2019; 23:20-26

Themeli M, Rivière I, Sadelain M. New cell sources for T cell engineering and adoptive immunotherapy. *Cell Stem Cell* 2015; 16:357–66

Turtle CJ, Hanafi L-A, Berger C, et al. Immunotherapy of non-Hodgkin's lymphoma with a defined ratio of CD8+ and CD4+ CD19-specific chimeric antigen receptor-modified T cells. *Sci Transl Med* 2016; DOI: 10.1126/scitranslmed.aaf8621

Yakoub-Agha I, Chabannon C, Bader P, et al. Management of adults and children undergoing chimeric antigen receptor 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* 2018; 105:297-316

Notizen

Quick Facts

- Die ersten beiden CAR-T-Zell-Therapien wurden 2017 zugelassen und die Zulassung für diese Arten von Therapien wird voraussichtlich bestehenbleiben.
- Im Gegensatz zu konventionellen antineoplastischen Behandlungen sind CAR-T-Zellen lebende Organismen, deren Expansion und antineoplastische Aktivität ein dynamischer Prozess ist, der bisher kaum verstanden wird.
- Anders als bei den meisten konventionellen Krebsbehandlungen oder hämatopoetischen Stammzelltransplantationen (HCT) wurde für die Behandlung mit CAR-T-Zell-Therapien bisher keine Altersobergrenze festgesetzt.
- Für alle CAR-T-Zell-Therapien wird eine „Black-Box-Warnung“ wegen verschiedener schwerer und potenziell lebensbedrohlicher Toxizitäten ausgegeben.
- Bisher wurde die CAR-T-Zell-Therapie für die Behandlung von refraktorischer/rezidivierender ALL bei Kindern und Erwachsenen, B-Zell-Lymphomen und multiplen Myelomen bei Patienten zugelassen, die in der Progression waren oder auf die letzten vier Therapielinien nicht angesprochen haben.

Modul III: Die Anwendung der CAR-T-Zell-Immuntherapie zur Behandlung von malignen hämatologischen Erkrankungen

- I. Einleitung
- II. CAR-T-Zellen bei der Behandlung akuter lymphoblastischer Leukämie
 - A. Bisherige Wirksamkeitsergebnisse
 - B. Bisherige Sicherheitsergebnisse
- III. CAR-T-Zellen bei der Behandlung von Lymphomen
 - A. Bisherige Wirksamkeitsergebnisse
 - B. Bisherige Sicherheitsergebnisse
- IV. CAR-T-Zellen bei der Behandlung von multiplen Myelomen
 - A. Bisherige Wirksamkeitsergebnisse
 - B. Bisherige Sicherheitsergebnisse
- V. Resistenzmechanismen gegen CAR-T-Zellen
- VI. Zukunftsperspektiven
- Literaturverzeichnis

Modul III: Die Anwendung der CAR-T-Zell-Immuntherapie zur Behandlung von malignen hämatologischen Erkrankungen

Einleitung

Die CAR-T-Zell-Therapie hat eine Revolution in der Behandlung von Patienten mit rezidivierenden/refraktären hämatologischen B-Zell-Malignomen ausgelöst. Im Gegensatz zu konventionellen antineoplastischen Behandlungen sind CAR-T-Zellen lebende Organismen, deren Expansion und antineoplastische Aktivität ein dynamischer Prozess ist, der bisher kaum verstanden wird.

Mehrere klinische Studien der Phase 2 zu Anti-CD19-CAR-T-Zellen haben günstige Ergebnisse produziert, was zur Zulassung dieser neuen Therapien für die klinische Anwendung geführt hat. Die verbesserte Wirksamkeit und Sicherheit dieser Wirkstoffe wurde nachweislich durch Dosen von weniger als 10^8 Zellen/m², die Abwesenheit von der IL-2-Verabreichung und die Aufnahme von Fludarabin und Cyclophosphamid in die Konditionierungsschemata beeinflusst (Cao 2019). Trotz eines vielversprechenden Behandlungsansprechens bei großen Untergruppen von Patienten mit ansonsten refraktären Erkrankungen mehrten sich mit der zunehmenden Erfahrung mit diesen Wirkstoffen die Belege dafür, dass Remissionen bei einer erheblichen Anzahl von Patienten kurz sind, was auf die schlechte CAR-T-Zell-Persistenz und/oder Krebszellenresistenz zurückzuführen ist, die sich aus dem Antigenverlust oder der Modulation ergibt.

Das vollständige oder anteilige Ansprechen drei Monate nach der CAR-T-Zell-Behandlung könnte auf eine langfristige Ansprechdauer hindeuten, jedoch gehen viele Patienten, die zunächst nur anteilig ansprechen, sogar noch Monate nach der Behandlung in die **vollständige Remission** über (Locke 2018; Schuster 2019a). Bei Patienten, die im Rahmen der JULIET-Studie Tisagenlecleucel erhalten haben, fand der Übergang vom anteiligen zum vollständigen Ansprechen bei 54 % der Patienten statt, bei zwei Patienten sogar 15 bis 17 Monate nach dem ersten Ansprechen (Schuster 2019b).

Während es für hämatopoetische Stammzelltransplantationen (HCT) eine Altersobergrenze gibt, wurde für die Behandlung mit CAR-T-Zell-Therapien bisher keine solche Grenze festgesetzt. Bis heute ist die CAR-T-Zell-Therapie nur für rezidivierende/refraktäre Erkrankungen zugelassen; die potenziellen Vorteile der Behandlung mit CAR-T-Zellen früher im Verlauf der Lymphomerkkrankung werden untersucht.

Für alle CAR-T-Zell-Therapien wird eine „Black-Box-Warnung“ bezüglich des Zytokin-Freisetzungs-syndroms (CRS), neurologischer Toxizitäten, der hämophagozytischer Lymphohistiozytose / des Makrophagenaktivierungssyndroms und verlängerter Zytopenie ausgegeben [siehe Modul 4]. Dies sind die häufigsten unerwünschten Ereignisse im Zusammenhang mit CAR-T-Zellen und die Ereignisse, die in der Regel mit schweren und/oder lebensbedrohlichen Folgen für den Patienten assoziiert werden. Es ist noch zu früh, eine vollständige Liste und den Umfang der längerfristigen Sicherheitsrisiken im Zusammenhang mit dieser Behandlung zu erstellen.

Die US Food and Drug Administration (FDA) hat die ersten beiden CAR-T-Zell-Therapien 2017 zugelassen (Tabelle 1). Diese Zulassungen waren Meilensteine für die Entwicklung eines völlig neuen wissenschaftlichen Paradigmas für die Krebsbehandlung. Bis 2021 haben zwei weitere CAR-T-Therapien die Zulassung erhalten, was darauf hindeutet, dass die Zulassung dieser Arten von Therapien wahrscheinlich fortgesetzt wird. Da diese Therapien noch neu sind und die regulatorische Zulassung relativ schnell erfolgt ist, müssen Hersteller von CAR-Produkten kontinuierlich Informationen vorlegen zu:

- ihrem Sicherheitsprofil,
- der Prävention oder Minimierung von Risiken,
- Plänen für Studien und andere Aktivitäten, die dazu dienen, weitere Erkenntnisse über die Sicherheit und

Tabelle 1. In der EU und den USA zugelassene CAR-T-Zell-Therapien

Zulassungsbehörde	Generikum (Handelsbezeichnung)	Ziel	Indikation
EMA/FDA	Tisagenlecleucel/Tisa-cel (Kymriah®)	Anti-CD-19	B-Zell-ALL, Non-Hodgkin-Lymphom (DLBCL)
EMA/FDA	Axicabtagene ciloleucel/Axi-cel (Yescarta®)	Anti-CD-19	Non-Hodgkin-Lymphom (DLBCL, PMBCL, HGBCL, follikuläres Lymphom)
EMA (bedingte Arzneimittelzulassung)/FDA	Brexucabtagene autoleucel/Brexu-cel (Tecartus®)	Anti-CD-19	Mantelzelllymphom
FDA	Lisocabtagene maraleucel/Liso-cel (Breyanzi®)	Anti-CD-19	Non-Hodgkin-Lymphom (DLBCL)
EMA (bedingte Arzneimittelzulassung)/FDA	Idecabtagen vicleucel/Ide-cel (Abecma®)	Anti-B-Zell-Maturation Antigen (BCMA)	Multiple Myeloma

ALL: akute lymphoblastische Leukämie; DLBCL: diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; EMA: Europäische Arzneimittelagentur; FDA: Food and Drug Administration; HGBCL: hochgradiges B-Zell-Lymphom; PMBCL: primär mediastinales B-Zell-Lymphom

Modul III: Die Anwendung der CAR-T-Zell-Immuntherapie zur Behandlung von malignen hämatologischen Erkrankungen

Wirksamkeit der Behandlungen zu gewinnen,

- der Effektivität der Auswertung von Maßnahmen zur Risikominierung.

In Europa wird dieser Überwachungsvorgang als Risikomanagementplan (RMP) bezeichnet, wie von der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) festgelegt; in den USA sind es die von der FDA etablierten Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS). Die langfristige Patientenverfolgung zur Erkennung und Verwaltung von Spätfolgen der zellulären Therapie wird im FACT-JACIE International Standards Accreditation Manual (FACT-JACIE 2018) empfohlen.

CAR-T-Zellen bei der Behandlung akuter lymphoblastischer Leukämie(ALL)

B-Zell-ALL (akute lymphoblastische Leukämie) ist aggressiv und wird mit schlechten Ergebnissen, darunter ein erwartetes 5-Jahres-Überleben von 20 % bis 40 %, assoziiert. Tisagenlecleucel (Tisa-cel) war das erste von der FDA zugelassene CAR-T und ist für die Behandlung von Patienten im Alter von bis zu 25 Jahren mit einer Vorstufe von B-Zell-ALL vorgesehen, deren Erkrankung refraktär oder im zweiten oder späteren Rezidiv ist (Novartis 2020).

Bisherige Wirksamkeits- und Sicherheitsergebnisse

Für rezidivierende und refraktäre ALL wurden minimale erkrankungsnegative vollständige Ansprechraten von 60 % bis 93 % gemeldet (Tabelle 2). Die ELIANA-Studien in der die Gabe von Tisa-cel bei ALL untersucht

wurde, kam zu dem Schluss, dass diese Therapie zu hohen Remissionsquoten und langfristiger Remission ohne zusätzliche Therapie bei pädiatrischen und jungen erwachsenen Hochrisikopatienten mit rezidivierender oder refraktärer B-Zell-ALL führte (Maude 2018). Jedoch machten die nachteiligen Sicherheitsauswirkungen im Zusammenhang mit Tisa-cel, zumindest in dieser Studie, häufig ein intensivmedizinische Versorgung erforderlich. Diese Ereignisse werden bei den meisten Patienten nach der Intervention mit unterstützenden Maßnahmen und Zytokinblockade abgemildert.

CAR-T-Zellen bei der Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen NHL

Das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom (DLBCL), der häufigste NHL-Typ, wird bei etwa zwei Drittel der Patienten nach der Verabeichung einer auf Rituximab basierten Immunchemotherapie erfolgreich behandelt (Feugier 2005; Pfreundschuh 2006). Die Ergebnisse von Patienten mit rezidivierendem/refraktärem aggressivem B-Zell-NHL sind schlecht. Ebenso ist zwar die Prognose bei folliculären Lymphomen nach einer Frontlinien-Therapie mit Rituximab exzellent, jedoch tritt bei 20 % der Patienten innerhalb von zwei Jahren nach der ersten Immunchemotherapie ein Rezidiv auf (Schuster 2017). Die Prognose bei frühzeitigem Rezidiv ist schlecht; das 5-Jahres-Gesamtüberleben liegt bei den derzeitig verfügbaren Therapien lediglich bei 50 % (Tan 2013; Casulo 2015) und es gibt nur wenige effektive Behandlungsoptionen für refraktäre/rezidivierende Erkrankungen. Der Mangel an validierten und wirksamen Behandlungen für rezidivierende/refraktäre Lymphome führt dazu, dass neue therapeutische Ansätze gebraucht werden, um eine langfristige Remission der Erkrankung zu erreichen. Die

Tabelle 2. Wirksamkeitsergebnisse klinischer Studien zur CAR-T-Zell-Therapie (Tisa-cel) bei akuter lymphoblastischer Leukämie (ALL)

Klinische Studie	Alter der Teilnehmer (Jahre)	Ansprechrates	Überleben
Maude 2014 (Pilotstudie)	5 – 22 (N = 25) 26 – 60 (N = 5)	90 % CR nach 1 Monat	78 % OS und 67 % EFS nach 6 Monaten
Lee 2015	5 – 27 (20 ALL-Patienten)	70 % CR bei ALL 60 % MRD-negatives CR	51,6 % OS nach 10 Monaten
Turtle 2016	20 – 73 (N = 32)	100 % morphologische Remission 93 % MRD-negative Remission	---
ELIANA Maude2018 ¹	3 – 23 (N = 75)	81 % Gesamtremission, 60 % CR nach 3 Monaten; 81 % MRD-negative Remission	73 % EFS und 90% OS nach 6 Monaten; 50 % EFS und 76 % OS nach 12 Monaten
Park 2018	23 – 74 (N = 53)	83 % CR 67 % MRD-negative Remission	6,1 Monate EFS 12,9 Monate mittleres OS

ALL: akute lymphoblastische Leukämie; CR: vollständiges Ansprechen (complete response); EFS: ereignisfreies Überleben (event free survival); MRD: minimale Resterkrankung (minimal residual disease); OS: Gesamtüberleben (overall survival); ¹ Global zentrale Phase-2-Studie

Modul III: Die Anwendung der CAR-T-Zell-Immuntherapie zur Behandlung von malignen hämatologischen Erkrankungen

Tabelle 3. Sicherheitsergebnisse klinischer Studien zur CAR-T-Zell-Therapie (Tisa-cel) bei akuter lymphoblastischer Leukämie (ALL)

Klinische Studie	Unerwünschtes Ereignis
Maude 2014	100 % CRS, 27 % schwer; 43 % Neurotoxizität
ELIANA Maude 2018 ¹ N = 75	77 % CRS, 46 % $\geq$ Grad 3; 40 % neurologische Ereignisse, 13 % Grad 3; 40 % Pyrexie; 39 % Appetitmangel; 36 % febrile Neutropenie
ELIANA (Studie-Update) Grupp 2018	77 % CRS Grad $\geq$ 3; 62 % Neutropenie; 20 % Hypoxie; 20 % Hypotonie; 13 % Neurotoxizität Grad 3
Park 2018 N = 53	85 % CRS, 26 % Grad $\geq$ 3 36 % neurologische Ereignisse, 6 % $\geq$ Grad 3
CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom (cytokine release syndrome); ¹ Global zentrale Phase-2-Studie	

FDA hat kürzlich Lisocabtagen maraleucel (Liso-cel) für die Behandlung des rezidivierenden/refraktären DLBCL zugelassen.

Brexucabtagen autoleucel (bRexu-cel) hat jüngst die regulatorische Zulassung der FDA für die Behandlung des rezidivierenden/refraktären Mantelzelllymphoms erhalten (MCL). Das MCL ist ein seltenes und aggressives Lymphom. Keine der bisherigen Therapien bringt eine Heilung und nahezu alle Patienten gehen letztlich in das Rezidiv oder werden resistent gegen Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitoren (Btk-Inhibitoren), die in der Regel bei der Behandlung von rezidivierenden/refraktären Erkrankungen zum Einsatz kommen (Mian 2021). Brexu-cel unterscheidet sich dahingehend von seinem Vorgänger (Axi-cel), dass es eine zusätzliche T-Zell-Anreicherungsphase während der Herstellung durchläuft, die dazu dient, zirkulierende Tumorzellen aus dem Leukapheresematerial zu entfernen [siehe Modul 2].

Bisherige Wirksamkeitsergebnisse

CAR-T-Zellen, die auf das CD19-Antigen auf der Oberfläche von B-Zellen beim B-Zell-NHL ausgerichtet sind, sind in der klinischen Entwicklung am weitesten. Die ersten Wirksamkeitsergebnisse aus der ZUMA-1-Studien, bei der Axi-cel bei DLBCL-Patienten, deren Erkrankung auf die Chemotherapie nicht ansprach oder nach einer Auto-HCT erneut auftrat, untersucht wurde, zeigten günstige Wirksamkeitsergebnisse nach einer einzelnen Axi-cel-Dosis (Neelapu 2017) (Tabelle 4). Diese günstigen Wirksamkeitsergebnisse hielten 24 Monate lang an, wie in der ZUMA-1-Studie berichtet, die der FDA zur regulatorischen Zulassung vorgelegt wurde (Locke 2018). Ein großer Teil der Patienten in dieser Studie erreichte ein anhaltendes Ansprechen über mehr als 2 Jahre hinweg und brauchte keine weitere Konsolidierungstherapie. Das geschätzte 24-Monats-Überleben von 50,5 % stellt eine wesentliche Verbesserung der klinischen Ergebnisse für diese Patienten dar.

Tisa-cel ist für die Behandlung von erwachsenen Patienten zugelassen mit: rezidivierendem/refraktärem großem B-Zell-ALL, refraktär oder in zweitem oder späteren Rezidiv und rezidivierendem/refraktärem großem B-Zell-Lymphom nach zwei oder mehr systemischen Therapielinien, einschließlich diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL), nicht anderweitig spezifiziert, hochgradiges B-Zell-Lymphom und DLBCL, entstehend aus einem follikulären Lymphom (Novartis 2020). Tisa-cel bot eine **Gesamtansprechrate** (ORR) im Mittel von 14 Monaten bei 52 % und ein zwölfmonatiges rezidivfreies Überleben bei 79 % der Patienten mit rezidivierendem/refraktärem DLBCL in der JULIET-Studie (Schuster 2019a) (Tabelle 4).

In der TRANSCEND NHL-Studie mit Lisocabtagen maraleucel (Liso-cel) in einer dritten auf CD19 ausgerichteten CAR-T-Therapie zeigte sich bei 73 % ein Gesamtansprechen und bei 53 % ein vollständiges Ansprechen (Abramson 2020) (Tabelle 4). Diese neuste CAR-T-Therapie wurde von der FDA im Februar 2021 zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidivierendem/refraktärem großzelligem B-Zell-Lymphom (einschließlich DLBCL, nicht anderweitig spezifiziert, hochgradigem B-Zell-Lymphom und follikulärem Lymphom Grad 3B) nach zwei oder mehr systemischen Therapielinien zugelassen. Im Vergleich zur JULIET- und ZUMA-1-Studie wurde in die TRANSCEND NHL-Studie eine breite Gruppe von Patienten mit rezidivierenden/refraktären großzelligen B-Zell-Lymphomen mit diversen histologischen Eigenschaften und Patienten mit niedriger Kreatinin-Clearance oder schwacher Herzfunktion und Hochrisikoeigenschaften wie der Beteiligung des zentralen Nervensystems (ZNS) aufgenommen. Patienten im Alter von $\geq$ 65 Jahren konnten ebenfalls teilnehmen (mittleres Alter 63, 42 % der Patienten waren $\geq$ 65 Jahre alt) (Abramson 2020).

Sicherheit

Das Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) und neurologische Toxizitäten treten nach der CAR-T-Therapie auf. Ein

Modul III: Die Anwendung der CAR-T-Zell-Immuntherapie zur Behandlung von malignen hämatologischen Erkrankungen

präziser und endgültiger Vergleich der Sicherheitsdaten ist schwierig, weil zur Messung der Schwere von Nebenwirkungen verschiedene Werkzeuge zum Einsatz kommen (Tabelle 5).

Klinische Studienergebnisse in der realen Welt

Seit Abschluss der Registrierung bahnbrechender Studien zu CAR-T-Zell-Therapien wurden Ergebnisse von Studien in der realen Welt oder nach der Zulassung veröffentlicht, die entweder Pool- oder Registrierungsdaten von Ergebnissen für Patienten, die CAR-T außerhalb einer regulierten klinischen Studie erhielten, umfassen. Die retrospektive Studie von Nastoupil et al (2020) berichtet über Ergebnisse der Therapie mit Axi-cel bei aggressivem B-Zell-Lymphom. Diese Analyse umfasste Patienten, die aufgrund von erkrankungs- und patientenbezogenen Faktoren für die Teilnahme an einer klinischen Studie nicht in Frage kamen. Die Sicherheits- und Wirksamkeitsergebnisse waren jedoch mit denen vergleichbar, die für die strenger kontrollierte ZUMA-1-Studie gemeldet wurden, mit Ausnahme der Patienten, die einen schlechten Leistungsstatus gemäß Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) und einen erhöhten Laktatdehydrogenase-Spiegel hatten. Ebenso belegt eine

Analyse der Registrierungsdaten von DLBCL-Patienten, die mit Tisa-cel behandelt wurden, die Wirksamkeit und Sicherheit im realen Setting ähnlich den Daten aus der JULIET-Studie (Jagowski 2019). In dieser Analyse bot die Verabreichung von Produkten mit niedriger Zellfunktion Wirksamkeits- und Sicherheitsergebnisse, die denen von Produkten entsprachen, die die Funktionsspezifikationen erfüllen.

CAR-T-Zellen bei der Behandlung von multiplen Myelomen

Im März 2021 erteilte die FDA die Zulassung für Idecabtagen vicleucel (Ide-cel) zur Behandlung von multiplen Myeloma bei Patienten, deren Erkrankung fortgeschritten ist oder auf mindestens vier vorherige Therapielinien nicht angesprochen hat. Ide-cel ist der erste Wirkstoff seiner Klasse, der auf das B-Zell-Maturationsantigen (BCMA) ausgerichtet ist. Das BCMA wurde als Target für die Behandlung multipler Myeloma ausgewählt, weil es prädominant in B-Zelllinien exprimiert wird und eine entscheidende Rolle bei der B-Zell-Reife und nachfolgenden Differenzierung in Plasmazellen spielt bei relativ hoher Expressierung auf bösartigen

Tabelle 4. Wirksamkeitsergebnisse klinischer Studien zur CAR-T-Zell-Therapie bei rezidivierendem oder refraktärem B-Zell-Lymphom

Klinische Studie	Alter der Teilnehmer (Jahre)	Therapie	Ansprechrate	Überleben
ZUMA-1 (Neelapu 2017)	23 – 76 (N = 101)	Axi-cel	72 % ORR, 54 % CR, 40 % CR nach 15,4 Monaten (median)	52 % OS nach 18 Monaten
ZUMA-1 ¹ (Locke 2018)	23 – 76 (N = 101)	Axi-cel	58 % CR nach 27 Monaten; 83 % OR; Ansprechdauer 11 Monate (median)	PFS 5,9 Monate (median)
ZUMA-5 (Jacobson 2020)	34 – 79 (N = 146)	Axi-cel	76 % (indolentes NHL), 80 % (follikuläres Lymphom), 60 % (MZL) CR bei 17,5 Monaten (median)	93 % OS und 74 % PFS bei 12 Monaten (geschätzt)
JULIET ¹ (Schuster 2019a)	22 – 76 (N = 93)	Tisa-cel	40 % CR, 52 % ORR, 12 % PR bei 14 Monaten	49 % Überleben bei 12 Monaten (alle Patienten, geschätzt), 90 % (Patienten mit CR); 2,9 Monate PFS; 11,7 Monate OS
JULIET 19 month F/U (Schuster 2019b)	22 – 76	Tisa-cel	64 % rezidivfreie Wahrscheinlichkeit bei 12 oder 18 Monaten, 54 % ORR bei 19 Monaten (median)	11 Monate (median) OS; 48 % Wahrscheinlichkeit des OS bei 12 Monaten, 43 % bei 18 Monaten
TRANSCEND ¹ (Abramson 2020)	18 – 86 (N=256)	Liso-cel	73 % ORR; 53 % CR; 20 % PR 11 % progressive Erkrankung	51,4 % PFS bei 6 Monaten; 44,1% PFS bei 12 Monaten; 74,7% OS bei 6 Monaten; 57,9 % OS bei 12 Monaten
ZUMA-2 ¹ (Wang 2020)	38 – 79 (N = 60)	Brexu-cel	93 % ORR; 67 % CR; 57 % in Remission bei 12,3 Monaten (median)	61 % PFS und 83 % OS nach 12 Monaten

CR: vollständiges Ansprechen (complete response); F/U: Verfolgung(follow-up); PFS: progressionsfreies Überleben (progression-free survival); PR: anteiliges Ansprechen (partial response); ORR: objektive Ansprechrate (objective response rate); OS: Gesamtüberleben (overall survival)

¹Landmark paper

Modul III: Die Anwendung der CAR-T-Zell-Immuntherapie zur Behandlung von malignen hämatologischen Erkrankungen

Tabelle 5. Sicherheitsergebnisse von klinischen Studien zur CAR-T-Zell-Therapie bei rezidivierendem oder refraktärem großzelligem B-Zell-Lymphom		
Klinische Studie	Therapie	Unerwünschtes Ereignis
ZUMA-1 (Neelapu 2017)	Axi-cel	93 % CRS, 13 % Grad ≥ 3 65 % neurologische Ereignisse, 28 % Grad ≥ 3 78 % Neutropenie Grad ≥ 3
ZUMA-1 Zwei Jahre F/U ¹ (Locke 2018)	Axi-cel	48 % schweres unerwünschtes Ereignis Grad ≥ 3 11 % CRS Grad ≥ 3 32 % neurologische Ereignisse Grad ≥ 3 39 % Neutropenie Grad ≥ 3
ZUMA-5 (Jacobson 2020)	Axi-cel	7 %, 6 %, 9 % CRS Grad ≥ 3 bei NHL, follikulär, MZL 19 %, 15 %, 41 % neurologische Ereignisse Grad ≥ 3 bei NHL, follikulär, MZL 86 %, 85 %, 95 % unerwünschtes Ereignis Grad ≥ 3 bei bei NHL, follikulär, MZL 33 % Neutropenie (alle Patienten)
JULIET ¹ (Schuster 2019b)	Tisa-cel	58 % CRS, 22 % CRS Grad ≥ 3 21 % neurologisches Ereignis, 12 % neurologische Ereignisse Grad ≥ 3 32 % Zytopenie > 28 Tage
TRANSCEND (Abramson 2020)	Liso-cel	42 % CRS, 2 % Grad ≥ 3 30 % Neurotoxizität, 10 % Grad ≥ 3 60 % Neutropenie Grad ≥ 3
ZUMA-2 ¹ (Wang 2020)	Brexu-cel	68 % schweres unerwünschtes Ereignis 91 % CRS, 15 % CRS Grad ≥ 3 63 % neurologisches Ereignis, 31 % neurologisches Ereignis Grad ≥ 3 94 % Zytopenie Grad ≥ 3 32 % Infektion Grad ≥ 3
CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom (cytokine release syndrome); MZL: Marginalzonenlymphom; NHL: Non-Hodgkin-Lymphom		

Plasmazellen. Die Phase-2-Pivotalstudie KarMMA (Munshi 2021), bei der Patienten mit rezidivierendem/refraktärem Myelom untersucht wurden, die mindestens drei vorherige Behandlungen erhalten hatten, war die Grundlage für die Zulassung (Tabelle 6). Die Zulassung stellt eine neue, personalisierte Behandlungsoption für diese Population dar. Nahezu alle Patienten in dieser stark vorbehandelten Population erlebten unerwünschte Ereignisse: verlängerte Zytopenie und Infektionen waren höher als in vergleichbaren Studien (Tabelle 7).

Von Herstellern empfohlene CAR-T-Zell-Dosierungen

Das einzigartige Verfahren zur Modifizierung von T-Zellen mit CAR führt dazu, dass jedes Produkt seine eigene, vom Hersteller vorgegebene Dosierungsempfehlung hat (Tabelle 8).

Tabelle 6. Wirksamkeitsergebnisse von klinischen Studien zur CAR-T-Zell-Therapie bei rezidivierenden oder refraktären multiplen Myeloma				
Klinische Studie	Alter der Teilnehmer (Jahre)	Therapie	Ansprechrate	Überleben
KarMMA ¹ (Munshi 2021)	33 – 78 (N = 128)	Ide-cel	73% ORR 33% CR 26% MRD	8,8 Monate (median) PFS
CR: vollständiges Ansprechen (complete response); MRD: minimale Resterkrankung (minimal residual disease); ORR: objektive Ansprechrate (objective response rate); OS: Gesamtüberleben (overall survival); PFS: progressionsfreies Überleben (progression-free survival); PR: anteiliges Ansprechen (partial response) ¹ Landmark paper				

Modul III: Die Anwendung der CAR-T-Zell-Immuntherapie zur Behandlung von malignen hämatologischen Erkrankungen

Tabelle 7. Sicherheitsergebnisse von klinischen Studien zur CAR-T-Zell-Therapie bei rezidivierenden oder refraktären multiplen Myeloma

Klinische Studie	Therapie	Unerwünschtes Ereignis
KarMMa (Munshi 2021)	Ide-cel	84 % CRS; 5 % Grad ≥ 3 18 % neurologische unerwünschten Ereignisse, 3 % Grad 3 97 % Zytopenie; 41 % verlängerte Neutropenie Grad ≥ 3
CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom (cytokine release syndrome)		

Tabelle 8. Von Herstellern empfohlene Dosierungen für zugelassene CAR-T-Zell-Therapien

Tisagenlecleucel (Kymriah): Pädiatrische Patienten/junge Erwachsene mit rezidivierendem/refraktärem B-Zell-ALL	
Patienten ≤ 50 kg	0.2 to 5×10^6 CAR-positive lebensfähige T-Zellen/kg Körpergewicht
Patienten > 50 kg	0.1 to 2.5×10^8 CAR-positive lebensfähige T-Zellen (nicht gewichtsbasiert)
Tisagenlecleucel (Kymriah): Erwachsene mit rezidivierendem/ refraktärem DLBCL	
	0.6 to 6×10^8 CAR-positive lebensfähige T-Zellen (nicht gewichtsbasiert)
Axicabtagen ciloleucel (Yescarta): Erwachsene mit rezidivierendem/refraktärem DLBCL und primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL)	
	2×10^6 /kg Körpergewicht (Bereich: $1 \times 10^6 - 2 \times 10^6$ Zellen/kg, maximal 10^8 Anti-CD19-CAR-T-Zellen)
Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi): Erwachsene mit rezidivierendem oder refraktärem großzelligem B-Zell-Lymphom	
	$50-110 \times 10^6$ CAR-positive lebensfähige T-Zellen
Brexucabtagen autoleucel (Tecartus): Erwachsene mit rezidivierendem/refraktärem Mantelzelllymphom	
	2×10^6 CAR-positive lebensfähige T-Zellen/kg Körpergewicht, mit maximal zulässiger Dosis von 2×10^8 CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen
Idecabtagen vicleucel (Abecma): Erwachsene mit rezidivierenden/refraktären multiplen Myeloma	
	300 to 460×10^6 CAR-positive T-Zellen
DLBCL: diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (diffuse large B-cell lymphoma); PMBCL: primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (primary mediastinal large B-cell lymphoma)	
Quellen: Abecma (Idecabtagen vicleucel) 2021; Breyanzi (Lisocabtagen maraleucel) 2021; Kymriah (Tisagenlecleucel) 2021; Tecartus (Brexucabtagen autoleucel) 2021; Yescarta (Axicabtagen ciloleucel) 2020	

Zukunftsperspektiven

Der klinische Erfolg von CAR-T-Zellen bei B-Zell-Malignomen hat zur Zulassung durch die Regulierungsbehörden und zu weiteren Entwicklungsarbeiten geführt. Die hohen Ansprechraten sind bisher einmalig, insbesondere wenn man berücksichtigt, dass die meisten Patienten, die mit diesen Wirkstoffen behandelt wurden, auf alle vorherigen Therapien nicht angesprochen haben (Weber 2020). Die behandlungsbedingte Mortalität in größeren multizentrischen Studien liegt derzeit bei unter 5 %, was sich nicht von anderen standardmäßigen Behandlungsschemata für diese refraktären Erkrankungen unterscheidet (Locke 2018). Der klinische Einsatz von CAR-T-Zellen steckt noch in den Anfängen und es ist bisher unklar, ob diese Therapie eine definitive Behandlung darstellt oder ob es zur Heilung der Erkrankungen weiterer immunologisch basierter Konsolidierung wie z.

B. allogener Stammzelltransplantation bedarf (Yakoub-Agha 2019). Dieses Problem lässt sich nur durch die längere Nachverfolgung von Patienten lösen.

Im Gegensatz zu ihrem Erfolg bei refraktären/rezidivierenden hämatologischen Malignomen wurden bisher keine überzeugenden Beweise für die Wirksamkeit dieser Therapien bei Patienten mit soliden Tumoren vorgelegt. Die zukünftige Forschung wird sich wahrscheinlich auf ein therapeutisches Fenster für CAR-T-Zell-Targeting von Zelloberflächenmolekülen konzentrieren, die bei soliden Tumoren überexprimiert werden (Weber 2020). Neben der Erforschung weiterer Anwendungsmöglichkeiten von CAR-T-Zell-Therapien bei Krebserkrankungen laufen auch Arbeiten zur Prüfung des Einsatzes von CAR-T-Zellen unter anderem bei HIV und Autoimmunerkrankungen.

Modul III: Die Anwendung der CAR-T-Zell-Immuntherapie zur Behandlung von malignen hämatologischen Erkrankungen

Literaturverzeichnis

Abecma (Idecabtagen vicleucel) 2021 Packungsbeilage. Abrufbar auf: <https://www.fda.gov/media/147055/download>. Zugriff im Mai 2021

Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, et al. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. *Lancet* 2020; 396(10254):839–852

Breyanzi (lisocabtagen maraleucel) 2021 Packungsbeilage. Abrufbar auf: <https://www.fda.gov/media/145711/download>. Zugriff im Mai 2021

Cao, G, Lei, L, Zhu, X. Efficiency and safety of autologous chimeric antigen receptor T-cells therapy used for patients with lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98:e17506

Casulo C, Byrtek M, Dawson KL, et al. Early relapse of follicular lymphoma after rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone defines patients at high risk for death: an analysis from the National Lympho Care Study. *J Clin Oncol* 2015; 33:2516–22

Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, et al. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol* 2005; 23:4117–26

Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy (FACT) und Joint Accreditation Committee of ISCT/EBMT (JACIE). International Standards for Hematopoietic Cellular Therapy Product Collection, Processing and Administration Accreditation Manual. Version 7.0, 2018

Grupp SA, Maude SL, Rives S, et al. Updated analysis of the efficacy and safety of tisagenlecleucel in pediatric and young adult patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. Präsentation: 60th American Society of Hematology Annual Meeting; 1. bis 4. Dezember 2018; San Diego, CA

Jacobson C, Chavez JC, Sehgal AR, et al. Primary analysis of ZUMA-5: a phase 2 study of axicabtagene ciloleucel in patients with relapsed/refractory indolent non-Hodgkin lymphoma. 62nd ASH Annual Meeting and Exposition. 2020. Abrufbar auf: https://ash.confex.com/ash/2020/webprogram/Paper136834.html?utm_source=miragenews&utm_medium=miragenews&utm_campaign=news. Zugriff im Mai 2021

Jagowski S, Hu Z-H, Xhang Y, et al. Tisagenlecleucel chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy for adults with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): real world experience from the Center for International Blood & Marrow Transplant Research (CIBMTR) Cellular Therapy (CT) Registry. *Blood* 2019; 134 (Suppl 1):766

Kymriah (tisagenlecleucel) 2021. Zusammenfassung von Produkteigenschaften. Abrufbar auf: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kymriah-epar-product-information_en.pdf. Zugriff im Mai 2021

Lee DW, Kochenderfer JN, Stetler-Stevenson M, Cui YK, Delbrook C, Feldman SA, et al. T cells expressing CD19 chimeric antigen receptors for acute lymphoblastic leukemia in children and young adults: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet*. 2015; 385:517–28

Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, et al. Long-term safety and efficacy of axicabtagene ciloleucel (anti-CD19 CAR T) in refractory large B-cell lymphoma: a multicenter, single arm, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol* 2018; 2045:31–42

Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2018; 378:439–48

Maude SL, Frey N, Shaw PA, et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *N Engl J Med* 2014; 371:1507–17

Mian A, Hill BT. Brexucabtagene autoleucel for the treatment of relapsed/refractory mantle cell lymphoma. Expert Opinion on Biological Therapy 2021. <https://doi.org/10.1080/14712598.2021.1889510>

Munshi NC, Anderson LD, Shah N, et al. Idecabtagene vicleucel in relapsed and refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2021; 384:705–716

Nastoupil L, Jain MD, Feng L, et al. Standard-of-care axicabtagene ciloleucel for relapsed or refractory large B-cell lymphoma: results from the US Lymphoma CAR T Consortium. *J Clin Oncol* 2020; 38: <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02104>

Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, et al. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2017; 377:2531–2544

Novartis Pharmaceuticals. 2020. Abrufbar auf: <https://www.hcp.novartis.com/products/kymriah/>. Zugriff im Mai 2021

Park JH, Rivière I, Gonen M, Wang X, Sénéchal B, Curran KJ, et al. Long-term follow-up of CD19 CAR therapy in acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2018; 378:449–59

Pfreundschuh M, Trümper L, Osterborg A, et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MINT) Group. *Lancet Oncol* 2006; 7:379–91

Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2019a; 380:45–56

Modul III: Die Anwendung der CAR-T-Zell-Immuntherapie zur Behandlung von malignen hämatologischen Erkrankungen

Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS et al. Long-term follow-up of tisagenlecleucel in adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: updated analysis of Juliet study. *Biol Blood Marrow Transpl* 2019b; 25:S20–S21

Shah NN, Fry TJ. Mechanisms of resistance to CAR T cell therapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2019; 16:372-385

Tan D, Horning SJ, Hoppe RT, et al. Improvements in observed and relative survival in follicular grade 1-2 lymphoma during 4 decades: the Stanford University experience. *Blood* 2013; 122: 981-7

Tecartus (brexucabtagen autoleucel) 2021 Packungsbeilage. Abrufbar auf: <https://www.gilead.com/-/media/files/pdfs/medicines/oncology/tecartus/tecartus-pi.pdf>. Zugriff im Mai 2021

Turtle CJ, Hanafi L-A, Berger C, et al. CD19 CAR-T cells of defined CD4+:CD8+ composition in adult B cell ALL patients. *J Clin Investig* 2016; 126:2123–38

Wang M, Munoz J, Goy A, et al. KTE-X19 CAR T-cell therapy in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *NEJM* 2020; 382:1331-42

Weber EW, Maus MV, Mackall CL. The emerging landscape of immune cell therapies. *Cell* 2020; 181:46-62

Yakoub-Agha I, Chabannon C, Bader P, et al. Management of adults and children undergoing chimeric antigen receptor 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* 2019; doi:10.3324/haematol.2019.229781

Yescarta (axicabtagen ciloleucel) 2020. Zusammenfassung von Produkteigenschaften. Abrufbar auf https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yescarta-epar-product-information_en.pdf. Zugriff im Mai 2021

Quick Facts

- Wegen des anspruchsvollen Vorgangs der CAR-T-Verabreichung und des mit diesen Produkten zusammenhängenden erheblichen Toxizitätsprofils wird eine gründliche Vorgehensweise in Bezug auf das Patienteneinverständnis empfohlen.
- Die Aufklärung von Patienten und Pflegepersonen, einschließlich mündlicher und schriftlicher Informationen zu Nebenwirkungen und Toxizitäten, ist entscheidend für die sofortige Erkennung und Meldung von Symptomen sowie für das erfolgreiche Patientenmanagement.
- Die CAR-T-Zell-Therapie ist ein vielversprechender Ansatz für die Behandlung von refraktären B-Zell-Malignomen, wird aber mit einzigartigen akuten Toxizitäten assoziiert, die einer besonderen Überwachung und eines besonderen Managements bedürfen.
- CRS (Zytokin-Freisetzungssyndrom) und Neurotoxizitäten treten nach der CAR-T-Zell-Therapie häufig auf, in den meisten Fällen jedoch temporär.
- Intensive Überwachung, genaues Grading und sofortiges Reagieren auf schwere Fälle können die Mortalität im Zusammenhang mit diesen Toxizitäten reduzieren.

Modul IV: Verabreichung der CAR-T-Zell-Therapie

- I. Institutionelle Qualifikation
- II. Patientenvorbereitung
- III. Verabreichungsvorgang
 - A. Sicherheitsüberlegungen
 - B. Einsatzbereitschaft von Fachkräften des Gesundheitswesens
- 1. Einsatzbereitschaft von Pflegekräften
 - C. Infusionsverfahren
 - D. Rolle von Pflegekräften bei Überwachung und Management der CAR-T-Zell-Verabreichung und bezüglich potenzieller Infusionsreaktionen
- IV. Erkennung und Management von Behandlungstoxizitäten
 - A. Einleitung
 - B. On-Target-off-Tumor-Toxizität
 - C. Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS)
 - D. Hämophagozytische Lymphohistiozytose / Makrophagenaktivierungssyndrom
 - E. Neurotoxizität
 - F. Tumorlyse-Syndrom (TLS)
 - G. Zytopenie und Infektion
 - H. B-Zell-Aplasie und Hypogammaglobulinämie
 - I. Herz
- V. Zukunftsperspektiven
- Literaturverzeichnis

Institutionelle Qualifikation

In manchen Ländern verlangen Regulierungsbehörden, dass Zentren, die **Immuneffektorzell**-Therapien, einschließlich der CAR-T-Zell-Therapie, anbieten, die Standards für Immuneffektorzellen der Foundation for Accreditation of Cellular Therapy (FACT) (FACT 2018a) oder des Joint Accreditation Committee of the International Society for Cellular Therapy and European Society for Blood and Marrow Transplantation (JACIE) erfüllen (Yakoub-Agha 2020; Jain 2019; FACT 2018b). Die FACT-JACIE-Leitlinien dienen als einheitliche Kriterien für die Zertifizierung von CAR-T-Behandlungszentren und stellen sicher, dass bestimmte Standards in Bezug auf die Entnahme und Verarbeitung von Zellen sowie das klinische Management von Patienten, die eine **Immuneffektorzell**-Therapie, einschließlich CART-T, erhalten, erfüllt werden (FACT-JACIE 2018b). Krankenhäuser und Institutionen sollten Bestimmungen für die Intensivpflege haben und das Gesundheitspersonal, das in diesen Krankenhäusern arbeitet, sollte geschult und ausgebildet werden, um Behandlungstoxizitäten zu erkennen und zu managen.

Ähnlich wie in Institutionen, die hämatologische Stammzelltransplantationen anbieten, ist es auch hier ratsam, einen Immuneffektorzell-Koordinator sowie eine Fachkraft des Gesundheitswesens, die Patiententermine und die Kommunikation zwischen stationären und ambulanten Abteilungen sowie die Kommunikation mit überweisenden Ärzten und Institutionen koordiniert, zu ernennen. Die Einrichtung offener Kommunikationslinien zwischen dem CAR-T-Zell-Zentrum und dem Patienten sowie der Pflegeperson ist von entscheidender Bedeutung für die Erzielung optimaler Ergebnisse.

Neben der Erfüllung komplexer medizinischer, schulungsbezogener und regulatorischer Anforderungen in Bezug auf die Verabreichung der CAR-T-Zell-Therapie sind die folgenden beispielhaften betrieblichen und logistischen Anforderungen an die CAR-T-Zell-Therapie zu bedenken:

- zelluläre Verarbeitung,
- eine Infrastruktur, die die regulatorischen Anforderungen unterstützt,
- ein etabliertes Forschungsprogramm,
- eine zentralisierte Patientenaufnahme zur Optimierung der Arbeitsabläufe,
- Daten- und Qualitätsmanagementteams, die für die Identifizierung, Untersuchung, Dokumentation, Berichterstattung und Implementierung von korrigierenden und präventiven Maßnahmen im Fall von Fehlern, Unfällen, biologischen Produktabweichungen, schweren unerwünschten Ereignissen und Beschwerden im Zusammenhang

mit der Durchführung der CAR-T-Zell-Therapie verantwortlich sind,

- eine Apherese-Abteilung, die die Entnahme, die Lagerung, den Versand und die Annahme modifizierter T-Zellen erleichtert,
- eine adäquat besetzte und ausgebildete ambulante Ersteinschätzungsabteilung mit ausgedehnten Betriebszeiten,
- eine rund um die Uhr geöffnete Apotheke, die die entsprechenden Medikamente vorrätig hat,
- Verfügbarkeit von unterstützendem Personal in Bereichen wie Diätberatung, soziale Dienste, Psychologie, Physiotherapie und Datenmanagement (FACT 2018a).

Patientenvorbereitung: Aufklärung und Einverständniserklärung

Wegen des anspruchsvollen Vorgangs der CAR-T-Verabreichung und des mit diesen Produkten zusammenhängenden erheblichen Toxizitätsprofils wird dringend empfohlen, dass Patienten und ihre Pflegepersonen geeignete und ausreichende Informationen erhalten, um die Einverständniserklärung abgeben zu können. Gemäß den FACT- (2018a) und JACIE-Empfehlungen (Yakoub-Agha 2020) sind Patienten über die Risiken und den Nutzen der CAR-T-Zell-Therapie aufzuklären. Eine Fachkraft des Gesundheitswesens, die mit der CAR-T-Zell-Therapie vertraut ist, sollte die Einverständniserklärung dokumentieren.

Die Aufklärung von Patienten, einschließlich mündlicher und schriftlicher Informationen zu Nebenwirkungen und Toxizitäten, ist entscheidend für die sofortige Erkennung und Meldung von Symptomen sowie für das erfolgreiche Patientenmanagement (**Tabelle 1**) (Taylor 2019). Patienten müssen sich darauf verlassen können, dass sie einen Ansprechpartner, der sich mit der CAR-T-Zell-Therapie auskennt, kontaktieren können, sobald Symptome auftreten und dass ihr Zustand schnell beurteilt wird, durch eine erste Untersuchung in der Ersteinschätzungsabteilung oder Notaufnahme der Klinik oder durch direkte Aufnahme auf einer dafür vorgesehenen Abteilung (Taylor 2019).

Die Infusion der CAR-T-Zell-Therapie kann stationär durchgeführt werden und wurde erst kürzlich auf ambulante Settings ausgeweitet. Das Infusionssetting hängt von dem Auftreten, der Schwere und dem Management von Nebenwirkungen vorheriger Brücken- und Lymphodepletionstherapien oder von antizipierten Komplikationen nach der CAR-T-Zell-Infusion ab (Taylor 2019).

Modul IV: Verabreichung der CAR-T-Zell-Therapie

Die Patienten, die nach der Infusion zur Selbstüberwachung nach Hause gehen, sollten Anweisungen und ein Protokoll zur Dokumentation von Veränderungen ihres Zustands

erhalten, die auf eine beginnende Toxizität hindeuten könnten. Dieses Protokoll sollten sie bei Klinikbesuchen zur Einsichtnahme durch das Pflegepersonal mitbringen.

Tabelle 1. Aufklärungsthemen für Patienten/Pflegepersonen¹

Thema	Aufklärungsinhalt	Maßnahmen
CAR T	Zweck und Herstellungsvorgang der CAR-T-Zell-Therapie; Vorgehensweise bei der Verabreichung; Auftreten und Arten von Nebenwirkungen; Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten	Beurteilung des Verständnisses der Inhalte auf Seiten von Patienten/ Pflegepersonen
Häufige Symptome, auf die es zu achten gilt	Fieber, Myalgie, Kopfschmerzen, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Erschöpfung	Kontaktaufnahme zum HCP bei schweren Symptomen
Infektion/CRS	Zweimal pro Tag über drei bis vier Wochen hinweg Temperatur messen; Anwendung von Maßnahmen zur Infektionsprävention; auf Symptome wie „Herzrasen“ oder Atemnot achten	Sofortige Kontaktaufnahme zum HCP, wenn die Körpertemperatur erhöht ist (in der Regel $\geq 38^{\circ}\text{C}$)
Neurotoxizität	Kognitive Veränderungen, Schwierigkeiten mit der Benennung/Identifizierung von Gegenständen Schwierigkeiten beim Schreiben, einsetzender Tremor Müdigkeit, allgemeines Schwächegefühl Visuelle Veränderungen	Pflegeperson um Unterstützung bei der Überwachung bitten; sofortige Kontaktaufnahme mit dem HCP, wenn diese Symptome auftreten
Allgemein	Aufgrund des Risikos des Auftretens von Veränderungen des Bewusstseinszustands, Verwirrung und Krampfanfällen, sollten Patienten über einen Zeitraum von acht Wochen nach der Infusion hinweg nicht Autofahren, Maschinen bedienen oder an Aktivitäten teilnehmen, die besondere Aufmerksamkeit verlangen; Möglichkeit der Hospitalisierung zum Umgang mit Nebenwirkungen sollte dem Patienten/der Pflegeperson erklärt werden	

¹Viele Patienten haben eine vorherige Behandlung gegen ihre hämatologischen Malignome erhalten und sind daher mit den Nebenwirkungen der CAR-T-Zell-Behandlung wie Infektionsrisiko, Erschöpfung und gastrointestinale Störungen vertraut. Es sollte eine Beurteilung des Kenntnisstands des Patienten in Bezug auf Präventivmaßnahmen, Anzeichen/Symptome und Interventionen bei Nebenwirkungen durchgeführt werden.

CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom (cytokine release syndrome); HCP: Fachkraft des Gesundheitswesens (healthcare professional)

Kite Pharma 2021; Rivera 2020; Brudno 2019; Gust 2018; Lee 2014

Unterstützung von Pflegepersonen

Pflegepersonen sollten ebenfalls darüber aufgeklärt werden, was sie von einer CAR-T-Zell-Therapie zu erwarten haben und dass der Patient mindestens vier Wochen lang rund um die Uhr von einer Pflegeperson betreut werden muss (Perica 2018). Falls mehrere Pflegepersonen an der Versorgung beteiligt sind, sollte jede dieser Personen die entsprechenden Informationen erhalten. Pflegepersonen können bei der Rund-um-die-Uhr-Versorgung während und nach der Behandlung Herausforderungen und Stress ausgesetzt sein. Sozialdienste und andere Unterstützungsnetzwerke sollten für diese Pflegepersonen zur Verfügung stehen, damit ihre emotionalen Bedürfnisse erfüllt werden und sie besser mit der Situation umgehen können.

Verabreichungsvorgang

Einsatzbereitschaft von Fachkräften des Gesundheitswesens

Pflegekräfte, die sich um Patienten kümmern, die eine CAR-T-Zell-Therapie erhalten, sollten sich im Management von hämatologischen Malignomen (d. h. Behandlungen, erkrankungs- und behandlungsbezogene Komplikationen, psychosoziale Auswirkungen usw.) sowie mit den Grundlagen der Immuntherapie auskennen (FACT 2018b). Da Tisa-cel für die Anwendung bei Patienten im Alter von bis zu 25 Jahren zugelassen ist, sollten Pflegekräfte, die auf die Versorgung von pädiatrischen Patienten und/oder pädiatrischen Onkologiepatienten spezialisiert sind, integraler Bestandteil des Pflegeteams sein [siehe Modul 6 für weitere Details]. Die laufenden Entwicklungen in Bezug

auf Arten und Ziele von CAR-T-Zell-Therapien werden dazu führen, dass Pflegekräfte ihr Wissen kontinuierlich auf den neuesten Stand bringen und dass Pflegekräfte mit Fachwissen in anderen Bereichen, z. B. Intensivpflege, in das Pflegeteam integriert werden müssen. Idealerweise sollten alle Fachkräfte des Gesundheitswesens, die direkt oder indirekt mit Patienten, die CAR-T-Therapien erhalten, interagieren, so ausgebildet und geschult werden, dass optimale Ergebnisse für den Patienten gewährleistet sind.

Zu den Schulungsinhalten aller Pflegekräfte, die an der Versorgung von Patienten, die eine CAR-T-Zell-Therapie erhalten, beteiligt sind, sollten die folgenden Inhalte zählen:

- Grundlagen der CAR-T-Zell-Therapie (d. h. Wirkmechanismus, Indikationen)
- Verabreichung der CAR-T-Zell-Therapie, einschließlich Maßnahmen zur Gewährleistung der Patientensicherheit
- Versorgung immungeschwächter Patienten
- Ursachen und Erkennung von Komplikationen/Toxizitäten der CAR-T-Zell-Therapie
- Interventionen zum Umgang mit Komplikationen/Toxizitäten der CAR-T-Zell-Therapie (FACT 2018a und 2018b; Taylor 2019)

Ambulante Einrichtungen, die die Verabreichung der CAR-T-Zell-Therapie anbieten, sollten so gestaltet sein, dass das Risiko von Infektionsübertragungen reduziert wird und die Patienten isoliert werden können (Taylor 2019). Umfassende ambulante Pflege wird durch erweiterte Öffnungszeiten und die Verfügbarkeit von geschulten Fachkräften des Gesundheitswesens gewährleistet.

Sicherheitsüberlegungen

Derzeitige CAR-T-Zell-Therapien sind nur für die autologe Anwendung vorgesehen. Es ist daher von entscheidender Bedeutung, dass die Identität des Patienten den Patientenkennungen auf dem Produkt entspricht. Dokumentations- und Verifizierungsverfahren sollten Teil der Praxisprotokolle sein, wenn CAR-T-Zellen verabreicht werden.

Der Hersteller liefert die CAR-T-Zellen in gefrorenem Zustand. Der Auftauvorgang dieser Produkte und die Dauer der sicheren Lagerung nach dem Auftauen sind mit den Informationen des Herstellers abzugleichen.

Hersteller und Zulassungsbehörden verlangen, dass Institutionen mindestens zwei Dosen Tocilizumab für jeden Patienten lagern, bevor die CAR-T-Zell-Therapie verabreicht wird und dass diese Dosen innerhalb von zwei Stunden zur Verabreichung bereitstehen (Novartis 2018; Perica 2018). Ebenso geben die Zulassungsbehörden

wie die EMA (Europäische Arzneimittelagentur) und die FDA (US Food and Drug Administration) eine sofortige Meldung von schweren unerwünschten Ereignissen an institutionelle Sicherheitsausschüsse sowie an die Hersteller vor.

Infusionsverfahren

Infusionen können in einem ambulanten Setting verabreicht werden, in dem die Einrichtung und die personelle Besetzung den Vorgaben entsprechen, die für die Überwachung von ambulanten Empfängern von hämatopoetischen Stammzellen eingehalten werden. Institutionen sollten über Leitlinien und Protokolle für die Verabreichung von CAR-T-Zellen verfügen. Pflegekräfte sollten sich mit den Empfehlungen der Hersteller zu dem konkreten zu verabreichenden Produkt auskennen und sich daran halten. Für die Infusion von CAR-T-Zellen wird ein zentraler venöser Zugang empfohlen.

Empfohlene Schritte für die Verabreichung von CAR-T-Zellen sind:

- Verifizierung der Patientenidentität gemäß lokaler Richtlinie und Abgleichung der Patientenidentität mit den Patientenkennungen auf dem Etikett des Infusionsbeutels (**Abbildung 1**)

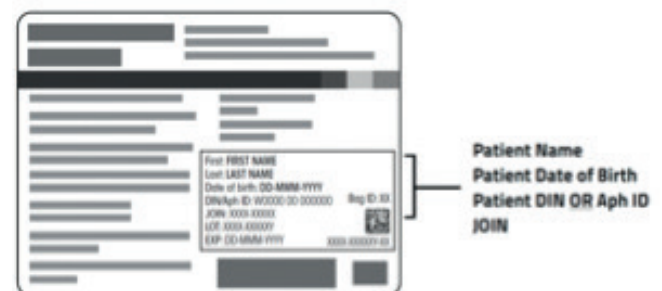


Abbildung 1. Beispiel für CAR-T-Infusionsbeutel.

- Erläuterung des Verfahrens gegenüber Patient und Pflegeperson
- Verifizierung der Einholung der Einverständniserklärung
- Prüfung der korrekten Verschreibung
- Prüfung und Dokumentation der Vitalzeichen
 - Sicherstellung der hämodynamischen Stabilität und Infektionsfreiheit des Patienten
- Sicherstellung, dass alle vorgeschriebenen Präinfusionsuntersuchungen durchgeführt wurden
- Verifizierung des IV-Zugangs des Patienten

Modul IV: Verabreichung der CAR-T-Zell-Therapie

- Sicherstellung der vollen Funktionsfähigkeit der Notfallausrüstung am Bett (Absaugung/Sauerstoff). Vorbereitung von IV-Flüssigkeiten und frischem Infusionsschlauch zur Verwendung im Fall einer Reaktion während der Infusion
- Verabreichung der Prämedikation gemäß den Leitlinien des Instituts oder des Herstellers (Kymriah 2021; Yescarta 2020) ca. eine Stunde vor der Infusion: Steroide sollten nicht verabreicht werden
- Infusion der aufgetauten Zellen gemäß institutionellen Leitlinien unter Gewährleistung, dass die Infusion ca. 30 Minuten nach dem Auftauen über die zur Verabreichung empfohlene Ausstattung erfolgt. Die Infusionszeit liegt bei ca. 10 bis 15 Minuten
- Beobachtung von infusionsbedingten Reaktionen und Implementierung geeigneter Interventionen gemäß den institutionellen Empfehlungen
- Sicherstellung der Vollständigkeit der notwendigen Dokumentation. Für CAR-T-Zellen, die im Rahmen einer klinischen Studie verabreicht werden, ist wahrscheinlich eine zusätzliche Dokumentation erforderlich.
- Empfohlene Überwachung der Vitalzeichen
 - alle 15 Minuten eine Stunde nach der Infusion
 - stündlich über einen Zeitraum von vier Stunden
 - danach alle vier Stunden
 - tägliche Überwachung von Patienten für mindestens sieben Tage nach der Infusion (Novartis 2018; Kite Pharma 2021)

Die Infusion von CAR-T-Zellen ist zu verschieben, wenn der Patient:

- nicht abgeklungene schwere unerwünschte Reaktionen auf vorangehende Chemotherapien zeigt (darunter pulmonale Toxizität, kardiale Toxizität oder Hypotonie),
- eine aktive unkontrollierte Infektion aufweist,
- eine aktive Graft-versus-Host-Erkrankung (GVHD) hat
- eine Verschlechterung der Krankheitslast nach der Lymphdepletions-Chemotherapie aufweist (Novartis 2018)

Anaphylaxe

Zum Zeitpunkt der CAR-T-Zell-Infusion kann es zu schweren hypersensiblen Reaktionen wie schweren anaphylaktischen Reaktionen kommen. Solche Reaktionen sind selten, können aber als Reaktion auf das verwendete Kryoprotektivum (häufig Dimethyl-Sulfoxid [DMSO]) vorkommen (Kymriah 2021). Symptome von Anaphylaxe

aufgrund von DMSO sind Atemprobleme, Engegefühl in der Brust, Hypo- oder Hypertonie, Übelkeit, Erbrechen und Kopfschmerzen. Die institutionellen Richtlinien für das Management anaphylaktischer Reaktionen sind einzuhalten.

Erkennung und Management von Toxizitäten

Einleitung

Die genetische Modifizierung autologer oder allogener T-Zellen zur Exprimierung von chimärischen Antigenrezeptoren (CARs) oder T-Zell-Rezeptoren (TCRs) entwickelt sich zu einer vielversprechenden Form der Krebsbehandlung (Rosenberg 2015). Wenngleich diese neuartige Therapie ein schnelles und anhaltendes klinisches Ansprechen auslösen kann, ist sie mit einzigartigen und potenziell schweren Toxizitäten verbunden, die eine spezialisierte Überwachung und ein entsprechendes spezialisiertes Management erforderlich machen und erhebliche Bedenken auslösen (Maude 2018; Neelapu 2017; Schuster 2019). Die beiden bei CAR-T-Zell-Therapien am häufigsten beobachteten Toxizitäten sind das Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) und die CAR-T-Zell-bedingte neurologische Toxizität, auch als immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (ICANS) bezeichnet.

Intensive Überwachung, genaues Grading und sofortiges Reagieren auf Toxizitäten mit aggressiver unterstützender Versorgung können die Morbidität und Mortalität im Zusammenhang mit der CAR-T-Zell-Therapie reduzieren (Neelapu 2017). Das Gesamtziel des Managements ist die Maximierung des Behandlungsnutzens bei gleichzeitiger Minimierung von lebensbedrohlichen Komplikationen, insbesondere CRS und neurologische Toxizitäten (Neelapu 2017). Anders als die toxischen Auswirkungen im Zusammenhang mit der zytotoxischen Chemotherapie, bei denen es sich um **Off-Target**-Auswirkungen handelt, die dauerhafte genetische Modifizierungen von Zellen auslösen können, sind die mit der CAR-T-Zell-Therapie assoziierten Toxizitäten **On-Target-off-Tumor**-Auswirkungen, die sich ohne Intervention geben können (Brodno 2019; June 2018).

Es ist unerlässlich, dass Pflegekräfte und andere Fachkräfte des Gesundheitswesens im Rahmen von Schulungen auf die intensive Überwachung, die solche Patienten ggf. benötigen, vorbereitet werden und dass Institutionen, die die CAR-T-Zell-Therapie anbieten, komplexe fachübergreifende Versorgung gewährleisten, um die schweren Nebenwirkungen zu händeln (Anderson 2019). Pflegekräfte spielen eine entscheidende Rolle bei der Beurteilung, Identifizierung und Verwaltung von behandlungsassoziierten Toxizitäten sowie bei der Koordination der Versorgung von Patienten

zwischen stationären und ambulanten Abteilungen des Krankenhauses.

Umfang und zeitlicher Ablauf der mit der CAR-T-Zell-Therapie assoziierten Toxizitäten variieren erheblich, nicht nur zwischen den verschiedenen CAR-T-Zell-Konstrukten sondern auch über die verschiedenen Erkrankungen hinweg (ALL vs. NHL). Toxizitäten können auch durch andere Faktoren beeinflusst werden, darunter das Alter des Patienten, das Vorhandensein von Komorbiditäten und vorherige Therapien. Da das Toxizitätsrisiko mit dem Alter des Patienten steigt, ist die Wahrscheinlichkeit von kurz- oder langfristiger CRS-bedingter Morbidität und/oder Mortalität bei Kindern geringer als bei Erwachsenen (Teachy 2018).

Textfeld 1. Empfehlungen für die unterstützende Versorgung von Patienten, die eine CAR-T-Zell-Therapie erhalten

Vor und während der CAR-T-Zell-Infusion

Erwägung eines Basis-MRT des Gehirns, um Erkrankungen des ZNS auszuschließen

Zentraler venöser Zugang, vorzugsweise mit zwei- oder dreilumigem Katheter für intravenöse Flüssigkeit und andere Infusionen im Fall von Toxizitäten

Herzüberwachung durch Telemetrie oder EKG auf Arrhythmien, beginnend am Tag der CAR-T-Zell-Infusion und fortgesetzt bis zur Auflösung des CRS

Tumorlyse-Vorsichtsmaßnahmen bei Patienten mit voluminösen Tumoren
Erwägung von Krampfanfallprophylaxe mit Levetiracetam, 750 mg, oral alle 12 Stunden über 30 Tage, beginnend am Tag der Infusion bei CAR-T-Zell-Therapien, von denen man weiß, dass sie CAR-T-Zell-bedingte Neurotoxizitäten auslösen

Hospitalisierung für mindestens 7 Tage ab der CAR-T-Zell-Therapie empfohlen

Patientenüberwachung nach der CAR-T-Zell-Infusion

Überprüfung der Vitalzeichen alle 4 Stunden, enge Überwachung der oralen und intravenösen Flüssigkeitsaufnahme und der Harnmenge, tägliches Wiegen

Tägliche Prüfung der Patientenanamnese und körperliche Untersuchung

Tägliches Blutbild, vollständiges Stoffwechsel- und Koagulationsprofil

Tägliche Prüfung von C-reaktivem Protein und Ferritinspiegel (ggf. häufiger bei Patienten mit hohem Risiko von schwerem CRS und/oder Neurotoxizität oder bei Patienten mit TLS-Risiko)

Beurteilung und Grading von CRS mindestens zwei Mal täglich und bei Veränderungen des Patientenstatus

Beurteilung und Grading von ICANS mit Hilfe der CAR-T-Zell-assoziierten 10-Punkte-Skala für die neurologische Toxizitäten (CARTOX-10) mindestens alle 8 Stunden

Intravenöse Gabe von isotonischer Kochsalzlösung, um adäquate Hydrierung beizubehalten

ZNS: zentrales Nervensystem; ICANS: Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (immune effector cell associated neurotoxicity syndrome); IV: intravenös; MRT: Magnetresonanztomographie; TLS: Tumorlysesyndrom

Übernommen von: Lee 2014, Neelapu 2018

Häufig ist es schwierig, zwischen Toxizitäten zu unterscheiden (d. h. CRS und hämophagozytische Lymphohistiozytose), weil sie gleichzeitig auftreten und/oder ähnliche Anzeichen/Symptome haben können. Das bedeutet, dass man bei der Überwachung und Beurteilung von Toxizitäten darauf achten muss, ob Toxizitäten gleichzeitig auftreten..

Überlegungen zur unterstützenden Versorgung

Neben konkreten, toxizitätsbezogenen Interventionen sollten Überlegungen zur unterstützenden Versorgung beim Management von Patienten, die eine CAR-T-Zell-Therapie erhalten, in den umfassenden Versorgungsplan des Patienten aufgenommen werden (Textfeld 1).

On-Target-/Off-Tumor-Toxizität

Off target beschreibt die Auswirkungen, die auftreten können, wenn ein Medikament sich an Targets (Proteine oder andere Moleküle im Körper) bindet, an die es sich nicht binden soll. Das passiert bei der CAR-T-Zell-Therapie bei Patienten, die sowohl im Tumorgewebe als auch im gesunden Gewebe das Zielantigen exprimieren. Die Schwere solcher Auswirkungen kann von behandelbarer Liniendepletion (B-Zell-Aplasie) bis hin zu schwerer Toxizität reichen. **On-Target-off-Tumor-Toxizität** (auch als Off-Recognition bezeichnet) zeigt sich in verschiedenen Organsystemen, darunter der Gastrointestinaltrakt, das hämatologische System und das pulmonale System (Bonifant 2016).

Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS)

Das CRS ist die häufigste, mit der CAR-T-Zell-Therapie assoziierte Toxizität (Brudno 2019; Brudno 2016). Es wird ausgelöst durch die Aktivierung von T-Zellen bei der Verbindung ihrer CARs oder TCRs mit verwandten Antigenen, die von Tumorzellen exprimiert werden. Die aktivierten T-Zellen setzen Zytokine und Chemokine frei (z. B. IL-2, lösliches IL-2R γ , IFN γ , IL-6, lösliches IL-6R und GM-CSF) ebenso wie Bystander-Immunzellen wie Monozyten und/oder Makrophagen (die secrete IL-1RA, IL-10, IL-6, IL-8, CXCL10, CXCL9, IFN γ , CCL3, CCL4 und lösliches IL-6R absondern). Die Schwere des CRS hängt mit der Krankheitslast, der Intensität der Lymphodepletion, der Tumorzell-Proliferationsrate und der Zytotoxizität/Dosis des CAR-T-Zell-Produkts zusammen (Shimabukuro-Vornhagen 2018).

Die ASTCT (American Society for Transplantation and Cellular Therapy) definiert das CRS als:

„Eine supraphysiologische Reaktion auf eine Immuntherapie, die in die Aktivierung oder Bindung von endogenen oder erhaltenen T-Zellen und/oder anderen Immuneffektorzellen mündet. Die Symptome können

Modul IV: Verabreichung der CAR-T-Zell-Therapie

Tabelle 2: Symptome/Anzeichen von CAR nach Organsystemen

Konstitutionell: Fieber (Temperatur $\geq 38^{\circ}\text{C}$) Rigor Unwohlsein Erschöpfung Appetitlosigkeit Arthralgie	Neurologisch: Kopfschmerzen Veränderungen des Bewusstseinszustand Delirium Aphasie Apraxie Ataxie Halluzinationen Tremor Dysmetrie Myoklonus Fazialislähmung Krampfanfälle	Kardiovaskulär: Tachykardie Erhöhter Pulsdruck Systolischer Blutdruckwert $< 90 \text{ mmHg}$ (Hypotonie) Arrhythmie Geringe Ejektionsfraktion QT-Verlängerung
Respiratorisch: Tachypnoe Hypoxie Pleuraerguss Dermatologisch: Rötung (seltener) Koagulopathie: disseminierte intravasale Koagulopathie (seltener)	Gastrointestinal: Übelkeit Erbrechen Durchfall	Hepatisch: Erhöhter Serum-ALT, -AST- oder Biliburin-Spiegel
Renal: Akute Nierenverletzung (erhöhter Serum-Kreatinin-Spiegel) mit verminderter Harnleistung Hyponatremie Hypokalemie Hypophosphatemie	Hämatologisch: Anämie Thrombozytopenie Neutropenie B-Zell-Aplasie Verlängerte Prothrombinzeit Disseminierte intravasale Koagulopathie Hämophagozytische Lymphohistiozytose	Muskuloskeletal: Erhöhte Kreatininkinase Schwäche Myalgie

ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; SA O₂: arterielle Sauerstoffsättigung
Übernommen von: Lee 2014

progressiv sein, müssen zu Beginn Fieber umfassen und können Hypotonie, Kapillarlecksyndrom (Hypoxie) und Fehlfunktionen des Endorgans umfassen.“

Patienten mit hohem Risiko für ein schweres CRS sind solche mit großer Tumormasse, Komorbiditäten und solche, die das CRS bereits früh, innerhalb von drei Tagen ab der Zellinfusion, entwickeln (Neelapu 2018). Es gibt jedoch keinen eindeutigen Zusammenhang zwischen der Entwicklung eines schweren CRS und klinischen Parametern, d. h. es bedarf mehr klinischen Inputs, um prädiktive Biomarker für schwere Toxizität zu identifizieren.

Klinische Manifestationen

Die primären Manifestationen des CRS sind konstitutionelle Symptome wie Fieber, Unwohlsein, Appetitlosigkeit und Myalgie, es kann jedoch jedes Organ des Körpers betroffen sein (Tabelle 2). Das CRS tritt in der Regel in der ersten Woche nach der CAR-T-Zell-Therapie auf und erreicht seinen Höhepunkt normalerweise ein bis zwei Wochen

nach der Verabreichung (Neelapu 2018). Je nach Art der angewandten Therapie wird eine Hospitalisierung von mindestens sieben Tagen ab der CAR-T-Zell-Infusion oder zum Zeitpunkt des Auftretens von Fieber mit anderen Wirkstoffen empfohlen (Teachy 2018).

Die Patientenhospitalisierung mit enger Überwachung für mindestens sieben Tage nach der CAR-T-Zell-Infusion, einschließlich Herzüberwachung durch Telemetrie ab dem Zeitpunkt der CAR-T-Zell-Infusion bis zur Auflösung aufgetretener CRS-Symptome wird aufgrund des hohen Arrhythmierisikos empfohlen (Neelapu 2017).

CRS-Management

Das CRS-Management hängt vom Schweregrad des CRS zusammen. In der klinischen Anwendung kommen derzeit mehrere Grading-Systeme zum Einsatz (Tabelle 3, Tabelle 4). Die aktuelleren Systeme nennen Fieber als Zeichen für CRS und erkennen neurologische Toxizitäten wie Verwirrung, Delirium, Aphasie und andere als separates Syndrom an, weil der zeitliche Ablauf und die Darstellung

Modul IV: Verabreichung der CAR-T-Zell-Therapie

Tabelle 3. Veröffentlichte und häufig verwendete CRS-Grading-Systeme

Grading System	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
ASTCT (Lee 2014)	Nicht lebensbedrohliche Symptome, die lediglich symptomatischer Behandlung bedürfen (Fieber, Übelkeit, Erschöpfung, Kopfschmerzen, Myalgie, Unwohlsein)	Symptome, die der moderaten Intervention bedürfen und darauf ansprechen Sauerstoffbedarf $<40\%$ FiO_2 oder Hypotonie, die auf IV-Flüssigkeit oder niedrige Dosierung eines Vasopressor anspricht, oder Organtoxizität Grad 2	Symptome, die der aggressiven Intervention bedürfen und darauf ansprechen Sauerstoffbedarf $\geq 40\%$ FiO_2 oder Hypotonie die mit einem hochdosierten/mehreren Vasopressoren behandelt werden kann, oder Organtoxizität Grad 3 ^a oder Transaminitis Grad 4	Lebensbedrohliche Symptome: Beatmung erforderlich oder Organtoxizität Grad 4 ^a (ausgenommen Transaminitis)
CTCAE Version 5.0 (CTCAE)	Fieber mit/ohne konstitutionelle(n) Symptome(n)	Auf Flüssigkeit ansprechende Hypotonie; Hypoxie, die auf $<40\%$ FiO_2 anspricht	Hypotonie, die mit einem Pressor behandelt werden kann; Hypoxie mit Bedarf an $\geq 40\%$ FiO_2	Lebensbedrohliche Folgen; dringende Intervention erforderlich
Penn-Kriterien (Porter 2018)	Leichte Reaktion: Behandelt mit unterstützender Versorgung wie Antipyretika, Antiemetika	Moderate Reaktion: Anzeichen für Organfunktionsstörung (Kreatinin Grad 2 oder LFT Grad 3) in Bezug auf das CRS, ohne Bezug zu einer anderen Erkrankung. Hospitalisierung zum Management von CRS-bedingten Symptomen, einschließlich neutropenisches Fieber und Notwendigkeit von IV-Therapien (ausgenommen Reanimation bei Hypotonie)	Schwerere Reaktion: Hospitalisierung erforderlich für Management der Symptome im Zusammenhang mit Organfunktionsstörung, einschließlich LFT Grad 4 oder Kreatinin Grad 3 in Bezug auf das CRS, ohne Bezug zu einer anderen Erkrankung Hypotonie, behandelt mit Mehrfach-Flüssigkeitsbolus oder niedrig dosierten Vasopressoren Koagulopathie mit Bedarf an frischem gefrorenem Plasma, Kryopräzipitat oder Fibrinogenkonzentrat Hypoxie mit zusätzlichem Sauerstoffbedarf	Lebensbedrohliche Komplikationen wie Hypotonie mit Bedarf an hochdosierten Vasopressoren Hypoxie mit notwendiger mechanischer Beatmung
ASTCT Consensus Grading (Lee 2019)				
Fieber ¹	Temperatur $\geq 38,5^\circ\text{C}$	Temperatur $\geq 38,5^\circ\text{C}$	Temperatur $\geq 38,5^\circ\text{C}$	Temperatur $\geq 38,5^\circ\text{C}$
MIT				
Hypotonie	Keine	IV-Flüssigkeitsgabe erforderlich, jedoch keine Vasopressoren	Ein Vasopressor erforderlich, mit oder ohne Vasopressin	Mehrere Vasopressoren erforderlich (ausgenommen Vasopressin)
UND/ODER ²				
Hypoxie	Keine	Niedrig-Fluss- O_2 über Nasenkanüle ³ oder Druckzylinder erforderlich	O_2 über Hoch-Fluss-Nasenkanüle, Gesichtsmaske, Non-Rebreather-Maske oder Venturi-Maske erforderlich	O_2 über positiven Druck (z. B. CPAP, BiPAP, Intubation und mechanische Beatmung) erforderlich

ASTCT: American Society for Transplantation and Cellular Therapy; BiPAP: zweiphasischer positiver Atemwegsdruck (bilevel positive airway pressure); CPAP: kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck (continuous positive airway pressure); CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom (cytokine release syndrome); FiO_2 : inspiratorische Sauerstoffkonzentration (fraction of inspired oxygen); IV: intravenös; LFT: Leberfunktionstest;

¹ Fieber wird definiert als Temperatur von $\geq 38,5^\circ\text{C}$, die keiner anderen Ursache zuzuschreiben ist. Wenn das Fieber durch Antipyretika oder Tocilizumab oder Corticosteroide gesenkt wird, besteht keine Schwere nach CRS-Grad; das CRS-Grading wird durch Hypotonie und/oder Hypoxie bestimmt

² CRS-Grad wird durch das schwerere Ereignis bestimmt: Hypotonie oder Hypoxie ohne andere Ursache. Ein Patient mit Fieber von $39,5^\circ\text{C}$, Hypotonie mit einem Vasopressor und Hypoxie mit Niedrig-Fluss-Nasalkanüle wird z. B. als CRS Grad 3 klassifiziert.

³ Eine Niedrig-Fluss-Nasalkanüle bietet eine Sauerstoffversorgung von ≤ 6 l/Minute. Niedrig-Fluss umfasst auch die Sauerstoffgabe per Druckzylinder, wie sie gelegentlich in der Pädiatrie erfolgt. Eine Hoch-Fluss-Nasalkanüle bietet eine Sauerstoffversorgung von >6 l/Minute

Modul IV: Verabreichung der CAR-T-Zell-Therapie

Tabelle 4. Empfehlungen für das Management des Zytokin-Freisetzungssyndroms (CRS)

CRS Grad	Symptom/ Anzeichen	Medizinische/pharmakologische Intervention	Intervention durch Pflegekraft
Grad 1	Fieber oder Organtoxizität	Acetaminophen; Ibuprofen (sekundäre Behandlung); empirische Breitbandantibiotika und Filgrastim bei Neutropenie; IV-Flüssigkeitsgabe; Tocilizumab 8 mg/kg ¹ IV oder Siltuximab 11 mg/kg, IV bei Persistenz (> 3 Tage) und refraktärem Fieber	Enge Überwachung der Vitalzeichen; Hypothermie-Decke; Untersuchung auf Infektion, Blut- und Urinkulturen, Röntgen-Thorax; Management der Fiebersymptome, konstitutionellen Symptome
Grad 2	Hypotonie	IV-Flüssigkeitsbolus von 500-1000 ml isotonische Kochsalzlösung, Gabe eines zweiten Bolus, wenn der systolische Blutdruck bei < 90 mmHg bleibt; Tocilizumab 8 mg/kg ¹ IV oder Siltuximab 11 mg/kg bei Hypotonie, die auf Flüssigkeitsbolus nicht anspricht; ggf. nach 6 Stunden erneute Gabe von Tocilizumab; Vasopressoren initiieren, Erwägung der Verlegung auf ITS, wenn kein Ansprechen auf Flüssigkeitsbolus und Anti-IL-6-Therapie; Dexamethason, 10 mg IV alle 6 Stunden bei Hochrisikopatienten ² oder Persistenz der Hypotonie nach 1 bis 2 Dosen Anti-IL-6-Therapie	Blutdrucküberwachung; unterstützende Maßnahmen bei Fieber und Hypotonie; Überwachung des Flüssigkeitshaushalts
	Hypoxie	Sauerstoffgabe; Tocilizumab oder Siltuximab ± Corticosteroide	Überwachung der Verabreichung von Sauerstoff, Überwachung der O ₂ -Sättigung; unterstützende Versorgung bei Hypotonie
	Organtoxizität	Symptomatisches Management von Organtoxizitäten nach institutionellen Standards; Tocilizumab oder Siltuximab ± Corticosteroide	Überwachung der Laborwerte; unterstützende Versorgungsmaßnahmen bei Hypotonie
Grad 3	Hypotonie	IV-Flüssigkeitsbolus nach Bedarf; Tocilizumab + Siltuximab, wenn nicht bereits zuvor gegeben Vasopressoren nach Bedarf; ITS-Verlegung; Echokardiogramm, hämodynamische Überwachung; Dexamethason 10mg IV alle 6 Stunden, Erhöhung auf 20 mg alle 6 Stunden, falls refraktär	Hämodynamische Überwachung; Management von Fieber und konstitutionellen Symptomen, Aktualisierung des Berichts an ITS-Pflegekräfte
	Hypoxie	Sauerstoffgabe, einschließlich Hoch-Fluss-Sauerstoff und nicht-invasive positive druckunterstützte Beatmung; Tocilizumab oder Siltuximab + Corticosteroide	Überwachung der Verabreichung von Sauerstoff, Überwachung der O ₂ -Sättigung; unterstützende Versorgung bei Hypotonie
	Organtoxizität	Symptomatisches Management von Organtoxizitäten nach institutionellen Standards; Tocilizumab oder Siltuximab + Corticosteroide	Unterstützende Versorgungsmaßnahmen nach Bedarf
Grad 4	Hypotonie	IV-Flüssigkeit, Anti-IL-6-Therapie, Vasopressoren; Methylprednisolon 1 g/Tag IV; medizinisches Management von Fieber und konstitutionellen Symptomen	Hämodynamische Überwachung; Management von Fieber und konstitutionellen Symptomen
	Hypoxie	Mechanische Beatmung; Tocilizumab oder Siltuximab + Corticosteroide; medizinische unterstützende Versorgung	Unterstützende Versorgungsmaßnahmen nach Bedarf
	Organtoxizität	Medizinisches Management von Organtoxizitäten nach institutionellen Leitlinien; Tocilizumab oder Siltuximab + Corticosteroide; medizinische unterstützende Versorgung	Unterstützende Versorgungsmaßnahmen nach Bedarf

ITS: Intensivstation; IV: intravenös

¹Maximale Menge Tocilizumab je Dosis ist 800 mg; ² Patienten mit großer Tumormasse, mit Komorbiditäten, die das CRS bereits früh, innerhalb von 3 Tagen ab der CAR-T-Zell-Verabreichung entwickeln

Übernommen von: Neelapu 2018

sich von anderen Anzeichen für CRS unterscheiden und über die Ätiologie und Pathophysiologie zu wenig bekannt ist (Lee 2019).

Es gibt keinen klinischen Konsens bezüglich des „besten“ CRS-Managements. Wie bei anderen Erkrankungen werden Antipyretika bei Fieber, Flüssigkeitsbolus und Vasopressoren bei Hypotonie und Sauerstofftherapie sowie Korrektur der Hypoventilation bei Hypoxie empfohlen. Da Corticosteroide die Wirksamkeit von CAR-T-Zellen beeinträchtigen können, sollten sie für die Behandlung von Fieber oder als Prämedikation vor Bluttransfusionen gemieden werden, es sei denn der Patient zeigt lebensbedrohliche Behandlungskomplikationen. Dexamethason mit einer Dosierung von 10 mg alle sechs Stunden zur Behandlung eines CRS Grad 2 oder 3, das auf eine Anti-IL-6-Therapie nicht anspricht, so schnell wie möglich je nach Ansprechen (Neelapu 2018) oder eine niedrigere Anfangsdosis von intravenösem Methylprednisolon (beginnend mit 1 bis 2 mg/kg pro Tag) können zur Behandlung der Symptome ausreichen (Buechner 2017). Tocilizumab ist ein monoklonaler Antikörper, der sich an den IL-6-Rezeptor bindet und in den meisten Ländern zur CRS-Behandlung zugelassen ist. Die empfohlene Dosis liegt bei 8 mg/kg, die maximale Dosis bei 800 mg. Sie wird über eine intravenöse Infusion über 60 Minuten hinweg verabreicht. Es können bis zu vier Dosen in Intervallen von mindestens acht Stunden gegeben werden.

Die CRS-Resolution gemäß ASTCT-Definition ist die Abwesenheit aller Anzeichen und Symptome, die zur Diagnose CRS führten (Lee 2019).

Hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH)/ Makrophagenaktivierungssyndrom (MAS)

HLH oder MAS können im Zusammenhang mit hämatologischen Malignomen, Infektionen und Autoimmun-/Immunregulationsstörungen auftreten. HLH/MAS umfasst eine Gruppe schwerer immunologischer Störungen und ist schwierig zu diagnostizieren (Titov 2018), weil die Präsentation dem CRS ähnelt; schwere

Fälle von CRS können in HLH/MAS übergehen (Sandler 2020). HLH/MAS nach einer CAR-T-Zell-Therapie tritt bei ca. 1 % der Patienten auf und sollte zunächst mit den CRS-Interventionen behandelt werden (**Tabelle 5**). Eine Eskalation der Behandlung kann erforderlich sein, wenn sich innerhalb von 48 Stunden keine Verbesserung zeigt (Neelapu 2018).

Neurotoxizität

Neurotoxizität ist die zweithäufigste und gefährliche Komplikation der CAR-T-Zell-Therapie (Gust 2018) und wird auch als immundefektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (ICANS) bezeichnet. Das ICANS ist ein pathologischer Prozess, an dem das zentrale Nervensystem beteiligt ist, und der in die Aktivierung oder Bindung von endogenen oder erhaltenen T-Zellen und/oder anderen Immundefektorzellen mündet (Lee 2019). Einige Forscher ziehen ICANS CRES (CAR-T-zell-bedingtes enzephalopathisches Syndrom) vor, weil ICANS andere Symptome umfasst und andere zelluläre Immuntherapien anerkennt, z. B. bispezifische Antikörper, die ähnliche neurologische Nebenwirkungen haben können (Lee 2019).

Es wird geschätzt, dass über 60 % der Patienten, die mit CAR-T-Zellen behandelt werden, neurologische Toxizitäten zeigen (Santomasso 2018), die vielfältig sind und sich nicht einer Region des zentralen Nervensystems zuordnen lassen (Brudno 2019). Eine Herausforderung für die breitere Anwendung von CAR-T-Zell-Therapien ist das bessere Verständnis für die Pathophysiologie, die Prävention und die Behandlung von Neurotoxizitäten (Gust 2018). Man geht davon aus, dass die mit der CAR-T-Zell-Therapie assoziierte Neurotoxizität die Disruption der normalen Blut-Gehirn-Schrankenfunktion durch einen erhöhten Zytokinspiegel umfasst. Darüber hinaus glaubt man, dass die endotheliale Aktivierung und eine Disruption der Blut-Gehirn-Schranke sowie exzitatorische Agonisten möglicherweise eine Rolle bei der Entwicklung dieser Toxizität spielen.

Tabelle 5. Symptome, Diagnose und Management von HLH/MAS

Symptome/Diagnose	Management
Hohes Fieber, Multiorganfunktionsstörungen, ZNS-Störungen; hoher Laktat-Dehydrogenase-Serumspiegel und niedriger Fibrinogen-Spiegel; Serum-Ferritin-Peak > 10.000 µg/l bei CRS und zwei der folgenden: Grad >3 Anstieg von Serum-Transaminase oder Bilirubin/ Grad > 3 Oligurie oder Erhöhung des Serum-Kreatinins; Grade > 3 pulmonales Ödem der histologische Evidenz von Hämophagozytose in Knochenmark oder Organen; Fieber, Zytopenie; Multiorganversagen	Unterstützende organspezifische Behandlung; Verabreichung von Breitbandantibiotika, Tocilizumab oder Siltuximab (Anti-IL6-Wirkstoffe), Corticosteroide; Überwachung von Laktat-Dehydrogenase, Fibrinogen, Transaminase, Bilirubin, Kreatinin
ZNS: zentrales Nervensystem; CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom (cytokine release syndrome) Quellen: Sandler 2020; Neelapu 2018	

Modul IV: Verabreichung der CAR-T-Zell-Therapie

Tabelle 6. Enzephalopathie-Beurteilungstool für das Grading von Neurotoxizität und ICANS

CARTOX-10 (Neelapu 2017)		ICE (Lee 2019)	
Orientierung: Orientierung in Bezug auf Jahr, Monat, Stadt, Krankenhaus, Kanzler(in)/Präsident(in) des Wohnlandes	5 Punkte	Orientierung: Orientierung in Bezug auf Jahr, Monat, Krankenhaus	4 Punkte
Benennung: Fähigkeit, drei Gegenstände zu benennen (z. B. Zeigen auf Uhr, Stift, Knopf)	3 Punkte	Benennung: Fähigkeit, drei Gegenstände zu benennen (z. B. Zeigen auf Uhr, Stift, Knopf)	3 Punkte
Schreiben: Fähigkeit, einen Standardsatz zu schreiben (z. B. „Ich fahre gerne Fahrrad“)	1 Punkt	Ausführung von Anweisungen: Fähigkeit zur Ausführung einfacher Anweisungen (z. B. „Halten Sie zwei Finger hoch“ oder „Schließen Sie die Augen und strecken Sie die Zunge heraus“)	1 Punkt
Aufmerksamkeit: Fähigkeit, von 100 bis 10 rückwärts zu zählen	1 Punkt	Schreiben: Fähigkeit, einen Standardsatz zu schreiben (z. B. „Ich fahre gerne Fahrrad“)	1 Punkt
		Aufmerksamkeit: Fähigkeit, von 100 bis 10 rückwärts zu zählen	1 Punkt

CARTOX-10: CAR-T-Zell-therapieassoziierte Toxizität, neurologische 10-Punkte-Bewertung

ICE: Immuneffektorzell-assoziiierter Enzephalopathie-Score

Die Scoring-Systeme sind für beide Tools dieselben: 10 = keine Beeinträchtigung; 7-9 = ICANS Grad 1; 3-6 = ICANS Grad 2; 0-2 = ICANS Grad 3; 0 = Patient nicht erweckbar und nicht in der Lage, ICE-Anweisungen auszuführen = ICANS Grad 4

Tabelle 7. ASTCT ICANS-Konsens-Grading

Neurotoxizitätsbereich	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
ICE-Score ¹	7-9	3-6	0-2	0 (Patient ist nicht erweckbar und kann keine ICE-Anweisungen ausführen)
Bewusstsein eingeschränkt ²	Wacht spontan auf	Wacht bei Ansprache auf	Wacht nur bei Berührung auf	Patient ist nicht erweckbar ODER braucht energische/wiederholte Berührungsstimulation, um wach zu werden. Stupor/Koma
Schlaganfall	n. z.	n. z.	Jeder klinische oder allgemeine Krampfanfall, der schnell abklingt ODER nicht-convulsive Krampfanfall im EEG, der mit Intervention abklingt	Lebensbedrohlich verlängerter Krampfanfall (>5 Min.); oder repetitiver klinischer Krampfanfall ODER elektrische Krampfanfälle ohne zwischenzeitige Rückkehr zur Basisline
Motorische Ergebnisse ³	n. z.	n. z.	n. z.	Tiefe motorische Schwäche wie Hemiparese oder Paraparese
Erhöhter Hirndruck/ Hirnödeme	n. z.	n. z.	Fokales/lokales Ödem beim Neuroimaging	Diffuses Hirnödeme beim Neuroimaging; decerebrate/decorticate posturing; OR cranial nerve VI palsy; OR papilledema; OR Cushing's triad

ICE: Immuneffektorzell-assoziiierter Enzephalopathie-Score; ICP: Hirndruck (intracranial pressure); n. z. = nicht zureichend

Der ICANS-Grad wird durch das schwerste Ereignis bestimmt (ICE-Score, Bewusstseinsgrad, Krampfanfall, motorische Ergebnisse, erhöhter Hirndruck/ Hirnödeme), das sich keiner anderen Ursache zuordnen lässt; z. B. ein Patient mit einem ICE-Score von 3, der einen allgemeinen Krampfanfall hat, ist ICANS Grad 3.

¹ Ein Patient mit einem ICE-Score von 0 kann als ICANS Grad 3 klassifiziert werden, wenn er bei globaler Aphasie wach ist, jedoch kann ein Patient mit einem ICE-Score von 0 als ICANS Grad 4 klassifiziert werden, wenn er nicht erweckbar ist; ² Das eingeschränkte Bewusstsein sollte keiner anderen Ursache zugeschrieben sein (d. h. Sedierungsmedikamente); ³ Tremor und Myoklonus im Zusammenhang mit Immuneffektorzell-Therapien können nach anderen Tools eingeteilt werden, wirken sich aber auf das ICANS-Grading nicht aus; ⁴ Intrakranielle Hämorrhagie mit/ohne assoziiertes Ödem wird nicht als Hinweis auf Neurotoxizität betrachtet und wird aus dem ICANS-Grading ausgeschlossen

Übernommen von: Lee 2019

Neurologische Toxizitäten können gleichzeitig mit Anzeichen für CRS wie Hypotonie oder bei Patienten, die keine typischen Anzeichen von CRS haben oder nach Abklingen des CRS auftreten (Brudno 2019). Die systemische Zytokinfreisetzung und die Schwere des CRS sind die am klarsten definierten Risikofaktoren für ICANS (Gust 2020).

Die Entstehung von Neurotoxizität kann beeinflusst werden durch:

- die Art der Erkrankung (eher akute lymphoblastische Leukämie als Non-Hodgkin-Lymphom),
- vorherige Behandlungen,
- das Alter des Patienten (jüngere Patienten scheinen ein höheres Risiko zu haben),
- das CAR-Design,
- den CAR-T-Zell-Herstellungsansatz,
- das Lymphodepletionsschema (Gust 2018).

Es werden immer wieder neue Studien zur klinischen Erfahrung mit der Erkennung und dem Management der CAR-T-Neurotoxizität durchgeführt. In einer Studie unter 100 Patienten wurde das hochgradige ICANS mit schlechteren Ergebnissen nach der CAR-T-Zell-Therapie assoziiert, wenngleich reversibel; ICANS Grad ≥ 3 wurde mit wesentlich kürzerem **progressionsfreien** und **Gesamtüberleben** assoziiert (Strati 2020). In einer anderen Studie entwickelten 52 % aller Empfänger von CAR-T-Zellen Neurotoxizitäten von Grad 3 bis 4, was sich mit der niedrigeren Blutplättchenanzahl zum Zeitpunkt der CAR-T-Zell-Verabreichung in Verbindung bringen ließ. In dieser Studie korrelierte die Neurotoxizität Grad 3 bis 4 negativ mit dem Gesamtüberleben (Karschnia 2019).

Klinische Manifestationen

Symptome oder Anzeichen von ICANS können progressiv sein. Zu den frühen Symptomen können zählen:

- Tremor
- Dysphagie
- leichte Schwierigkeiten mit der expressiven Sprache (d. h. Benennung von Gegenständen)
- Beeinträchtigung der Aufmerksamkeit
- Apraxie
- leichte Lethargie
- Kopfschmerzen
- visuelle Veränderungen
- allgemeine Schwäche (Lee 2019; Gust 2018)

Das prävalenteste Symptom ist eine vorübergehende kognitive Beeinträchtigung (Gust 2020). Wenngleich Tremor und Kopfschmerzen auftreten können, gelten sie als nicht-spezifische Symptome, während expressive Aphasie ein spezifisches Symptom ist und sich zu globaler Aphasie entwickeln kann, die durch expressive und rezeptive Schwierigkeiten gekennzeichnet ist. Hier erscheinen Patienten hellwach, sind aber still und nicht in der Lage, Anweisungen zu befolgen (Lee 2019).

Das Hirnödem ist die schwerste Komplikation, tritt bei schätzungsweise 1 % bis 2 % der Patienten auf und ist in den meisten Fällen tödlich (Gust 2020).

Die Neurotoxizität tritt ca. drei bis sechs Tage nach der CAR-T-Zell-Infusion auf, in der Regel sehr schnell, mit einem Peak an Tag 7 und dem Abklingen zwischen Tag 14 und Tag 21 (Gust 2020); persistente Anomalien kommen selten vor (Gust 2017). Schwere Symptome zeigen sich häufig mit frühem Einsetzen des CRS und es ist nicht ungewöhnlich, dass das ICANS auftritt, während das CRS abklingt oder sich verbessert. Dies stützt die Hypothese, dass die Zytokinfreisetzung zur Entstehung von Neurotoxizität beiträgt (Gust 2020).

Diagnose von Neurotoxizität

Die ASTCT hat kürzlich ein Tool für das Enzephalopathie-Screening entwickelt, das ein Element der Beurteilung der rezeptiven Aphasie bei Patienten mit ICANS umfasst. Die Präsenz von rezeptiver Aphasie ist ein deutlicher Hinweis auf die Enzephalopathie, die bei Patienten mit ICANS beobachtet wird. Dieses Tool enthält Elemente von CARTOX-10, einer neurologischen 10-Punkte-Beurteilungsskala, die Schlüsselemente der Mini-Mental State Examination (MMSE) umfasst, um Veränderungen in Bezug auf Sprache, Orientierung, Handschrift und Konzentration zu bewerten (Neelapu 2017). Die ASTCT hat CARTOX-10 aktualisiert durch Ergänzung der Beurteilung der Fähigkeit zur Ausführung von Anweisungen (**Tabelle 6**).

Aufbauend auf dem Konsens entwickelte die ASTCT ein ICANS-Grading-Schema, bei dem davon ausgegangen wird, verschiedene Anzeichen und Symptome von Neurotoxizität die ICANS-Schwere etablieren und der finale ICANS-Grad vom schwersten Ereignis in den verschiedenen Bereichen bestimmt wird (**Tabelle 7**).

Management von Neurotoxizität

Das optimale Management der Neurotoxizität muss noch etabliert werden. Wie beim CRS hängt das Management der Neurotoxizität durch die CAR-T-Zell-Therapie vom Schweregrad ab (**Textfeld 2**). Die Behandlung mit Dexamethason und anderen Corticosteroiden, die das Risiko eines lebensbedrohlichen Hirnödems reduziert, und unterstützende Maßnahmen (z. B. Medikamente gegen

Modul IV: Verabreichung der CAR-T-Zell-Therapie

Textfeld 2. Grading-Schema für die Schwere der Neurotoxizität

Grad 1

Routinemäßige Beurteilung des physischen und neurologischen Status nach institutionellen Standards; regelmäßige Überwachung der Vitalzeichen, strikte Intake- und Output-Messung, tägliches Wiegen
Hochstellen des Kopfteils des Bettes auf mindestens 30 Grad zur Minimierung des Aspirationsrisikos und zur Verbesserung des Zerebralvenenflusses
Zurückhaltung der oralen Aufnahme von Nahrung, Medikamenten, Flüssigkeiten; Beurteilung der Schluckfähigkeit
Neurologisches Konsil; tägliches EEG, bis die Toxizitätssymptome abklingen; fundoskopische Untersuchung zum Ausschluss eines Papillenödems
MRT des Gehirns und/oder der Wirbelsäule (CT, falls ein MRT nicht zur Verfügung steht oder nicht durchführbar ist); diagnostische Lumbalpunktion
Vermeidung von Medikamenten, die eine Depression des zentralen Nervensystems auslösen
Niedrige Dosen von Lorazepam oder Haloperidol mit genauer Überwachung, ob der Patient unruhig wird
Erwägung von Anti-IL-6 mit Tocilizumab 8 mg/kg IV oder Siltuximab 11 mg/kg IV, bei CRS-Präsenz

Grad 2

Unterstützende Versorgung, neurologisches Work-up und Anti-IL-6-Therapie wie für Grad 1 beschrieben
Kontinuierliche Pulsoximetrie und kardiologische Telemetrie für Patienten, die Axicabtagen-Ciloleucel erhalten
Dexamethason 10 mg IV alle 6 Stunden oder Methylprednisolon 1 mg/kg IV alle 12 Stunden, wenn refraktär gegenüber Anti-IL-6-Therapie oder in Abwesenheit des CRS
Tocilizumab 8 mg/kg IV oder Siltuximab 11 mg/kg IV, falls assoziiert mit gleichzeitigem CRS
Erwägung der Verlegung auf die ITS

Grad 3

Unterstützende Versorgung, neurologisches Work-up und Anti-IL-6-Therapie (falls nicht bereits verabreicht) wie für Grad 1 empfohlen
Verlegung auf die ITS wird empfohlen
Corticosteroide, wie für Grad 2 empfohlen, wenn die Symptome sich trotz Anti-IL-6-Therapie verschlechtern oder in Abwesenheit des CRS; Corticosteroide fortsetzen bis zur Verbesserung, dann ausschleichen
Überwachung des Papillenödems mit Liquordruck
Pharmakologische Kontrolle von Krampfanfällen (Benzodiazepin für das akute Management; antiepileptische Medikamente)

Grad 4

ICP-Kontrolle über hyperosmolare Therapie mit Mannitol oder hypertoner Kochsalzlösung
Beurteilung der Notwendigkeit der mechanischen Beatmung
Anti-IL-6-Therapie
Hochdosierte Corticosteroide bis zur Verbesserung auf Grad 1

CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom (cytokine release syndrome); CT: Computertomographie; EEG: Elektroenzephalographie; ICP: Hirndruck (intracranial pressure); ITS: Intensivstation; MRT: Kernspintomographie
Quellen: Rivera 2020; Anderson 2019; Neelapu 2018

Krampfanfälle) sind die Frontlinie-Option, wenngleich es Bedenken gibt, dass die Verabreichung von systemischen Steroiden das CAR-T-Zell-Ansprechen unterdrücken könnte. Die Verabreichung von intrathecalen Hydrocortison zur Reduzierung von Entzündungen und die Chemotherapie haben in einer begrenzten Fallstudie zu einem schnellen und nachhaltigen Abklingen des ICANS geführt (Shah 2020). In Fällen von neurologischer Toxizität bei Präsenz von CRS wird in der Regel Tocilizumab entsprechend den CRS-Management-Leitlinien verschrieben (Anderson 2019). Tocilizumab ist jedoch zur Behandlung von neurologischer Toxizität nur begrenzt wirksam, was wahrscheinlich darauf zurückzuführen ist, dass CAR-T-Zellen und inflammatorische Zytokine die Blut-Gehirn-Schranke überwinden können, Tocilizumab jedoch nur über eine schwache ZNS-Penetration verfügt (Brudno 2019). Siltuximab wird ebenfalls für das Management von Neurotoxizität und neurologischen

unerwünschten Ereignissen eingesetzt. Der Einsatz von Krampfanfallprophylaxe über Levetiracetam oder prophylaktische antiepileptische Wirkstoffe variiert je nach Institution; einige geben diese Wirkstoffe am Tag der CAR-T-Zell-Infusion, während andere es vorziehen, sie bei Eintritt der neurologischen Toxizität zu verabreichen (Rivera 2020).

Tumorlyse-Syndrom (TLS)

Das TLS tritt nicht nur im Zusammenhang mit CAR-T-Zellen auf, sondern kann aus der schnellen Zerstörung von Tumorzellen nach verschiedenen Arten von Krebsbehandlungen resultieren. Das Risiko des Entstehens eines TLS ist höher bei Patienten mit erheblicher Krankheitslast, besonders ALL mit umfassender Knochenmarksinfiltration oder NHL mit massiger Adenopathie (Hirayama 2019). Viele Zentren verabreichen

vor der Chemotherapie oder Zellinfusion prophylaktisch Allopurinol (Brudno 2016). Die TLS-Überwachung umfasst die Abnahme von Calcium, Kalium, Phosphor, Kreatinin und Harnsäure zwei bis drei Mal pro Woche. Das TLS wird mit Hyperkaliämie, Hyperphosphatämie und Hyperurikämie (Maus 2016).

Management

Die meisten Institutionen, die Krebsbehandlungen anbieten, verfügen über Standardprotokolle für das effektive TLS-Management, die in der Regel aggressive Hydrierung und die Erwägung der Verabreichung von Rasburicase umfassen.

Zytopenie und Infektion

Zytopenie kann über 30 Tage nach der CAR-T-Zell-Infusion anhalten und wird mit Lymphodepletionsschemata und CAR-T-Zell-Therapien assoziiert. Die Ätiologie von Zytopenie ist unklar, hängt jedoch wahrscheinlich mit fortgesetzter CAR-T-Aktivität und einer Störung der Hämatopoese zusammen, mit Hinweisen auf Hypozellularität, die sich häufig bei Untersuchungen des Knochenmarks zeigt (Tabelle 8) (Neelapu 2019). Die Zytopenie, die sich primär als Neutropenie und Thrombozytopenie zeigt, klingt bei den meisten Patienten letztlich wieder ab.

Etwa ein Viertel der Patienten (23 %) zeigen nach der CAR-T-Zell-Therapie eine Infektion, einschließlich Pilzinfektionen bei 5 % und lebensbedrohlicher Infektionen bei 4 % der Fälle (Hill 2018). Eine Infektion kann das Resultat der zugrundeliegenden Immunsuppression, der Auswirkungen der Lymphodepletion oder der Folgen der On-Target-off-Tumor-Toxizität, die zur B-Zell-Depletion führt, sein (Hirayama 2019).

B-Zell-Aplasie und Hypogammaglobulinämie

CD19-spezifische CAR-T-Zellen greifen normale B-Zellen an, was zu B-Zell-Aplasie führen kann und eine erwartete und häufige Auswirkung durch Anti-CD19-CAR-T-Zellen ist (Brudno 2016). Die B-Zell-Aplasie und die Hypogammaglobulinämie können nach der CAR-T-Zell-Therapie zwei Monate bis zu zwei Jahre andauern (Brudno 2016), so dass die Erkrankung langfristig überwacht und möglicherweise ein Rezidiv verhindert wird (Maus 2016). Die CTL019-vermittelte Eliminierung von normalen, CD-19-exprimierenden Vorläufern und reifen B-Zellen ist eine **On-Target-off-Tumor** - Toxizität. Als Infektionsprophylaxe kann eine intermittierende Infusion von Immunglobulin (IV-Immunglobulin [IgG]) notwendig sein (Bonifant 2016; Brudno 2016). Patienten sollten auf Infektionen überwacht und vorbeugende Maßnahmen getroffen werden.

Herz

Vorübergehende Herzinsuffizienz und vorübergehende Arrhythmie werden mit der CAR-T-Zell-Therapie und im Zusammenhang mit dem CRS assoziiert (Novartis 2018). Aufgrund des hohen Risikos von Arrhythmien wird die kardiologische Überwachung per Telemetrie vom Beginn der CAR-T-Zell-Therapie an bis zum Abklingen von entstandenen CRS-Symptomen empfohlen (Neelapu 2018).

Zukunftsperspektiven

Die Zulassung von CD19-CAR-T-Zell-Therapien wurde basierend auf einer relativ kleinen Anzahl von Patienten in einarmigen Phase-2-Studien erteilt. Die begrenzte Menge aktueller Daten bedeutet, dass weitere Daten zu

Tabelle 8. Beurteilung und Management von Zytopenien und Infektionen

	Beurteilung	Management
Zytopenie	Je nach institutionellen Richtlinien: Überwachung des Patienten auf Anzeichen/Symptome für Blutung, Anämie, Infektion	Überwachung des Blutbildes; Verabreichung von G-CSF bei Neutropenie; prophylaktische IVIG-Infusion; Blutprodukttransfusion zur Unterstützung bei Anämie und Thrombozytopenie
Infektion	Überwachung der Vitalzeichen (mindestens alle 4 Stunden bei Hospitalisierung); CBC mit Differential-CMP; Blut-Urin-Kulturen bei Fieber; zielgerichtete bildgebende Untersuchung, ausgehend von Symptomen der Infektion	Behandlung mit empirischem Breitbandantibiotikum; prophylaktisch antimikrobielle Wirkstoffe bei Verlängerung, Neutropenie Grad 4; Acetaminophen und Kühldecken bei Fieber/Rigor; IV-Flüssigkeiten; Einhaltung der institutionellen Protokolle für Prävention und Management der Infektion

CBC: großes Blutbild (complete blood count); CMP: umfassendes Stoffwechsel-Panel (comprehensive metabolic panel); G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (granulocytes colony-stimulating factor); IVIG: intravenöses Immunglobulin
Quellen: Brudno 2019; Neelapu 2019

Modul IV: Verabreichung der CAR-T-Zell-Therapie

Toxizität und Ergebnissen für Patienten, insbesondere zur potenziellen langfristigen **Genotoxizität**, erhoben und in regelmäßigen Abständen nach der Behandlung überprüft werden sollten. Ebenso befindet sich das Management von CAR-T-Zell-Toxizitäten in der Frühphase, was die Notwendigkeit der Entwicklung universeller Grading-Skalen für CRS und neurologische Toxizität hervorhebt, um generalisierbare Leitlinien für das Management von Toxizitäten erarbeiten zu können.

Eine risikoangepasste Dosierung von CAR-T-Zellen mit niedrigeren Dosen für Patienten mit höherer Krankheitslast kann die Toxizität reduzieren, möglicherweise ohne Einschränkungen der Wirksamkeit, weil eine höhere Krankheitslast mit einem höheren

CRS- und Neurotoxizitätsrisiko assoziiert wird. Solche risikoangepassten Ansätze sollten weiter untersucht werden (Brudno 2019).

Die Kosten und die Komplexität autologer T-Zell-Therapien behindern den breiteren Einsatz derselben. Die Entwicklung von standardmäßigen Produkten könnte in naher Zukunft möglich sein. Die große Herausforderung bei der Entwicklung von serienmäßig produzierten T-Zell-Therapien ist die Vermeidung einer immunologischen Abwehrreaktion und zwar sowohl einer Graft-versus-Host-Reaktion als auch einer Host-versus-Graft-Reaktion (June 2018). Derzeit laufen Evaluierungen von autologen CAR-T-Zell-Therapien.

Literaturverzeichnis

- Anderson K, Latchford T. Associated toxicities: assessment and management related to CAR T-cell therapy. *Clin J Oncol Nurs* 2019; 23:13-19
- Bonifant CL, Jackson HJ, Brentjens RJ, Curran KJ. Toxicity and management in CAR T-cell therapy. *Molecular Therapy—Oncolytics* 2016; 3:16011; doi:10.1038/mto.2016.11
- Brudno JN, Kochenderfer JN. Recent advances in CAR T-cell toxicity: mechanisms, manifestations and management. *Blood Rev* 2019; 34:45-55
- Brudno JN, Kochenderfer JN. Toxicities of chimeric antigen receptor T cells: recognition and management. *Blood* 2016; 30:3321-3330
- Buechner, J. et al. Global registration trial of efficacy and safety of CTL019 in pediatric and young adult patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia: an update to the interim analysis. Beim 22. Kongress der European Hematology Association S476 (Madrid, Spanien, 2017).
- Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy (FACT) Immune Effector Cell Standards. Erste Ausgabe, Version 1.1. 2018a; abrufbar auf: file:///C:/Users/Carol%20Krcmar/Downloads/STS_5_2_014_FACT_IEC_1stEdition_Version1_1_Standards_R0_03012018_WithCover.pdf. Zugriff im April 2021
- Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy (FACT) und Joint Accreditation Committee of ISCT/EBMT (JACIE). International Standards for Hematopoietic Cellular Therapy Product Collection, Processing and Administration Accreditation Manual. Version 7.0, 2018b
- J, Lundberg R, WC, et al. Cytokines in CAR T cell-associated neurotoxicity. *Front Immunol* 2020; 11:577027. doi: 10.3389/fimmu.2020.577027
- Gust J, Taraseviciute A, Turtle CJ. Neurotoxicity associated with CD19-targeted CAR T-Cell therapies. *CNS Drugs* 2018; 32:1091-1101
- Gust J, Hay KA, Hanafi L-A, Li D, Myerson D, Gonzalez-Cuyar LF, et al. Endothelial activation and blood-brain barrier disruption in neurotoxicity after adoptive immunotherapy with CD19 CAR-T cells. *Cancer Discov.* 2017; 7:1404-19
- Hill JA, Li D, Hay KA, et al. Infectious complications of CD19-targeted chimeric antigen receptor-modified T-cell immunotherapy. *Blood* 2018; 131:121-130
- Hirayama AV, Turtle CJ. Toxicities of CD19 CAR-T cell immunotherapy. *Am J Roentgenol* 2019; 94:S42-S49
- Jain T, Bar M, Kansagra AJ, et al. Use of chimeric antigen receptor T cell therapy in clinical practice for relapsed/refractory aggressive B cell non-Hodgkin lymphoma: an expert panel opinion from the American Society for Transplantation and Cellular Therapy. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019; 25:2305-2321
- June CH, Sadelain M. Chimeric antigen receptor therapy. *N Engl J Med* 2018; 379:64-73
- Karschnia P, Jordan JT, Forst DA, et al. Clinical presentation, management and biomarkers of neurotoxicity after adoptive immunotherapy with CAR T cells. *Blood* 2019; 133:2212-2221
- Kymriah 2021. Zusammenfassung von Produkteigenschaften. Abrufbar auf: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kymriah-epar-product-information_en.pdf. Zugriff im Mai 2021
- Lee DW, Santomaso BD, Locke FL, et al. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019; 25:625-638
- Lee DW, Gardner R, Porter DL, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood* 2014; 124:188-195
- Novartis Pharmaceuticals Corporation. 2018. https://www.hcp.novartis.com/globalassets/migration-root/hcp/eg-plus-assets/kymriah/kymriah_ref_physician_guide_digital.pdf. Zugriff im Mai 2021
- Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2018; 378:439-48
- Maus MV, Levine BL. Chimeric antigen receptor T-cell therapy for the community oncologist. *Oncologist* 2016; 21:608-617
- Neelapu SS, Tummala S, Kebriaei P, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy—assessment and management of toxicities. *Nat Rev Clin Oncol* 2018; 15:47-62
- Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, et al. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2017; 377:2531-2544
- Perica, K., Curran, K.J., Brentjens, R.J., & Giralto, S.A. Building a CAR garage: Preparing for the delivery of commercial CAR T cell products at Memorial Sloan Kettering Cancer Center. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018; 24:1135-1141.
- Porter D, Frey N, Wood PA, Weng Y, Grupp SA. Grading of cytokine release syndrome associated with the CAR T cell therapy tisagenlecleucel. *J Hematol Oncol.* 2018; 11:35
- Rivera AM, May S, Lei M, et al. CAR T-cell-associated neurotoxicity: current management and emerging treatment strategies. *Crit Care Nurs Q* 2020; 43:191-204

Modul IV: Verabreichung der CAR-T-Zell-Therapie

Rosenberg SA, Restifo NP. Adoptive cell transfer as personalized immunotherapy for human cancer. *Science* 2015; 348:62–68

Sandler RD, Tattersall RS, Schoemans H, et al. Diagnosis and management of secondary HLH/MAS following HSCT and CAR-T cell therapy in adults; a review of the literature and a survey of practice within EBMT centres on behalf of the Autoimmune Diseases Working Party (ADWP) and Transplant Complications Working Party (TCWP). *Front Immunol* 2020; 11:524. doi: 10.3389/fimmu.2020.00524. eCollection 2020

Santomasso BD, Park JH, Salloum D, et al. Clinical and biological correlates of neurotoxicity associated with Car T-cell therapy in patients with B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Discov* 2018; 8:958-971

Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2019; 380:45–56

Shah NN, Johnson BD, Fenske TS, et al. Intrathecal chemotherapy for management of steroid-refractory CAR T-cell associated neurotoxicity syndrome. *Blood Adv* 2020; 4:2119-2122

Shimabukuro-Vornhagen A, Gödel P, Marion Subklewe, et al. Cytokine release syndrome. *J Immunother Cancer* 2018; 6:56. doi: 10.1186/s40425 -018 -0343 -9

Taylor L, Rodriquez ES, Reese A, Anderson K. Building a Program: Implications for infrastructure, nursing education, and training for CAR T-cell therapy. *Clin J Oncol Nrsng* 2019; 23:20-26

Teachy DT, Bishop MR, Maloney DG, Grupp SA. Toxicity management after chimeric antigen receptor T cell therapy: One size does not fit 'ALL'. *Nat Rev Clin Oncol* 2018; 15:218. doi: 10.1038/nrclinonc.2018.19

Titov A, Petukhov A, Staliarova A. et al. The biological basis and clinical symptoms of CAR-T therapy-associated toxicities. *Cell Death Dis* 2018; 9:897. doi: 10.1038/s41419 -018 -0918 x

Yakoub-Agha I, Chabannon C, Bader P, et al. Management of adults and children undergoing chimeric antigen receptor 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* 2020; 105:297-316

Yescarta 2020. Zusammenfassung von Produkteigenschaften. Abrufbar auf https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yescarta-epar-product-information_en.pdf. Zugriff im Mai 2021

Quick Facts

- Patienten und Pflegepersonen sollten die Notwendigkeit der Kontaktaufnahme zu einer Fachkraft des Gesundheitswesens im Fall einer Veränderung des Wohlbefindens nicht nur im Zeitraum direkt nach der Infusion sondern auch Monate und sogar Jahre nach der CAR-T-Zell-Therapie verstehen.
- Hypogammaglobulinämie, eine Folge der B-Zell-Aplasie, tritt bei allen ansprechenden Patienten auf und kann über mehrere Jahre hinweg bestehen bleiben, was das Infektionsrisiko des Patienten erhöht.
- Regelmäßige Rezidivüberwachung von Patienten in Bezug auf das primäre hämatologische Malignom und neue Komplikationen wie sekundäre Malignome wird langfristig empfohlen.
- Die direkten und indirekten Kosten der Behandlung mit CAR-T-Zellen sind hoch und finanzielle Bedenken können zu psychologischen Folgen beitragen, die die Ängste und Stressfaktoren im Zusammenhang mit dieser neuartigen Behandlung verstärken können.

Modul V: Nachverfolgung, Überwachung und psychosoziale Implikationen

I. Einleitung

II. Mittelfristige Komplikationen der CAR-T-Zell-Therapie

A. COVID-19

III. Längerfristige Komplikationen der CAR-T-Zell-Therapie

IV. Unterstützung für Patienten und ihre Pflegepersonen

V. Lebensqualität, psychosoziale Belastung und Krebsüberleben

VI. Finanzielle Aspekte der CAR-T-Zell-Therapie

Literaturverzeichnis

Einleitung

Die Neuartigkeit der CAR-T-Zell-Therapie und die begrenzte Anzahl an Patienten, die bisher mit dieser neuartigen Therapie behandelt wurden, erschwert die Identifizierung von längerfristigen unerwünschten Ereignissen im Zusammenhang mit der Behandlung. Eine Nachverfolgungsstudie berichtete über seltenes Auftreten von unerwünschten Ereignissen, mit Ausnahme von B-Zell-Depletion und Hypogammaglobulinämie, ≥ 3 Jahre nach der Behandlung bei einer kleinen Gruppe von Patienten (Cappell 2020). Da CAR-T eine neue Therapiekategorie darstellt, bedürfen die derzeit zugelassenen Produkte einer engen Überwachung nach der Markteinführung. Die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) verlangt z. B. die Erhebung von Nachverfolgungsdaten behandelter Patienten über 15 Jahre hinweg, um die Bewertung der Wirksamkeit dieser Behandlungen auf langfristiger Basis sicherzustellen.

Wenngleich man weiß, dass der Großteil der mit CAR-T-Zellen einhergehenden Toxizitäten vor Tag 30 abklingen, können einige darüber hinaus anhalten und einige wenige Komplikationen setzen ggf. erst nach 30 Tagen ein. Häufige Bestimmungsfaktoren später Toxizität sind Alter, vorherige Therapien, Tumortyp, akute Toxizitäten und CAR-Konstrukt.

Es existieren derzeit keine klinischen Leitlinien für die Definition der längerfristigen Versorgung nach der CAR-T-Zell-Therapie, seien es ein Überwachungsplan für zukünftige Malignome, immunbedingte Ereignisse, das optimale Management von persistierender Zytopenie und Hypogammaglobulinämie oder Maßnahmen für das Screening von und den Umgang mit spät aufgetretenen neurologischen und psychiatrischen Problemen (Hossain 2020). Das Fehlen solcher Leitlinien macht es für Institutionen, die die CAR-T-Therapie anbieten, erforderlich und wichtig, ihre eigenen institutionellen Standards der einzuhaltenden Praxis zu entwickeln und zu implementieren.

Mittelfristige Komplikationen der CAR-T-Zell-Therapie

Zell-Infusion auf. Andere wiederum, z. B. die Graft-versus-Host-Krankheit (GvHD), die mit der allogenen CAR-T-Zell-Therapie assoziiert wird, können später auftreten, jedoch in relativ geringer Häufigkeit. Hypogammaglobulinämie, eine Folge der B-Zell-Aplasie, tritt bei allen ansprechenden Patienten auf und kann über mehrere Jahre hinweg bestehen bleiben, was als Marker für die Überwachung der CD19-spezifischen CAR-T-Zell-Aktivität im Zeitverlauf dient (Yakoub-Agha 2019). Patienten mit B-Zell-Aplasie

Tabelle 1. Potenzielle mittelfristige Folgen

Folgen	Anzeichen/Symptome	Management
Verzögerte(s) oder sekundäre(s) Makrophagenaktivierungssyndrom / hämophagozytische Lymphohistiozytose [siehe Modul 4]	Persistierendes hohes Fieber, Hepatosplenomegalie, Lymphadenopathie, Panzytopenie, fibrinolytische Koagulopathie, erhöhter Ferritinspiegel kann sich gleichzeitig mit dem CRS entwickeln	Unterstützende Maßnahmen; Verabreichung von Tocilizumab, Steroiden; Einhaltung von Standardbehandlungsprotokollen, sofern verfügbar
B-Zell-Aplasie/ Hypogammaglobulinämie [siehe Modul 4]	Fieber, Schüttelfrost (Anzeichen/Symptome einer Infektion)	IVIG; Übergang zu subkutanen Immunglobulinen nach 6 Monaten; Infektionsprophylaxe
Infektionen [siehe Modul 4]	Virale Infektionen der Atemwege häufig; Fieber, Schüttelfrost, Kurzatmigkeit, Tachykardie	Verabreichung von antimikrobiellen/antiviralen Wirkstoffen; unterstützende Maßnahmen
TLS [siehe Modul 4]	Hyperkaliämie, Hyperphosphatämie, Hyperurikämie	Prophylaktisch Allopurinol; Einhaltung von Standardbehandlungsprotokollen
CRS [siehe Modul 4]	Fieber, Hypotonie, Hypoxie	Einhaltung von Standardbehandlungsprotokollen je nach Grad
GvHD (bei Empfängern allogener HCT)	Ausschlag, Brennen/Rötung der Haut; Übelkeit, Erbrechen, Unterbauchkrämpfe, Appetitverlust, Durchfall; Gelbsucht	Steroide; Einhaltung von Standardbehandlungsprotokollen, sofern verfügbar
Erschöpfung	Chronische Müdigkeit/Energiemangel; Kopfschmerzen, Benommenheit	Sport, Yoga, Meditation, Pilates, Massagetherapie; geplante Ruhephasen während des Tages

CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom (cytokine release syndrome); GvHD: Graft-versus-Host-Krankheit (graft versus host disease); HCT: hämatopoetische Stammzelltransplantation (hematopoietic stem cell transplant); IVIG: intravenöses Immunglobulin; TLS: Tumorlysesyndrom
Quellen: Sandler 2020; Yakoub-Agha 2019; Brudno 2019

Modul V: Nachverfolgung, Überwachung und psychosoziale Implikationen

Tabelle 2. EBMT-Empfehlungen für Tests zur Überwachung auf mittelfristige Komplikationen

Test	Grundlage
CBC, biochemisches Panel, LDH, Fibrinogen, CRP	Standardmäßige Nachverfolgungstests zur Statusüberwachung
CMV, EBV, Adenovirus	Überwachung der viralen Reaktivierung
Quantitative Immunglobuline oder Serumprotein-Elektrophorese	Beurteilung der Immunrekonstitution
Periphere Blut-Immunphänotypisierung (CD3/4/8/16+56/19)	Überwachung der Immunerholung; hilfreich zur Anleitung der Anti-Infektionsprophylaxe
CAR-T-Zell-Überwachung (Überwachung von Anti-CD19-CAR-T-Zellen)	CAR-T-Zell-Persistenz
CBC: großes Blutbild (complete blood count); CMV: Cytomegalie-Virus; CRP: C-reaktives Protein; EBV: Epstein-Barr-Virus; LDH: Laktat-Dehydrogenase Übernommen von: Yakoub-Agha 2019	

haben ein höheres Infektionsrisiko. Abgesehen von IVIG als Prophylaxe gibt es bisher keine klaren Empfehlungen für die Behandlung oder Prävention von schwerer Hypogammaglobulinämie (**Tabelle 1**).

Es kann schwierig sein, die Symptome einer Komplikation von denen einer anderen zu unterscheiden, z. B. Fieber als Symptom einer Infektion und Fieber aufgrund des Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS). Labor- und verbesserte diagnostische Tests können die Differenzierung von zwei oder mehr Komplikationen zur Bestätigung und richtigen Behandlung einer Erkrankung erleichtern (**Tabelle 2**).

COVID-19-Impfstoffe

Die dramatischen Veränderungen in Bezug auf den Umfang und die Breite der SARS-CoV-2-Pandemie erschweren die Bereitstellung aktueller Informationen zu Empfehlungen von COVID-19-Impfstoffen für Empfänger von CAR-T-Zell-Therapien. Derzeit gibt es keine Daten zur Fähigkeit zugelassener Impfstoffe zur Auslösung der Immunreaktion bei Patienten, die eine CAR-T-Zell-Therapie erhalten. Diese Patienten sollten sich daher weiter an die Leitlinien halten, um ihr Exponierungsrisiko zu begrenzen. Die Impfung gegen COVID-19 sollte Vorrang vor allen regulären Impfungen haben und der

Tabelle 3. Potenzielle längerfristige Ereignisse nach der CAR-T-Zell-Therapie

Ereignis	Management
Zytopenie	Regelmäßige Überwachung des CBC mit Differential; G-CSF-Unterstützung und RBC sowie Bluttransfusion nach Bedarf
Hypogammaglobulinämie	Monatliche Überwachung des Immunglobulinspiegels; IVIG bei wiederkehrenden Infektionen; Erwägung von IVIG bei IgG-Spiegel <200 mg/dL, insbesondere wenn der IgA-Spiegel ebenfalls niedrig ist
Infektionen	Antimikrobielle Prophylaxe und Impfungen (d. h. Acyclovir oder Valacyclovir gegen HSV und VZV)
Sekundäre Malignome	Regelmäßige Überwachung auf MDS und Hautkrebs; Screening für solide Krebsarten gemäß Empfehlungen für die allgemeine Bevölkerung
Neurologische Störungen	Durchführung von Anamnese und körperlicher Untersuchung bei jedem Folgetermin
Autoimmunstörungen	Durchführung von Anamnese und körperlicher Untersuchung bei jedem Folgetermin
GVHD (Patienten mit vorheriger oder nachfolgender alloHCT)	Regelmäßige Überwachung auf Anzeichen und Symptome für akute und chronische GvHD
Fertilität	Konsultation eines Spezialisten für Fertilitäts erhalten vor dem Lymphodepletionsschema
alloHCT: allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation); CBC: großes Blutbild (complete blood count); G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (granulocyte colony stimulating factor); GvHD: Graft-vs-Host-Krankheit (graft versus host disease); HSV: Herpes-simplex-Virus; IVIG: intravenöses Immunglobulin; MDS: myelodysplastisches Syndrom; RBC: rote Blutkörperchen (red blood cells); VZV: Varicella-Zoster-Virus Quelle: Jain 2019; Buitrago 2019	

Impfstoff sollte allein verabreicht werden (EBMT 2021). Bei Patienten, die die COVID-19-Impfung vor der CAR-T-Zell-Therapie erhalten haben, ist es wahrscheinlich, dass der Vorgang der Lymphodepletion das immunologische Gedächtnis gelöscht hat, sodass diese Patienten als COVID-19-naive Patienten geimpft werden sollten. Die COVID-19-Impfung sollte verschoben werden, wenn die B-Zell-Aplasie früher als sechs Monate nach der Behandlung eingetreten ist (EBMT 2021).

Längerfristige Komplikationen der CAR-T-Zell-Therapie

Über die längerfristigen Komplikationen der CAR-T-Zell-Therapie ist wenig bekannt, da nur eine kleine Kohorte von Patienten über einen Zeitraum von mehr als zwei Jahren nachverfolgt wurde. Längerfristige Komplikationen der CAR-T-Zell-Therapie sind definiert als solche Komplikationen, die ab Tag 100 nach der Infusion auftreten (Yakoub-Agha 2019). Neben des Risikos des Rezidivs des primären hämatologischen Malignoms laufen Empfänger zellulärer Therapien Gefahr, neue Komplikationen zu entwickeln und zwar über die unmittelbaren Wochen nach der Zellinfusion hinaus, z. B. sekundäre Malignome sowie neurologische und andere hämatologische Störungen. Aus diesem Grund sollten Patienten alle drei Monate ab Tag 100 bis ein Jahr und dann jährlich auf späte Auswirkungen untersucht werden (Yakoub-Agha 2019).

Die Hauptkomplikation ist eine schwere langfristige Immunsuppression, die aus der Lymphodepletionschemotherapie und/oder der vorherigen Krebsbehandlung resultiert (Tabelle 3). Das CD19-Targeting kann die B-Zell-Depletion verlängern, abhängig von der hoch variablen Persistenz der CAR-T-Zellen, was insbesondere bei Kindern zu Hypogammaglobulinämie führt (Maude 2018).

Derzeit ist die klinische Beweislage nicht ausreichend, um zu dem Schluss zu gelangen, dass Patienten, die eine CAR-T-Therapie erhalten, von ihrer hämatologischen Krebserkrankung geheilt werden können. Daher umfasst das Follow-up-Management die enge Überwachung auf Hinweise auf ein Rezidiv und mögliche Spätfolgen der Behandlung. Aufgrund der begrenzten Anzahl von Patienten zur Nachverfolgung, die diese Behandlung erhalten haben, gibt es derzeit keine Standardbehandlungsempfehlungen für Patienten mit rezidivierender Erkrankung oder Progression der Erkrankung nach der CAR-T-Zell-Therapie.

Die Hauptsorge in Bezug auf potenzielle langfristige Komplikationen der CAR-T-Zell-Therapie sind nachfolgende Malignome und neue Inzidenzen oder Exazerbationen neurologischer oder autoimmuner Störungen (Jain 2019). Theoretisch könnten sekundäre Malignome aus dem Einsatz von retroviralen und lentiviralen Vektoren für die Übertragung des CAR-Gens in das Wirtsgenom resultieren (Jain 2019). Die zufällige Integration des exogenen Gens in das Wirtsgenom kann eine Störung wichtiger Wirtsgene an der Integrationsstelle verursachen, einschließlich des Risikos der Aktivierung von Protoonkogenen oder der Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen mit dem Risiko von Insertionsmutagenese. Diese genetische Manipulation von Zellen hat dazu geführt, dass Regulierungsbehörden vorschreiben, dass Fachkräfte des Gesundheitswesens Patienten, die CAR-T-Zellen erhalten haben, über einen Zeitraum von 15 Jahren hinweg nachverfolgen.

Hämatologische Toxizitäten nach einer CAR-T-Therapie können länger andauern, was sich in einer Studie als unabhängig vom myelotoxischen Effekt der Lymphodepletionsschemas erwiesen hat (Fried 2019) (Tabelle 4). Diese Autoren kamen zu dem Schluss, dass ein zweites Ereignis von Neutropenie und einige Fälle von Thrombozytopenie eintraten, unabhängig von der Lymphodepletionstherapie oder dem CRS/der hämophagozytischen Lymphohistiozytose, und stattdessen

Tabelle 4. Bei Nachverfolgung präsente Zytopenie nach Axi-cel

	Tag 180	Tag 270	Tag 360
Leukopenie Grad 3-4	16.7% (7/42)	9.4% (3/32)	3.2% (1/31)
Beliebige Leukopenie	64.3% (27/42)	56.3% (18/32)	51.6% (16/31)
Neutropenie Grad 3-4	11.9% (5/42)	9.4% (3/32)	9.7% (3/31)
Beliebige Neutropenie	42.9% (18/42)	37.5% (12/32)	25.8% (8/31)
Anämie Grad 3-4	7.1% (3/42)	3.1% (1/32)	3.2% (1/31)
Beliebige Anämie	31% (13/42)	31.3% (10/32)	22.6% (7/31)
Thrombozytopenie Grad 3-4	4.8% (2/42)	3.1% (1/32)	3.2% (1/31)
Beliebige Thrombozytopenie	45.2% (1/42)	43.8% (14/32)	38.7% (12/31)
Beliebige Zytopenie Grad 3-4	19% (8/42)	9.4% (3/32)	9.7% (3/31)
Zytopenie beliebigen Grades	81% (34/42)	71.9% (23/32)	67.7% (21/31)

Quelle: Logue 2021

Modul V: Nachverfolgung, Überwachung und psychosoziale Implikationen

zusammenhängend mit der Stammzelltransplantation als wahrscheinliches Ergebnis schlechter Knochenmarksreserve sowie mit dem CRS-Grad. In dieser Studie wurden bei spät einsetzender Neutropenie oder Thrombozytopenie keine wesentlichen infektiösen Ereignisse oder Blutungen beobachtet. In einer Studie war die Präsenz von CRS Grad ≥ 3 der einzige Faktor, der unabhängig mit dem Eintreten einer Infektion assoziiert werden konnte, wenngleich unklar ist, ob das CRS selbst oder die pharmakologische Intervention zur Behandlung des CRS (d. h. Tocilizumab oder Corticosteroide) zu diesem erhöhten Risiko beitragen (Park 2018).

Zu den unerwünschten Ereignissen, die nach 90 Tagen nach der CAR-T-Zell-Infusion bei Patienten mit rezidivierender/refraktärer NHL und CLL eintraten oder über 90 Tage hinaus andauerten, zählten hämatologische Störungen (11 %) davon 7 % Panzytopenie, neue Malignome (14 %) (myelodysplastisches Syndrom, Haut-/Nicht-Melanom, nicht-invasiver Blasenkrebs und neuropsychiatrische sowie kardiologische Störungen, je 8 %) (Cordeiro 2018). Schwere Hypogammaglobulinämie oder der IgG-Austausch über 90 Tage nach der letzten CAR-T-Zell-Infusion hinaus wurden bei 41 % der Patienten dokumentiert; bei 74 % der Patienten traten Infektionen auf. Diese Autoren gelangten zu dem Schluss, dass viele langfristigen Auswirkungen von CAR-T mit der vorherigen hämatopoetischen Stammzelltransplantation zusammenhängen könnten. Diese Studienergebnisse sind mit Vorsicht zu interpretieren, weil der Nachverfolgungszeitraum von 2,5 Jahren höchstwahrscheinlich nicht ausreicht, um die Frequenz der sekundären Malignome nach CAR-T einzuschätzen und weil andere Faktoren wie die zytotoxische Therapie vor CAR-T ggf. eine Rolle spielen (Penack 2020).

Derzeit gibt es zwei veröffentlichte Berichte über die Spätauswirkungen der CAR-T-Zell-Therapie. Gemäß einer Studie von Cordeiro et al (2018), zeigten die nachverfolgten Patienten (medianer Zeitpunkt 23 Monate): 20 % fortgesetzte Zytopenien, die der G-CSF-Unterstützung oder RBC oder Bluttransfusion erforderlich machen, mehr als 90 Tage nach der CAR-T-Zell-Infusion; acht mit nachfolgenden Malignomen; neuropsychiatrische Störungen bei fünf Patienten dokumentiert, fünf mit kardiovaskulären Ereignissen, vier mit Nierenfunktionsstörungen, drei mit Respirationserkrankungen. Schwere Hypogammaglobulinämie mehr als 90 Tage nach der letzten CAR-T-Zell-Infusion wurde bei 24 Patienten berichtet, dokumentierte Infektionen gab es bei 40 Patienten, 25 davon mit erforderlicher Hospitalisierung. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass die langfristigen Auswirkungen von CAR-T akzeptabel sind, dass die meisten Auswirkungen nicht schwer waren und dass die meisten Auswirkungen mit vorherigen oder nachfolgenden Therapien wie der HCT vor oder nach der CAR-T-Zell-Therapie zusammenhängen (Cordeiro 2018).

Schuster et al (2021) identifizierten in der JULIET-Studie im Rahmen des Berichts über langfristige Ergebnisse (medianer Zeitpunkt 40 Monate) als häufigste unerwünschte Ereignisse von Grad 3-4 Anämie (39 % der Patienten), verminderte Neutrophilanzahl (34 %), verminderte Blutplättchenanzahl (28 %), CRS (23 %) und Hypophosphatämie (13%). Die mediane Dauer bis zum Abklingen des ersten CRS lag bei sieben Tagen; die mediane Dauer bis zum Abklingen aller schweren neurologischen Ereignisse bei 13 Tagen. 19 von 23 Patienten mit neurologischen Ereignissen hatten auch CRS. Hohe Konzentrationen von Laktatdehydrogenase vor der CAR-T-Infusion wurden unabhängig mit schwerem CRS assoziiert und schweres CRS wurde mit schweren neurologischen Ereignissen assoziiert. Patienten, die ansprachen (vollständiges oder anteiliges Ansprechen) zeigten klinisch bedeutsame Verbesserungen bei der vom Patienten berichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Unterstützung für Patienten und ihre Pflegepersonen

Derzeit können ausschließlich zertifizierte Fachinstitutionen und Zentren die CAR-T-Zell-Therapie anbieten, was bedeutet, dass Patienten und ihre Pflegepersonen häufig zur Therapie zu einem ungünstig gelegenen Zentrum anreisen müssen. Die Versorgung in einem unbekannten Umfeld kann für Patienten mit Stress verbunden sein. Die Trennung von der Familie oder anderen Unterstützungsnetzwerken kann die Unruhe erhöhen. Es ist wichtig, dass Patienten und Pflegepersonen die Notwendigkeit der Kontaktaufnahme zu einer Fachkraft des Gesundheitswesens im Fall einer Veränderung des Wohlbefindens nicht nur im Zeitraum direkt nach der Infusion sondern auch Monate und sogar Jahre nach der CAR-T-Zell-Therapie verstehen. Glücklicherweise haben viele Zentren, die die CAR-T-Zell-Therapie anbieten, die Stelle eines CAR-T-Zell-Koordinators eingerichtet; dieser ist für die Koordination der Terminplanung und das Management der Patientenversorgung in einem multidisziplinären Team verantwortlich, ebenso wie der überweisende Arzt und/oder Onkologe des Patienten.

Patienten könnten davon profitieren, wenn sie eine produktspezifische Karte erhalten, auf der vermerkt ist, dass sie ein CAR-T-Zell-Produkt erhalten haben und wer der behandelnde Onkologe ist. So kann die geeignete Behandlung in Notfällen sichergestellt werden. Patienten sind anzuweisen, diese Karte jederzeit mit sich zu führen und sie vorzuzeigen, wenn sie sich mit Symptomen an eine andere Einrichtung wenden als die, in der sie die Behandlung erhalten haben.

Lebensqualität, psychosoziale Belastung und Krebsüberleben

Lebensqualität

Trotz der therapeutischen Fortschritte erlebt ein erheblicher Anteil der Patienten, bei denen ein aggressives B-Zell-Malignom diagnostiziert wurde, ein Rezidiv oder eine Erkrankung, die auf die Behandlung nicht anspricht. Viele dieser Patienten leiden unter einer erheblichen physischen und psychologischen Symptomlast sowie unter einer Beeinträchtigung ihrer Lebensqualität (QoL). Die Angst vor dem erneuten Auftreten der Erkrankung nach zwei oder mehr fehlgeschlagenen Behandlungen ist verständlich. Darüber hinaus sprechen Patienten und ihre Pflegepersonen häufig nicht offen über Missverständnisse in Bezug auf ihre Prognose, was sich auf ihre Fähigkeit auswirkt, sich in die sachkundige Entscheidung bezüglich ihrer Versorgung einzubringen (Odejide 2020).

Die Aufnahme von Gesprächen über Versorgungsoptionen, darunter ggf. auch die Präferenzen für die Versorgung am Lebensende, sollten idealerweise im Kontext von prognostischen Informationen geführt werden, um eine informierte Entscheidungsfindung zu fördern (Gilligan 2017). Patienten und ihre Pflegepersonen, die ihre Ziele für die Versorgung mitteilen, erhalten wahrscheinlicher die Art von Versorgung, die ihren Präferenzen entspricht und erleben wahrscheinlicher eine Verbesserung der QoL. Patienten, die an einer hämatologischen Krebserkrankung gestorben sind und an Gesprächen über die Ziele der Versorgung teilgenommen hatten, mussten kurz vor ihrem Tod weniger häufig auf den Krebs ausgerichtete intensivmedizinische Versorgung erleben und es war wahrscheinlicher, dass sie mehr als drei Tage vor ihrem Tod in ein Hospiz kamen (Odejide 2020). Diese Autoren kommen zu dem Schluss, dass die Förderung der patientenfokussierten Versorgung, die die individuellen Bedürfnisse am Ende des Lebens berücksichtigt, in Form von zeitnahen Gesprächen über die Ziele der Versorgung, die stattfinden, während der Patient noch im ambulanten Setting behandelt wird und an denen hämatologische Onkologen beteiligt sind, erreicht werden kann (Odejide 2020).

Psychosoziale Belastung

Da zu den Indikationen für den Einsatz der CAR-T-Zell-Therapie refraktäre oder nach der Standardtherapie rezidivierende Erkrankungen zählen, haben betroffene Patienten und ihre Familien bereits seit einiger Zeit mit der Krebserkrankung und -behandlung sowie mit den Nebenwirkungen zu tun. Nur wenige Studien erforschen die psychologischen Implikationen der CAR-T-Therapie oder umfassen eine QoL-Beurteilung. Eine aktuelle Studie berichtete über die Prävalenz von Angstzuständen

und depressiven Symptomen von 13,8 % bzw. 40 % bei hospitalisierten Patienten mit hämatologischen Malignomen in Woche 4 nach der CAR-T-Zell-Therapie (Dai 2021). Faktoren, die mit einem geringeren Risiko für Symptome von Angstzuständen assoziiert wurden, sind höhere Schulbildung und mittleres Alter. Ein erhöhtes Risiko depressiver Symptome wurde mit höherem Alter, nicht manueller Berufstätigkeit vor der Erkrankung und höheren Ausgaben für die Gesundheitsversorgung assoziiert; ein geringeres Depressionsrisiko wurde mit einer dörflichen Lebensumgebung und der Versorgung durch den Ehepartner/die Ehepartnerin assoziiert (Dai 2021). Eine weitere Studie meldete ähnliche Ergebnisse von mindestens einem klinisch bedeutsamen negativen neuropsychiatrischen Ergebnis (Angstzustände, Depression oder kognitive Schwierigkeiten) bei 50 % der Patienten zu einem medianen Zeitpunkt von drei Jahren nach der CAR-T-Therapie (Ruark 2020). Diese Autoren identifizierten ein jüngeres Alter, bestehende Angstzustände oder Depressionen vor der CAR-T-Zell-Therapie und akute Neurotoxizität als Risikofaktoren für langfristige neuropsychiatrische Probleme.

Im Gegensatz dazu zeigte eine der wenigen Studien zur Evaluierung der Auswirkungen der CAR-T-Zell-Therapie auf die gesundheitsbezogene QoL Vorteile bei Patienten, die auf Tisa-cel ansprachen (Maziarz 2020). Diese Verbesserungen über mehrere Subskalen hinweg zeigten sich in Monat 3 und wurde bis Monat 18 beibehalten.

Krebsüberleben

Der Beginn des Krebsüberlebens ist per Definition der mit der Krebsdiagnose beginnende Zeitraum, der über die gesamte Lebensspanne hinweg andauert und auf die Gesundheit einer Person nach der Therapie fokussiert ist, einschließlich des physischen, emotionalen und finanziellen Wohlbefindens. Daher sollte die Versorgung von Überlebenden als integraler Bestandteil des Krebsversorgungskontinuums betrachtet werden. Familienmitglieder, Freunde und Pflegepersonen werden in die Definition von Überlebenden aufgenommen, weil eine Krebserkrankung in den meisten Fällen nicht alleine erlebt wird.

Wenngleich nicht alle Spätfolgen der Behandlung verhindert werden können, kann eine enge Überwachung helfen, Probleme zeitnah zu erkennen und zu behandeln, so dass die Schwere gemindert und die Auswirkungen auf die QoL des Patienten reduziert werden können.

Psychologische Folgen des Überlebens einer Krebserkrankung können Depressionen und Angstzustände, posttraumatische Belastungsstörungen (PTBS), Angst vor dem erneuten Auftreten der Erkrankung und vor der Rückkehr zur Arbeit sowie finanzielle Probleme umfassen (Shapiro 2018). Trotz des häufigen Auftretens dieser psychosozialen Probleme werden sie häufig nicht

Modul V: Nachverfolgung, Überwachung und psychosoziale Implikationen

diagnostiziert oder behandelt, obwohl Interventionen wie Achtsamkeitspraktiken und Stressreduzierungstherapien, die Erhöhung der körperlichen Aktivität und die Aufklärung von Patienten relativ einfach umzusetzen sind (Shapiro 2018).

Mit dem Begriff „Belastung“ werden häufig die emotionalen Sorgen beschrieben, die Krebspatienten erleben (Holland 2007). Belastung zeigt sich in einem ganzen Spektrum, von Anpassungsstörungen bis hin zu diagnostizierbaren psychiatrischen Krankheiten. Eine einfache Form des Belastungs-Screenings ist das Stellen der von der NCCN empfohlenen Frage, mit der Patienten das Maß Ihrer Belastung auf einer Skala von 0 bis 10 angeben können („Wie würden Sie das Maß Ihrer Belastung auf einer Skala von 0 bis 10 einordnen?“). Ein selbst genannter Wert von 4 oder höher deutet darauf hin, dass Fachkräfte des Gesundheitswesens weitere Fragen stellen sollten, um die Ursache für die Belastung in Erfahrung zu bringen und den Patienten ggf. an einen psychosozialen oder unterstützenden Pflegedienst zu verweisen (Holland 2007).

Die Anzahl älterer Patienten, die eine Krebsdiagnose überleben, steigt weiter. Diese besondere Population stellt die Gesundheitsversorgungssysteme vor Herausforderungen und wenn diese Patienten nach ihren Zielen gefragt werden, nennen sie oft das selbstständige Leben und die Bewahrung ihrer kognitiven Fähigkeiten häufiger als die Verlängerung der Lebenszeit. Beurteilungswerkzeuge, die auf Screening-Probleme mit älteren Patienten ausgerichtet sind, könnten die Spätfolgen der Behandlung bei dieser Population präziser identifizieren.

Die Förderung der Gesundheit ist die Grundlage für die Verbesserung von Gesundheit und Wohlbefinden, insbesondere für Krebsüberlebende. Das Praktizieren der Gesundheitsförderung kann folgende Maßnahmen umfassen:

- Gewichtsmanagement
- Erhöhung der körperlichen Aktivität
- Gesunde Ernährung
- Aufgeben des Rauchens
- Reduzierung des Alkoholkonsums

Bedürfnisse von Pflegepersonen

Patienten, die CAR-T-Zellen erhalten, werden in den meisten Institutionen aufgefordert, sich für die Erholungszeit eine Pflegeperson zu sichern. Dadurch, dass die Erkrankung zum Zeitpunkt dieser Behandlung häufig bereits fortgeschritten ist, sind diese Patienten auf die Unterstützung anderer Menschen im Alltag angewiesen.

Während sie körperliche und emotionale Unterstützung für den Krebsüberlebenden leisten, erleben diese Pflegepersonen häufig selbst nachteilige Auswirkungen auf ihre Gesundheit wie Belastungserscheinungen aufgrund der rezidivierenden/refraktären Erkrankung des Patienten und Unsicherheit in Bezug auf die Ergebnisse der CAR-T-Zell-Therapie (Barata 2021).

Pflegepersonen erleben dieselben Probleme wie Krebsüberlebende: Erschöpfung, Schlaflosigkeit, Verlust körperlicher Belastbarkeit, Appetits- und Gewichtsverlust, Depressionen, Angstzustände PTBS und Einkommensverluste (Girgis 2013). Die Bedürfnisse von Pflegepersonen verändern sich mit den sich verändernden Bedürfnissen der zu pflegenden Person. Es ist jedoch weniger wahrscheinlich, dass Pflegepersonen psychologische Dienste annehmen als Patienten, und das trotz der hohen Stressbelastung. In der ersten veröffentlichten Studie zu CAR-T-Zell-Pflegepersonen wurde beispielsweise ein verschlechterter Gesundheitszustand des Patienten mit einer Zunahme von Depressionen und Belastung der Pflegeperson im Zeitverlauf assoziiert (Barata 2021). Diese Studienergebnisse legen nahe, dass die frühzeitige Identifizierung und Überweisung zu geeigneten Unterstützungsdiensten wie Sozialarbeitern oder Psychologen für diese Gruppe von Pflegepersonen erforderlich ist. Die Ergebnisse heben außerdem die Notwendigkeit hervor, sich um das Wohlbefinden von Pflegepersonen zu kümmern, vorzugsweise vor der CAR-T-Zell-Therapie, und die möglichen längerfristigen Auswirkungen der CAR-T-Zell-Therapie auf die Ergebnisse von Pflegepersonen nachzuverfolgen.

Finanzielle Aspekte der CAR-T-Zell-Therapie

Zur Vervollständigung der Diskussion über das Überleben nach der CAR-T-Therapie sind auch die Auswirkungen der Kosten der Behandlung auf den Patienten und die Familie zu erwähnen. Die Kosten sind hoch [siehe Modul 2] und finanzielle Bedenken können zu psychologischen Folgen beitragen, die die Ängste und Stressfaktoren im Zusammenhang mit der Behandlung verstärken können (Buitrago 2019). Während die Kosten der Behandlung selbst bereits hoch sind, sammeln sich darüber hinaus auch Nebenkosten an, z. B. für den Transport und die Unterbringung, wenn am Ort der Behandlung übernachtet werden muss, und die täglichen Ausgaben des Lebens. Zu den Folgen der finanziellen Belastung durch Krebs zählen:

- Nichteinhaltung der Medikation,
- schlechtere gesundheitsbezogene QoL, psychische Gesundheit, Zufriedenheit mit sozialen Aktivitäten und Beziehungen,

Modul V: Nachverfolgung, Überwachung und psychosoziale Implikationen

Textfeld 1. Interventionen zur Unterstützung von Patienten/Pflegepersonen im Umgang mit finanziellen Aspekten der Behandlung

- Offene Gespräche mit Patienten und Pflegepersonen über die realistischen Gesamtkosten der Behandlung mit CAR-T-Zellen sollten zu Beginn der Behandlung geführt werden.
- Patienten sollten auf Quellen für finanzielle Hilfe hingewiesen und dazu angeregt werden, selbst nach solchen Quellen zu suchen.
- Durchführung laufender Beurteilungen des Patienten/der Pflegeperson auf psychosoziale Folgen der finanziellen Belastung der Behandlung, einschließlich der Angst vor dem Wiederauftreten der Erkrankung.

Übernommen von: Buitrago 2019

- Verbrauch von Ersparnissen, Insolvenz, was sich mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziieren lässt (NCI 2018)

Die finanzielle Belastung der Krebsbehandlung, insbesondere der CAR-T-Zell-Therapie, gibt nicht nur auf wirtschaftlicher Ebene Anlass zur Sorge, sondern ist auch eine Situation, die akute Belastung auslösen und psychologische Folgen haben kann. Patienten und ihre Familien sollten dazu angeregt werden, sich finanziell beraten zu lassen und Ressourcen vermittelt bekommen, die unterstützen können (Textfeld 1). Beachtenswert ist, dass die CAR-T-Zell-Therapie in einigen Ländern von den Krankenversicherungen übernommen wird.

Literaturverzeichnis

Barata A, Hoogland AI, Hyland KA, et al. Quality of life in caregivers of patients receiving chimeric antigen receptor T-cell therapy. *Psycho-Oncology* 2021;1-8. DOI: 10.1002/pon.5674

Brudno JN, Kochenderfer JN. Recent advances in CAR T-cell toxicity: mechanisms, manifestations and management. *Blood Rev* 2019; 34:45-55

Buitrago J, Adkins S, Hawkins M, et al. Adult survivorship: considerations following CAR T-cell therapy. *Clin J Oncol Nurs* 2019; 23(Suppl):42-48

Cappell KM, Sherry RM, Yang JC, et al. Long-term follow-up of anti-CD19 chimeric antigen receptor T-cell therapy. *J Clin Oncol* 2020; 38:3805-3815

Cordeiro A, Bezerra ED, Hill JA, Turtle CJ, Maloney DG, Bar M. Late effects of CD19-targeted CAR-T cell therapy. *Blood*. 2018;132:223.

Dai H, Xu S, Han J, et al. Prevalence and factors associated with anxiety and depressive symptoms among patients hospitalized with hematological malignancies after chimeric antigen receptor T-cell (CAR T) therapy: a cross-sectional study. *J Affect Disord* 2021; 286:33-39

European Bone Marrow Transplant. COVID-19 and BMT: Vaccine Recommendations. Abrufbar auf: <https://www.ebmt.org/sites/default/files/2021-05/COVID%20vaccines%20version%206.02%20-%202021-05-28.pdf>. Abruf: August 2021

Fried S, Abvigdor A, Bielorai B, et al. Early and late hematologic toxicity following CD19 CAR-T cells. *Bone Marrow Transplant* 2019; 54:1643-1650

Gilligan T, Coyle N, Frankel RM, et al. Patient-clinician communication: American Society of Clinical Oncology consensus guideline. *J Clin Oncol*. 2017;35:3618-3632

Girgis A, Lambert S, Johnson C, Waller A, Currow D. Physical, psychosocial, relationship, and economic burden of caring for people with cancer: a review. *J Oncol Pract* 2013; 9:197-202

Holland JC, Bultz BD. The NCCN guideline for distress management: a case for making distress the sixth vital sign. *J Natl Compr Canc Netw* 2007; 5:3-7

Hossain NM, Nishimura MI. Late events after CD-19 CAR-T treatment. *Biol Blood Marrow Transplant* 2020; 26:e1-e2

Jain T, Bar M, Kansagra AJ, et al. Use of chimeric antigen receptor T cell therapy in clinical practice for relapsed/refractory aggressive B cell non-Hodgkin lymphoma: an expert panel opinion from the American Society for Transplantation and Cellular Therapy. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019; 25:2305-2321

Logue JM, Zucchetti E, Bachmeier CA, et al. Immune reconstitution and associated infections following axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory large B-cell lymphoma. *Haematologica* 2021; 106:978-986

Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2018; 378:439-48

Modul V: Nachverfolgung, Überwachung und psychosoziale Implikationen

Maziarz RT, Waller EK, Jaeger U, et al. Patient-reported long-term quality of life after tisagenlecleucel in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood Adv* 2020; 4:629-637

National Cancer Institute. Financial toxicity (financial distress) and cancer treatment (PDQ®)—Health professional version. 2018. Abgerufen auf <https://www.cancer.gov/about-cancer/managing-care/track-care-costs/financial-toxicity-hp-pdq>. Zugriff im Mai 2021

Odejide OO, Uno H, Murillo A, et al. Goals of care discussions for patients with blood cancers: association of person, place and time with end-of-life care utilization. *Cancer* 2020; 126:515-522

Park JH, Romero FA, Taur Y, et al. Cytokine release syndrome grade as a predictive marker for infections in patients with relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia treated with chimeric antigen receptor T cells. *Clin Infect Dis* 2018; 67:533-540

Penack O, Koenecke C. Complications after CD19+ CAR T cell therapy. *Cancers* 2020; 12:3445; <https://doi.org/10.3390/cancers12113445>

Ruark J, Mullane E, Cleary N, et al. Patient-reported neuropsychiatric outcomes of long-term survivors after chimeric antigen receptor-T cell therapy. *Biol Blood Marrow Transplant* 2020; 26:34-43

Sandler RD, Tattersall RS, Schoemans H, et al. Diagnosis and management of secondary HLH/MAS following HSCT and CAR-T cell therapy in adults; a review of the literature and a survey of practice within EBMT centres on behalf of the Autoimmune Diseases Working Party (ADWP) and Transplant Complications Working Party (TCWP). *Front Immunol* 2020; 11:524. doi: 10.3389/fimmu.2020.00524. eCollection 2020

Schuster SJ, Tam CS, Borchmann P, et al. Long-term clinical outcomes of tisagenlecleucel in patients with relapsed or refractory aggressive B-cell lymphomas (JULIET): a multicenter, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2021; [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00375-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00375-2)

Shapiro CL. Cancer survivorship. *N Engl J Med* 2018; 379:2438-2450

Taylor L, Rodriguez ES, Reese A, Anderson K. Building a Program: Implications for infrastructure, nursing education, and training for CAR T-cell therapy. *Clin J Oncol Nurs* 2019; 23:20-26

Yakoub-Agha I, Chabannon C, Bader P, et al. Management of adults and children undergoing chimeric antigen receptor 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* 2018; 105:297-316

Quick Facts

- Die CAR-T-Zell-Therapie stellt einen vorteilhaften Wandel in der Behandlung von refraktär-rezidivierender ALL bei Kindern und jungen Erwachsenen dar, wird jedoch mit einzigartigen, schweren Toxizitäten assoziiert.
- Die Leukapherese von T-Zellen kann bei Kindern aufgrund ihrer Physiologie und der höheren Anfälligkeit für Hypothermie oder Hypokaliämie im Verlauf des Vorgangs eine größere Herausforderung sein.
- Die frühzeitige Erkennung des Zytokin-Freisetzungssyndroms (CRS) kann bei pädiatrischen Patienten schwierig sein, senkt jedoch das Risiko von lebensbedrohlichen Folgen.
- Speziell für die pädiatrische Population entwickelte Hilfsmittel werden für die Beurteilung von Anzeichen/Symptomen von Neurotoxizität im Zusammenhang mit T-Zellen, z. B. Tremor, Sprachveränderungen, Delirium, empfohlen.
- Studienergebnissen zufolge war der Zeitrahmen für die Verbesserung der QoL nach der CAR-T-Zell-Therapie kürzer als bei der traditionellen Behandlung gegen rezidivierende/refraktäre ALL.
- Behandlungsbedingte sekundäre Krebserkrankungen und Komorbiditäten sind die dringendsten Probleme der Überlebenden pädiatrischer Krebserkrankungen.

Modul VI: CAR T-Zell-Therapie innerhalb der pädiatrischen Population

- I. Einleitung
- II. Indikationen
 - A. Studienergebnisse
- III. Patientenauswahl
 - A. Infektions-Screening
- IV. Vorbereitung auf die Verabreichung von CAR-T-Zellen im pädiatrischen Setting
 - A. Leukapherese
 - B. Brückenchemotherapie
 - C. Lymphodepletion
- V. Verabreichung und Überwachung der CAR-T-Zell-Therapie
 - A. Institutionelle Überlegungen
 - B. Management von Patienten, die CAR-T-Zellen erhalten
 - C. Aufklärung von Familie und Patient
 - D. Management von Infusionsreaktionen
- VI. Erkennung und Management von Behandlungstoxizitäten
- VII. Psychosoziale Folgen der Behandlung und Lebensqualität
- VIII. Längerfristige Komplikationen und Nachverfolgung
 - A. Überwachung auf längerfristige Komplikationen
 - B. Spätfolgen der pädiatrischen Behandlung
- IX. Überwachung auf längerfristige Komplikationen
- X. Zukunftsperspektiven
- Literaturverzeichnis

Dieses Modul beinhaltet Informationen, die sich konkret auf die Verabreichung von CAR-T-Zellen an pädiatrische Patienten beziehen. In den Modulen 1, 2, 3, 4 und 5 finden Sie detaillierte Informationen über das Immunsystem, die Verabreichung der CAR-T-Zell-Therapie, den Umgang mit Nebenwirkungen, die Nachverfolgung und die längerfristige Pflege.

Einleitung

Akute lymphoblastische Leukämie (ALL) ist die häufigste Krebsart bei Kindern und macht 75 bis 80 % der akuten Leukämien bei Kindern aus (Chessells 2003). Die Vorläufer-B-Zell-ALL (B-ALL) ist die häufigste Form der ALL und umfasst mehr als 20 Subtypen von variabler Prävalenz je nach Alter. In den letzten Jahrzehnten wurden dramatische Verbesserungen bei pädiatrischer ALL erzielt, vor allem durch das bessere Verständnis der molekularen Genetik und Pathogenese der Erkrankung, die Anwendung von risikoangepassten Therapien und neue zielgerichtete Wirkstoffe sowie die Durchführung der allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HCT) (NCIa). Im Zeitraum von 1975 bis 2010 ist das 5-Jahres-Überleben bei ALL von 60 % auf ca. 90 % bei Kindern im Alter von unter 15 Jahren und von 28 % auf über 75 % bei Jugendlichen im Alter von 15 bis 19 Jahren gestiegen (Howlader 2015) bei einem definitiven Trend hin zum Rückgang des **Gesamtüberlebens** mit steigendem Alter (Buchanan 2000).

Etwa 2 % bis 3 % der Patienten haben eine refraktäre Erkrankung, die auf die Chemotherapie nicht anspricht, und 15 % bis 20 % erleben ein Rezidiv. Der Ort des Rezidivs und der Zeitraum von der Diagnose bis zum Rezidiv sind zwei wichtige Risikofaktoren zur Bestimmung der Prognose und des Ansatzes bei der weiteren Behandlung (NCIa). Bei der B-ALL beeinflussen Genmutationen das Rezidivieren, weil solche Mutationen zur Chemotherapieresistenz beitragen (Meyer 2013). Refraktäre/rezidivierende ALL lässt sich in dieser Population schwer behandeln. Die Prognose ist historisch schlecht, insbesondere bei einer Ph-negativen Erkrankung (NCIa). Bei der Verfolgung des konventionellen Therapieansatzes wurde die Intensität der Chemotherapie bis zur Toleranzgrenze gesteigert und weitere Verbesserungen der Ergebnisse und der Reduzierung von unerwünschten Ereignissen bedürfen nunmehr neuartiger therapeutischer Ansätze (Inaba 2020).

Kurz gesagt werden CAR-T-Zellen über genetische Modifizierungen der eigenen T-Zellen des Patienten, die über die Leukapherese gewonnen werden, generiert. Die isolierten Zellen werden über virale Transduktion oder nicht-viralen Gentransfer aktiviert und genetisch

modifiziert (**Abbildung 1**). Nach der Modifizierung oder Umgestaltung exprimieren die CAR-T-Zellen einen künstlichen chimärischen Zelloberflächenrezeptor (CAR), der eine extrazelluläre Antigenerkennungsdomäne umfasst. Dieser extrazelluläre Teil des CAR ermöglicht die Erkennung eines spezifischen Antigens (wie CD19) und die signalgebende Domäne stimuliert die T-Zell-Proliferation, Zytolyse und Zytokinsekretion, so dass die Zielzelle (z. B. eine B-Zelle) eliminiert werden kann (Mahadeo 2019). **[Siehe Modul 2 für detaillierte Informationen zum CAR-T-Zell-Herstellungsprozess.]**

Indikationen

Die auf CD19 ausgerichtete chimärische Antigenrezeptor-(CAR)-T-Zell-Therapie ist eine therapeutische Strategie für pädiatrische B-ALL-Patienten mit refraktärer Erkrankung oder im zweiten oder nachfolgenden Rezidiv (NCIa). Ein häufiges Ziel der CAR-modifizierten T-Zellen ist das CD19-Antigen, das auf nahezu allen normalen B-Zellen und den meisten bösartigen B-Zellen exprimiert wird. 2017 hat die FDA (US Food and Drug Administration) die erste CAR-T-Zell-Therapie, Tisagenlecleucel (Tisa-cel, ein auf CD19 ausgerichteter Wirkstoff), zugelassen. Die Therapie wird mit einer Gesamtansprechrate von fast 90 % unter Patienten im Alter von bis zu 25 Jahren mit refraktärer oder im zweiten oder nachfolgenden Rezidiv befindlicher B-ALL assoziiert (Maude 2018). Weil CAR-T-Zellen zu extramedullären Stellen wie dem ZNS und den Hoden migrieren können, können sie nicht nur für Patienten mit isoliertem Knochenmark-Rezidiv sondern auch für jene mit isoliertem oder kombiniertem extramedullärem Rezidiv in Betracht gezogen werden (Maude 2014). Es gibt Belege dafür, dass Patienten, die CAR-T-Zellen erhalten, langfristig und ohne nachfolgende HCT in die Remission gehen können (Nishikawa 2012). Wenngleich diese Therapie einen Wandel bei der Krebsbehandlung innerhalb der pädiatrischen Population darstellt, wird sie mit einzigartigen Toxizitäten assoziiert, die zu einer rapiden und lebensbedrohlichen kardiorespiratorischen und/oder neurologischen Verschlechterung führen können (Mahadeo 2019). Die berichteten Nebenwirkungen der Behandlung können zwar schwer sein, haben sich aber als reversibel erwiesen (NCIa).



Abbildung 1. Schritte der Verabreichung der CAR-T-Zell-Therapie.

Modul VI: CAR T-Zell-Therapie innerhalb der pädiatrischen Population

Tabelle 1. Wichtige Ergebnisse der Phase-2-Studie ELIANA unter pädiatrischen/jungen erwachsenen Patienten (N=75)

Variabel	Ergebnisse
Gesamtremissionsrate (ORR) innerhalb von 3 Monaten	81%
Vollständige Remission (CR)	60%
Gesamtüberleben bei 6 Monaten	90%
Gesamtüberleben bei 12 Monaten	76%
Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 ¹	73%
CRS	77%
CRS Grad 4	25%
Neurotoxizität	40%
Neurotoxizität Grad 3 (nicht Grad 4)	13%
Thrombozytopenie Grad 3-4, bis Tag 28 nicht abgeklungen	41%
Neutropenie Grad 3-4, bis Tag 28 nicht abgeklungen	53%
Wahrscheinlichkeit der B-Zell-Aplasie bei 6 Monaten	83%
CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom (cytokine release syndrome)	
¹ Unerwünschte Ereignisse innerhalb von 8 Wochen nach der CAR-T-Zell-Infusion	
Quelle: Maude 2018	

Studienergebnisse

Die zentrale, multizentrische Phase-2-Studie ELIANA, durchgeführt unter pädiatrischen und jungen erwachsenen Patienten mit rezidivierender/refraktärer B-ALL, ergab die klinische Evidenz für die Zulassung einer auf CD19 ausgerichteten CAR-T-Zell-Therapie durch die FDA. Die wichtigsten Ergebnisse dieser Studie sind in **Tabelle 1** dargestellt.

Der mediane Zeitraum bis zum Einsetzen des Zytokin-Freisetzungssyndroms (CRS, siehe unten), einer lebensbedrohlichen Toxizität, lag innerhalb dieser Population bei drei Tagen (Spanne: 1-51 Tage) und die mediane Dauer lag bei acht Tagen mit 47 % Aufnahme auf die Intensivstation. Der Großteil der neurologischen Ereignisse trat während des CRS oder kurz nach Abklingen des CRS ein und konnte mit unterstützender Versorgung gehandelt werden. Die fortgesetzte Persistenz von CAR-T-Zellen wurde über ein Jahr nach der Infusion bei Patienten mit Ansprechen auf die Behandlung beobachtet (Maude 2018).

Patientenauswahl

Die Eignung für CAR-T-Zellen sollte an Kriterien gekoppelt werden, die in Protokollen für klinische Studien oder behördlich zugelassenen Indikationen genannt werden, wenngleich es unter Umständen Patienten gibt, die von der CAR-T-Zell-Therapie profitieren würden, diese Kriterien jedoch nicht erfüllen (Laetsch 2021), wie in

nicht-klinischen Studien demonstriert wurde (Grupp 2019). Institutionen, die diese Therapien anbieten, sollten sich an die Produktlabels und Leitlinien zur Risikobewertungs- und -minderungsstrategie (REMS) sowie Risikomanagementpläne (RMP) halten.

Überlegungen zur Patientenauswahl und Evaluation:

- kein Nachweis nicht kontrollierter Infektionen
- kein Nachweis einer aktiven Graft-versus-Host-Krankheit (GvHD)
- keine kürzlich erfolgt Spender-Lymphozyteninfusion (mindestens 6 Wochen seit der letzten Infusion)
- keine Immunsuppression nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation (alloHCT) erhalten
- Evaluation von Stellen aktiver Erkrankung und Präsenz von Immunaktivierung

Die Aufklärung zur Einwilligung in die Behandlung sollte Beschreibungen der Risiken und des Nutzens im Zusammenhang mit Leukapherese, Lymphodepletion, behandlungsbedingten Nebenwirkungen, Brückenchemotherapie, intensivmedizinischer Versorgung und Anti-IL-6-Therapie umfassen (Mahadeo 2019). Patienten, die als Kandidaten für die CAR-T-Zell-Therapie identifiziert wurden und nicht an einer klinischen Studie teilnehmen, sollten so schnell wie möglich an die finanzielle Beratung verwiesen werden, um Verzögerungen des Beginns der Behandlung zu vermeiden.

Infektions-Screening

Innenhab von 30 Tagen vor der Leukapherese sollte ein Infektions-Screening durchgeführt werden. Folgende Tests sollten enthalten sein:

- Hepatitis-B-Oberflächenantigen (HBsAg)
- Anti-Hepatitis-B-Kern-Antikörper (HBcAb)
- Anti-Hepatitis-C-Virus-Antikörper (HCVAb)
- Anti-Human-Immundefizienz-Virus-Antikörper (HIV)
- HIV-1 / HCV / HBV-Nukleinsäuretest
- HHV-6 IgG (Herpesvirus 6 Ab Panel)
- Zytomegalovirus (CMV) IgG und IgM (MD Anderson 2021)

Die meisten Patienten, die CAR-T erhalten, erhalten vor der CAR-T-Zell-Infusion eine auf Fludarabin basierende Chemotherapie. Fludarabin verursacht Immunsuppression und kann das Risiko opportunistischer Infektionen erhöhen. Darüber hinaus erhöhen CAR-T-Zellen, die B-Zellen angreifen, das Risiko einer Infektion durch B-Zell-Aplasie. Daher sollte die Infektionsprophylaxe gemäß den institutionellen Versorgungsstandards implementiert werden.

Vorbereitung auf die CAR-T-Zell-Verabreichung

Leukapherese

Zur Sicherstellung des optimalen Ansprechens und der Reduzierung von Toxizitäten sind Eigenschaften des Patienten und der Erkrankung wie der Therapie- und Erkrankungsverlauf kritische Faktoren bei der Festlegung des zeitlichen Ablaufs der Leukapherese und der Notwendigkeit der Durchführung und der Art der Brückentherapie (Laetsch 2021).

Die vorherige Entnahme von T-Zellen, die bis zu 30 Monate vor der Herstellung gelagert werden können, sollte bei Patienten mit hohem Risiko des Nichtansprechens in Erwägung gezogen werden, weil es Belege dafür gibt, dass die Proliferationsfähigkeit von T-Zellen mit zunehmender Chemotherapie-Exponierung nachlässt (Das 2019). In einigen Zentren wird die frühzeitige Entnahme bei Patienten mit risikoreicher Erkrankung nach dem ersten Versuch der Salvage-Therapie nach dem Rezidiv durchgeführt.

Die derzeitigen Leitlinien für die Leukapherese vor der Tisa-cel-Herstellung legen nahe, dass eine absolute Lymphozytenzahl von $> 100 /\mu\text{L}$ akzeptabel sein kann, dass jedoch eine Zahl von $> 500 /\mu\text{L}$ oder eine periphere CD3-Anzahl von $> 150 /\mu\text{L}$ sicherstellt, dass T-Zellen in

ausreichender Menge entnommen werden (Mahadeo 2019). Die Leukapherese kann bei Kindern aufgrund der Physiologie und des geringen extrakorporalen Volumens sowie der höheren Anfälligkeit für Hypothermie oder Hypokalzämie während der Leukapherese eine größere Herausforderung sein (Ceppi 2018). Pädiatrische Patienten sollten einen Test vor der Entnahme durchlaufen, damit sichergestellt ist, dass sie medizinisch für das Verfahren geeignet sind; sie sollten hämodynamisch stabil und frei von nicht kontrollierten Infektionen sein (Mahadeo 2019). Während des Verfahrens sollten die Patienten eng auf Hypotonie, Hypokalzämie und katheterbedingte Schmerzen sein, insbesondere Säuglinge und Kleinkinder, die Symptome ggf. noch nicht verbalisieren können.

Der Auswaschzeitraum (Zeitraum zwischen der letzten Verabreichung eines therapeutischen Wirkstoffs oder GvHD-Wirkstoffs und der Entnahme von T-Zellen) variiert je nach Art der Behandlung/Medikation, liegt aber in der Regel bei vier bis acht Wochen und kann bis zu 12 Wochen andauern. [Siehe Modul 3 für eine vollständige Beschreibung des Prozesses der Veränderung von T-Zellen.]

Brückenchemotherapie

Die meisten Patienten benötigen zur Wahrung der Kontrolle über die Erkrankung eine Brückentherapie. Das primäre Ziel besteht in der Senkung der Krankheitslast bei gleichzeitiger Minimierung der Toxizität, die die CAR-T-Zell-Infusion verzögern oder verhindern könnte. Die Art der angewandten Brückentherapie hängt von der Krankheitslast, vorherigen Behandlungen und dem Auswaschzeitraum von Chemotherapie-Schemata ab. Patienten mit schnell voranschreitender Erkrankung brauchen ggf. eine intensive Therapie, die mit einem erhöhten Risiko von Infektionen und Organtoxizität assoziiert ist. Während der Brückentherapie sollte eine regelmäßige, auf das zentrale Nervensystem ausgerichtete Behandlung in Erwägung gezogen werden (Laetsch 2021). Als Brückentherapie zur Kontrolle der Krankheitslast kommt auch eine Strahlentherapie in Frage, insbesondere wenn lokale Entzündungen durch infiltrierende CAR-T-Zellen Auswirkungen auf die Nervenfunktion haben könnten (d. h. Rückenmark, Sehnerv) (Laetsch 2021).

Lymphodepletion

Wie bei Erwachsenen ist eine Lymphodepletions-Chemotherapie mit Fludarabin und Cyclophosphamid erforderlich, um das Einwachsen und Ausbreiten von adoptiv transplantierten CD19-CAR-T-Zellen zu ermöglichen. Die üblicherweise empfohlene Fludarabin-Dosis liegt bei $30 \text{ mg}/\text{m}^2 \times 4$ Tagen und die Cyclophosphamid-Dosis bei $500 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{Tag} \times 2$ Tage. Ein Vergleich der Dosisintensität von Cyclophosphamid in Bezug auf Sicherheit und Wirksamkeit (hohe Dosis Cyclophosphamid von $3 \text{ mg}/\text{m}^2$ und $\leq 1,5 \text{ mg}/\text{m}^2$) legt nahe, dass die

Modul VI: CAR T-Zell-Therapie innerhalb der pädiatrischen Population

Dosisintensität der konditionierenden Chemotherapie positive Auswirkungen auf das Ansprechen hat, ohne negative Auswirkungen auf die Toxizität (Curran 2019). Diese Studie kommt außerdem zu dem Schluss, dass eine minimale Krankheitslast vor der Behandlung positive Auswirkungen auf das Behandlungsansprechen und die niedrige Quote von schwerem CRS haben kann, was sich neben der schweren Neurotoxizität in der Studie als reversibel erwiesen hat. Patienten sollten am Tag der Initiierung der Lymphodepletion erneut untersucht werden, um ggf. neu aufgetretene Komplikationen zu identifizieren; dies sollte die Evaluation von Infektionen und neuer Organtoxizität umfassen (Mahadeo 2019).

Zwischen der Lymphodepletionstherapie und der CAR-T-Zell-Infusion sollte ein Zeitfenster von zwei bis fünf Tagen liegen, wenngleich es erforderlich sein kann, bis zu 14 Tage zu warten, wenn Infektionen oder klinische Instabilität die Infusion verzögern.

Verabreichung und Überwachung der CAR-T-Zell-Infusion

Institutionelle Überlegungen

Wie auch im Erwachsenen-Setting sollten auch im pädiatrischen Bereich nur solche Institutionen mit Vorkehrungen für die intensivmedizinische Versorgung eine CAR-T-Therapie verabreichen, die über die notwendigen Labore und unterstützenden Ressourcen verfügen und deren Fachkräfte eine spezielle Schulung erhalten haben. Die in diesem Abschnitt bereitgestellten Informationen beziehen sich konkret auf die Verabreichung der CAR-T-Zell-Therapie innerhalb der pädiatrischen Population.

Die Entscheidung, die CAR-T-Zell-Therapie im stationären oder ambulanten Setting zu verabreichen bedarf der Berücksichtigung des Toxizitätsprofils des verwendeten Produkts, des klinischen Status des Patienten und der Fähigkeit der Institution zur sofortigen und umfassenden Bereitstellung des ambulanten Managements sowie der Fähigkeit des Patienten zum Zugriff auf diese Versorgung (Mahadeo 2019). Ein Vorteil der stationären Therapie ist die einfache Überwachung des Patienten, die die frühzeitige Erkennung und sofortige Behandlung von unerwünschten Ereignissen erleichtert. Unerwünschte Ereignisse können auch dann früh erkannt werden, wenn der Patient zwar ambulant behandelt wird, jedoch in der Nähe des Behandlungszentrums bleibt; die ambulante Verabreichung der Infusion kann sich positiv auf die Lebensqualität (QoL) des Patienten auswirken und die Kosten reduzieren. Patienten, die ambulant behandelt werden, brauchen eine Pflegeperson, die weiß, wie man Symptome von unerwünschten Ereignissen erkennt und die bei Bedarf sofort Fachkräfte des Gesundheitswesens

informiert. Unabhängig davon, ob der Patient stationär oder ambulant behandelt wird, müssen pädiatrische Patienten dadurch, dass CAR-T-Zellen derzeit ausschließlich in akkreditierten Einrichtungen verabreicht werden, ihre Behandlung ggf. in einem für sie neuen Umfeld erhalten und sich an an bisher nicht vertraute Personen und Abläufe gewöhnen. Mit diesen Gefühlen zurechtkommen zu müssen, kann die Unsicherheit und Angst von Patienten und ihren Familien verstärken.

Klinische Prüfer der Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators Network Hematopoietic Stem Cell Transplantation Subgroup und des MD Anderson Cancer Center CAR T Cell Therapy-Associated Toxicity Programms haben gemeinsam an der Erstellung umfassender Leitlinien zur Versorgung von Kindern, die eine CAR-T-Zell-Therapie erhalten, gearbeitet. Diese Leitlinien finden sich in Mahadeo 2019.

Management von Patienten, die CAR-T-Zellen erhalten

CAR-T-Zellen in gefrorenem Zustand geliefert, was eine gewisse Flexibilität im zeitlichen Ablauf der Infusion zulässt, je nach Zustand des Kindes.

Interventionen vor der Initiierung der Infusion umfassen:

- bildgebende Darstellung des Gehirns
- Basis-EKG
- ein zentraler venöser Zugang mit Port oder zwei-/dreilumigem Katheter wird empfohlen
- Tumorlyse-Vorsichtsmaßnahmen bei Patienten mit hoher Tumormasse
- Krampfanfall-Prophylaxe mit Levetiracetam 10 mg/kg PO oder IV alle 12 Stunden für 30 Tage, beginnend am Tag der Infusion
- Erwägung von Filgastrim-Produkten, wenn der Patient neutropenisch ist und Bedenken bestehen, dass eine Infektion vorliegt

Die folgenden Aktivitäten werden vor und während der Infusion von CAR-T-Zellen empfohlen:

- Verabreichung der Prämedikation
- doppelter Abgleich des CAR-T-Zell-Labels mit der Patientenidentifikation
- Bestätigung des Blutrückflusses
- Überwachung der Vitalzeichen
- Infusion des Produkts über 30 Minuten bis zu 1 Stunde
- alle 15 Minuten Schütteln des Beutels mit den CAR-T-Zellen

Modul VI: CAR T-Zell-Therapie innerhalb der pädiatrischen Population

Tabelle 1. Anweisungen zur Aufklärung für die Überwachung zu Hause

Maßnahmen für die Überwachung zu Hause:	Notdienst anfordern, wenn Folgendes eintritt:
Anregung zur oralen Flüssigkeitsaufnahme Bereithaltung von Anweisungen zur Selbstversorgung und von Kontaktdaten der medizinischen Fachkräfte Jeden Abend Fieber messen (oral)	Orale Temperatur $\geq 38^{\circ}\text{C}$ Blutdruckmesswerte: --Alter 1-10 Jahre: systolischer Wert $< [70 + (2 \times \text{Alter in Jahren})]$ mmHg --Alter > 10 Jahre: systolischer Wert < 90 mm Hg Präsenz von Tremor oder stoßartigen Bewegungen der Extremitäten

Siehe **Modul 4** für detaillierte Informationen zur Verabreichung und Überwachung dieser Therapie.

Aufklärung von Patienten, Eltern und Pflegepersonen

Die Einbeziehung von Eltern und anderen Pflegepersonen von Beginn des CAR-T-Zell-Prozesses an ist essenziell für die Minimierung von Risiken und die Gewährleistung der Sicherheit und des Wohlbefindens des Patienten (**Tabelle 1**).

Management von Infusionsreaktionen

Zitrattoxizitätssymptome müssen sofort erkannt und behandelt werden. Klassischerweise sind dies periorale Taubheit, Parästhesie der Hände und Füße, Muskelkrämpfe, Übelkeit und Erbrechen. Bei leichtgewichtigen Kindern können Unterbauchschmerzen und Ruhelosigkeit die ersten und einzigen Anzeichen sein. Unter Umständen ist ein Kalzium-Ersatzpräparat oral zu verabreichen. Als Vorsichtsmaßnahmen sollten Sauerstoff, Absaugvorrichtung und Notfallmedikamente zum Zeitpunkt der Infusion verfügbar sein. Die Prämedikation ist gemäß der institutionellen Richtlinie oder den Empfehlungen des Herstellers 30 bis 60 Minuten vor der Infusion zu geben. Bei leichtgewichtigen Kindern sollte gemäß der Zentrumsrichtlinie eine Beurteilung des Blood-Priming erfolgen.

Erkennung und Management von Behandlungstoxizitäten

Die frühzeitige Erkennung von Toxizitäten der CAR-T-Zell-Therapie, insbesondere CRS und Neurotoxizität, bedarf bei pädiatrischen Patienten der Feststellung von Abweichungen der Basiswert von Puls, Blutdruck, Temperatur und Irritabilität, Stimmung und Kognition (Mahadeo 2019). Die Informationen in diesem Abschnitt beziehen sich konkret auf das Management von Säuglingen und Kindern, die eine CAR-T-Zell-Therapie erhalten. Siehe **Modul 4** für detaillierte Informationen zur Erkennung und Behandlung der Toxizitäten dieser Therapie.

Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS)

CRS ist eine systemische Entzündungsreaktion, die durch die schnelle und übermäßige Freisetzung von Zytokinen entsteht und mit einem Spektrum von Symptomen, von Fieber bis Multiorgandysfunktion, assoziiert wird. Wenngleich die frühzeitige Erkennung von CRS bei pädiatrischen Patienten eine Herausforderung sein kann, können die frühe Diagnose und das sofortige Management die Risiken lebensbedrohlicher Folgen mindern. Die Sinus-Tachykardie kann ein frühes Anzeichen für das CRS sein, daher wird die kontinuierliche kardiologische Überwachung unbedingt empfohlen.

In der Vergangenheit wurden verschiedene Grading-Systeme in klinischen Studien zu CAR-T verwendet, was den Vergleich der Inzidenz von CRS und von Ergebnissen erschwert hat. Ein Experten-Panel der American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) hat einheitliche Grading-Kriterien erarbeitet, die zu einer universelleren CRS-Grading-Skala geführt haben (**Tabelle 2**). Kein einzelner standardmäßiger klinischer Labortest kann den Beginn eines schweren CRS prognostizieren. Die Berichte über schweres CRS (Grad ≥ 3) variieren sehr stark. Die Schwere des CRS hängt im weitesten Sinne von der Krankheitslast zum Zeitpunkt der CAR-T-Zell-Infusion ab: eine geringere Krankheitslast wird mit einer niedrigeren Inzidenz und Schwere des CRS assoziiert. Der mediane Beginn des CRS Grad ≥ 3 liegt bei drei bis fünf Tagen nach der Infusion (Laetsch 2021).

Das CRS-Grading sollte mindestens ein Mal alle 12 Stunden durchgeführt werden und häufiger, wenn sich der klinische Status des Patienten ändert (Mahadeo 2019).

Der CRS-assozierte Algorithmus für das Symptomanagement definiert ein prodromales Syndrom (CRS Grad 1) als Fieber ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) mit oder ohne konstitutionelle Symptome, Erschöpfung oder Appetitlosigkeit. Die Beobachtungstherapie zum Ausschluss von Infektionen, empirische Antibiotika nach lokalen Versorgungsstandards und symptomatische Versorgung finden in der Regel Anwendung. Patienten im ambulanten Setting sollten stationär aufgenommen werden, wenn sich ein niedriggradiges CRS entwickelt, einschließlich des Beginns von Fieber (Laetsch 2021). Wenngleich die intravenöse Gabe von Flüssigkeit beim CRS

Modul VI: CAR T-Zell-Therapie innerhalb der pädiatrischen Population

Tabelle 2. ASTCT-Grading für CRS

CRS-Parameter	CRS Grad 1	CRS Grad 2	CRS Grad 3	CRS Grad 4
Fieber ¹	Temperatur $\geq 38^{\circ}\text{C}$	Temperatur $\geq 38^{\circ}\text{C}$	Temperatur $\geq 38^{\circ}\text{C}$	Temperatur $\geq 38^{\circ}\text{C}$
MIT				
Hypotonie	Keine	IV-Flüssigkeitsgabe erforderlich, jedoch keine Vasopressoren	Ein Vasopressor erforderlich, mit oder ohne Vasopressin	Mehrere Vasopressoren erforderlich (ausgenommen Vasopressin)
UND/ODER ²				
Hypoxie	Keine	Niedrig-Fluss- O_2 über Nasenkanüle ³ oder Druckzylinder erforderlich	O_2 über Hoch-Fluss-Nasenkanüle, Gesichtsmaske, Non-Rebreather-Maske oder Venturi-Maske erforderlich	O_2 über positiven Druck (z. B. CPAP, BiPAP, Intubation und mechanische Beatmung) erforderlich

ASTCT: American Society for Transplantation and Cellular Therapy; BiPAP: zweiphasischer positiver Atemwegsdruck (bilevel positive airway pressure); CPAP: kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck (continuous positive airway pressure); CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom (cytokine release syndrome); FiO_2 : inspiratorische Sauerstoffkonzentration (fraction of inspired oxygen); IV: intravenös; LFT: Leberfunktionstest

Das CRS-Grading sollte mindestens zwei Mal täglich und bei Veränderungen des Patientenstatus durchgeführt werden.

¹ Fieber wird definiert als Temperatur von $\geq 38^{\circ}\text{C}$, die keiner anderen Ursache zuzuschreiben ist. Wenn das Fieber durch Antipyretika oder Tocilizumab oder Corticosteroide gesenkt wird, besteht keine Schwere nach CRS-Grad; das CRS-Grading wird durch Hypotonie und/oder Hypoxie bestimmt; ² der CRS-Grad wird durch das schwerere Ereignis bestimmt: Hypotonie oder Hypoxie ohne andere Ursache. Ein Patient mit Fieber von $39,5^{\circ}\text{C}$, Hypotonie mit einem Vasopressor und Hypoxie mit Niedrig-Fluss-Nasalkanüle wird z. B. als CRS Grad 3 klassifiziert. ³ Eine Niedrig-Fluss-Nasalkanüle bietet eine Sauerstoffversorgung von ≤ 5 l/Minute. Niedrig-Fluss umfasst auch die Sauerstoffgabe per Druckzylinder, wie sie gelegentlich in der Pädiatrie erfolgt. Eine Hoch-Fluss-Nasalkanüle wird definiert als Sauerstoffgabe von > 5 l/Minute und kann je nach Größe des pädiatrischen Patienten variieren. Die Definition von Niedrig-Fluss- und Hoch-Fluss-Nasalkanülen für pädiatrische Patienten kann von den veröffentlichten Grading-Leitlinien der ASTCT abweichen.

Übernommen von: Lee 2019; MD Anderson 2021

frühzeitig erfolgt, kann ein Flüssigkeitsüberschuss aufgrund eines Kapillarlecks die respiratorischen Komplikationen verschärfen; daher wird die frühzeitige Anwendung von Vasopressoren an Stelle der IV-Flüssigkeitsgabe empfohlen. Die Symptome des schweren CRS können denen von hämophagozytischer Lymphohistiozytose (HLH)/Makrophagenaktivierungssyndrom (MAS) ähneln, z. B. länger anhaltendes Fieber, Zytopenie, Koagulopathie und Leberfunktionsstörung. Einige Zentren haben begonnen, die Initiierung der Behandlung mit Tocilizumab frühzeitig in den Management-Algorithmus für das CRS aufzunehmen. Es bedarf klinischer Studien, um die Auswirkungen der frühzeitigen Behandlung auf die CRS-Schwere und andere Sicherheits- und Wirksamkeitsergebnisse klar zu definieren. Ein vorgeschlagenes Muster für die CRS-Behandlung ist in **Abbildung 2** dargestellt.

Hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH)

Hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH) ist ein seltenes Syndrom mit schweren klinischen Folgen, das aus einer fehlregulierten, hyperinflammatorischen Immunreaktion resultiert. HLH und das Makrophagenaktivierungssyndrom (MAS) sind schwere, lebensbedrohliche Komplikationen der CAR-T-Zell-Therapie. Wie oben erwähnt, können sich die HLH-

Symptome mit den Symptomen, die mit dem CRS assoziiert werden, überschneiden. Ein maximaler Serum-Ferritinspiegel von > 10.000 ng/ml während des CRS-Risikokeiterraums mit Entstehung von zwei der folgenden wird zur Diagnose von HLH/MAS herangezogen: Organtoxizität Grad ≥ 3 unter Beteiligung von Leber, Niere oder Lunge oder Hämophagozytose im Knochenmark oder anderen Organen (Mahadeo 2019).

Das Management umfasst die Verabreichung von Anti-IL-6-Therapien und/oder Corticosteroiden. In Fällen, in denen diese Behandlung die Krankheit nicht abklingen lässt, kann eine zusätzliche Therapie verabreicht und auch eine systemische und/oder intrahepale Therapie oder die Anwendung des IL-1-Rezeptor-Antagonisten Anakinra in Erwägung gezogen werden (Mahadeo 2019).

Neurotoxizität

Pädiatrische Patienten mit ALL können neurokognitive Restbeeinträchtigungen von vorherigen neurotoxischen Therapien zurückbehalten; diese Beeinträchtigungen können zu einer weiteren Verschlechterung der Funktionsweise nach der CAR-T-Zell-Therapie führen. Mit Hilfsmitteln zur konkreten Beurteilung von Neurotoxizität bei Kindern und Jugendlichen haben Forscher eine Reihe neurotoxischer Symptome identifiziert, darunter

Modul VI: CAR T-Zell-Therapie innerhalb der pädiatrischen Population

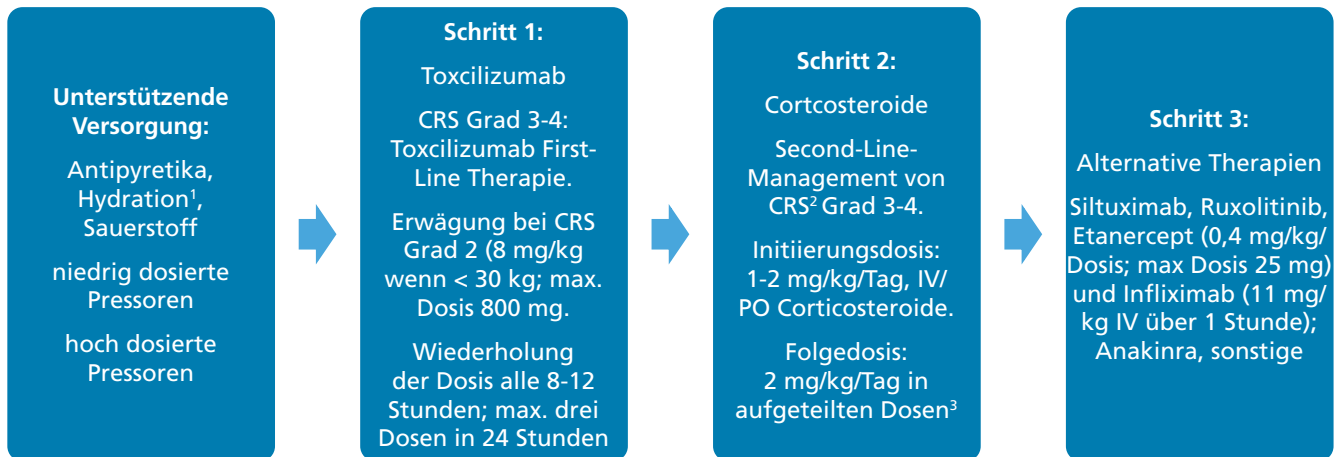


Abbildung 2. Schrittweise Behandlungsvorschläge für das CRS-Management. ¹ Definiert als mehrfacher Flüssigkeitsbolus für die Blutdruckunterstützung. Hydrationsstatus sollte eng überwacht werden, um Überhydratation und assoziierte Komplikationen zu vermeiden. ² CRS Grad 3-4 definiert als hämodynamische Instabilität trotz IV-Flüssigkeitsgabe und Vasopressor-Unterstützung, sich verschlechternde respiratorische Belastung und/oder schnelle Verschlechterung des klinischen Zustands. ³ Dexamethason kann als Alternative zu Methylprednisolon substituiert werden, bei Dosen von 5-10 mg IV bis zu alle 6 Stunden. Weitere pharmakologische Optionen sind in Erwägung zu ziehen. CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom (cytokine release syndrome; IV: intravenös; PO: oral (per mouth)). Übernommen von: Laetsch 2021

Tabelle 3. Cornell Assessment of Pediatric Delirium (überarbeitet)

	Nie 4	Selten 3	Manchmal 2	Häufig 1	Immer 0	Score
1. Hält das Kind Blickkontakt zur Pflegeperson?						
2. Sind die Handlungen des Kindes zielgerichtet?						
3. Ist das Kind sich seiner Umgebung bewusst?						
4. Kommuniziert das Kind Bedürfnisse und Wünsche?						
	Nie 0	Selten 1	Manchmal 2	Häufig 3	Immer 4	Score
5. Ist das Kind unruhig?						
6. Ist das Kind untröstlich?						
7. Ist das Kind im wachen Zustand geringaktiv/ bewegt es sich sehr wenig?						
8. Dauert es sehr lange, bis das Kind auf Interaktionen reagiert?						
Total						
Score: ICANS Grad 1 = 0 (keine Beeinträchtigung); ICANS Grad 2 = 1-8 und wacht spontan auf; ICANS Grad 3 = 1-8 wacht als Reaktion auf eine Stimme auf; ICANS Grad 4 = ≥9						
Quellen: Traube 2014; Laetsch 2021						

Modul VI: CAR T-Zell-Therapie innerhalb der pädiatrischen Population

Tabelle 4. Management-Empfehlungen für ICANS bei pädiatrischen Patienten

Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
- Unterstützende Versorgung durch Aspirations-Vorsichtsmaßnahmen und IV-Hydration - Zurückhaltung von oraler Aufnahme von Essen, Medikamenten und Flüssigkeiten und Beurteilung der Schluckfähigkeit - Ersatz oraler Medikamente und/oder Ernährung durch IV, wenn Schluckfähigkeit beeinträchtigt - Vermeidung von Medikamenten, die eine ZNS-Depression verursachen - Niedrige Dosen von Lorazepam (0,05 mg/kg) IV alle 8 Std. oder Haloperidol (0,05 mg/kg) IV alle 6 Std. mit genauer Überwachung - Neurologische Konsil - Fundoskopische Untersuchung zur Prüfung auf Papillenödem - MRT des Gehirns mit/ohne Kontrastmittel und diagnostische Lumbalpunktion - EEG - Erwägung der Anti-IL-6-Therapie bei mit CRS assoziiertem ICANS	- Unterstützende Versorgung/ neurologische Beurteilung - Verabreichung von Anti-IL-6 bei CRS-Assoziierung - Dexamethason 0,5 mg/kg IV alle 6 Stunden oder Methylprednisolon 1-2 mg/kg pro Tag, wenn nicht CRS-assoziert - Erwägung der PICU-Verlegung	- Unterstützende Versorgung/ neurologische Beurteilung - PICU-Verlegung - Verabreichung von Anti-IL-6 bei CRS-Assoziierung - Dexamethason 0,5 mg/kg IV alle 6 Stunden, Erhöhung auf 20 mg IV alle 6 Stunden, falls erforderlich oder Methylprednisolon 1-2 mg/kg pro Tag, aufgeteilt alle 6-12 Std. rund um die Uhr, wenn die Symptome sich verschlimmern, sofern nicht CRS-assoziert - Fortsetzung der Corticosteroid-Behandlung bis zur Verbesserung zu Grad 1, dann ausschleichen oder beenden - Erwägung des erneuten Neuro-Imaging (CT oder MRT)	- Unterstützende Versorgung/ neurologische Beurteilung - PICU-Überwachung; Erwägung der mechanischen Beatmung - Neurochirurgische Evaluation - Erwägung wiederholter CT-Scans - Regelmäßige Einholung von Chemie-Panels, Anpassung der Medikation und Bereitstellung von Osmotherapie zur Verhinderung von Hirnödem, Nierenversagen, Hypovolämie und/oder Hypotonie sowie Elektrolytanomalien - Anti-IL-6-Therapie - Erwägung von hochdosierten Corticosteroiden - Fortsetzung der Corticosteroid-Behandlung bis zur Verbesserung zu Grad 1, dann ausschleichen - Entsprechende Behandlung des Patienten mit konvulsivem Status epilepticus

Das Neurotoxizitäts-Grading sollte die Patientenanamnese, die körperliche Untersuchung und die CAPD-Beurteilung mindestens zwei Mal täglich und bei Veränderungen des klinischen Status umfassen.
 ZNS: zentrales Nervensystem; CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom (cytokine release syndrome), CT: Computertomographie; EEG: Elektroenzephalogramm; Std.: Stunden; ICANS: immineffektorzell-assoziertes Neurotoxizitätssyndrom (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome); MRT: Magnetresonanztomographie; IV: intravenös; PICU: Kinderintensivstation (pediatric intensive care unit)
 Übernommen von: Mahadeo 2019

Schmerzen, depressive Verstimmungen, visuelle und auditive Halluzinationen, Unempfindlichkeit und Desorientiertheit zum Zeitpunkt des CRS, die nachfolgend ohne irreversible Neurotoxizität abgeklungen sind (Shalabi 2018).

Die mit CAR-T-Zellen assoziierte Neurotoxizität wird als Immineffektorzell-assoziertes Neurotoxizitätssyndrom (ICANS) bezeichnet. Zu den frühen Symptomen zählen Tremor, Dysgraphie und leichte Schwierigkeiten mit der expressiven Sprache; expressive Aphasie ist nachweislich mit schwerer neurologischer Toxizität verbunden [siehe Modul 4 für detaillierte Informationen zu ICANS]. Die frühzeitige Erkennung und Intervention bei ICANS sind entscheidend, um lebensbedrohliche Komplikationen zu vermeiden. Das Cornell Assessment of Pediatric Delirium

(CAPD) ist ein validiertes Screening-Tool für die Erkennung von Delirium unter Kindern und Jugendlichen und wird zur Beurteilung von ICANS-Symptomen empfohlen (Tabelle 3). Dieses Beurteilungswerkzeug basiert auf der Beobachtung des und Interaktion mit dem Kind; die Anwendung dauert weniger als zwei Minuten. Ein CAPD-Score von > 8 weist auf Delirium hin. Der Trend der Scores eines einzelnen Patienten ist wichtig: ansteigende Scores können als Marker für die ICANS-Schwere herangezogen werden.

Das Frontline-Management der CAR-T-Zell-assozierten Neurotoxizität umfasst die unterstützende Versorgung durch prophylaktische Gabe krampflösender Mittel wie Levetiracetam über 30 bis 60 Tage nach der CAR-T-Zell-Verabreichung sowie radiographische Bildgebung

und Lumbalpunktion zum Ausschluss anderer Ursachen neurologischer Störungen (Laetsch 2021; Hucks 2019) (Tabelle 4). Patienten sollten im ambulanten Setting zwei Mal wöchentlich, im stationären Setting täglich überwacht werden.

Psychosoziale Folgen der Behandlung und Lebensqualität

Die Diagnose einer lebensbedrohlichen Krankheit kann für Kinder und ihre Familien äußerst belastend sein, unterbricht das Familienleben und den routinemäßigen Ablauf, umfasst lang andauernde Behandlungen und Hospitalisierungen und bringt Unsicherheit in Bezug auf die Zukunft mit sich. Kurzfristige Nebenwirkungen der Behandlung wie Übelkeit und Erbrechen, Mukositis, Erschöpfung und Infektionen nach einer Standardchemotherapie sind unangenehm und für das Kind ggf. auch beängstigend. Langfristige unerwünschte Ereignissen können sowohl verhaltensbezogene als auch emotionale Probleme umfassen, ebenso wie Beeinträchtigungen der geistigen Fähigkeiten, neuroendokrine Anomalien, Kardiotoxizität, Beeinträchtigungen der Reproduktionsfähigkeit und sekundäre Malignome (Bhatia 2003).

Die Beurteilung der Lebensqualität (QoL) ist eine wichtige Ergebnismessgröße bei Kindern mit Krebs, nicht nur langfristig sondern auch während Behandlungen (Savage 2009), und gewinnt zunehmend an Bedeutung bei der Beurteilung neuer onkologischer Therapien (Laetsch 2019). In einer Komponente der ELIANA-Studie evaluierten Forscher die Auswirkungen von Tisa-cel auf die von Patienten berichtete QoL bei 58 Patienten im Alter von 8 bis 23 Jahren (Laetsch 2019). Die Ergebnisse zeigten schnelle Verbesserungen in vielen Aspekten der von Patienten berichteten QoL, beginnend an Tag 28 und persistierend bei 6, 9 und 12 Monaten. Diese Verbesserungen betrafen vor allem die physische

Funktionsweise, wenngleich nur 50 % der Patienten bei 12 Monaten den normativen mittleren Score der physischen Funktionsweise erreichten. Bei einigen Patienten mit schwerem CRS oder Neurotoxizität zeigte sich eine gewisse Verzögerung bei der Verbesserung der QoL, jedoch gab es bedeutende Verbesserungen für diese Patienten bei Monat 3 bis 6. Dieser Zeitrahmen der Verbesserung der QoL war kürzer als bei traditionellen Therapien gegen rezidivierende/refraktäre ALL, die ggf. monatelange Chemotherapie, gefolgt von einer HCT umfassen, gefolgt von potenzieller GvHD oder anderen lebensbedrohlichen Toxizitäten.

Längerfristige Komplikationen und Nachverfolgung

Überwachung auf längerfristige Komplikationen

Wenngleich es noch zu früh ist, die längerfristigen Komplikationen der CAR-T-Zell-Behandlung klar zu identifizieren, empfiehlt sich die Erstellung eines systematischen Plans für lebenslanges Screening, Überwachung und Prävention von sekundären Komplikationen. Allgemeine Überlegungen zur Überwachung von Patienten sollten folgende Punkte umfassen:

- Art der vorherigen Krebserkrankung
- Art der vorherigen Krebstherapie
- Genetische Prädisposition
- Lebenswandel
- Komorbiditäten
- Geschlecht
- Screening des schulischen und beruflichen Fortschritts

Tabelle 5. Mögliche Komplikationen der CAR-T-Zell-Therapie und ihres Managements

Mögliche langfristige Komplikation	Klinische Manifestation	Management
Verlängerte Neutropenie	Erhöhtes Infektionsrisiko, einschließlich fataler Enzephalitis und systemischer Mykose	Regelmäßige Überwachung auf Infektionen; prophylaktisches Antibiotikum und Antimykotikum; möglicherweise virale Prophylaxe; möglicherweise G-CSF (nach 21-28 Tagen)
B-Zell-Aplasie / Hypogammaglobulinämie	Erhöhtes Infektionsrisiko	Überwachung auf Anzeichen und Symptome, die auf neuropsychologische, visuelle oder motorische Defizite; Überwachung des Immunglobulinspiegels; Verabreichung von intravenösem Immunglobulin (IVIG) oder subkutanem Immunglobulin
Risiko sekundärer Malignome		Regelmäßige Überwachung auf Anzeichen/Symptome

Modul VI: CAR T-Zell-Therapie innerhalb der pädiatrischen Population

Es laufen langfristige Folgestudien zur Evaluierung potenzieller späterer unerwünschter Ereignisse wie sekundärer Malignome, Schwangerschaft, Komplikationen aus verlängerter B-Zell-Aplasie und chronischer Folgen von Neurotoxizität (**Tabelle 5**).

Das Management der **On-Target-off-Tumor**-Auswirkungen sollte zwischen Behandlungs- und Überweisungszentrum gut koordiniert werden, wenn der Patienten nach der Behandlung in die lokale Versorgung zurückgehen. Patienten sollten in den ersten 6 bis 12 Monaten monatlich auf die **minimale Resterkrankung** (MRD) und die Persistenz der zugeführten CAR-T-Zellen überwacht werden. Da es derzeit keine zugelassene Methode zur direkten Überwachung der Persistenz von CAR-T-Zellen gibt, wird die B-Zell-Aplasie, ein **On-Target-Effekt** von CAR-T-Zellen, als Ersatz herangezogen (Laetsch 2021). Ein Verlust der B-Zell-Aplasie weniger als 6 Monate nach der CAR-T-Zell-Infusion deutet höchstwahrscheinlich auf ein erhöhtes Rezidivrisiko hin. Die B-Zell-Aplasie/Hypogammaglobulinämie tritt häufig auf und kann längerfristig andauern.

Mehrere Faktoren wirken sich auf das Risiko und die Schwere infektiöser Komplikationen aus. Eine Vielzahl von Pathogenen wird sowohl mit akuter als auch mit verlängerter Neutropenie assoziiert, darunter bakterielle, pilzartige und/oder virale Infektionen. Ein erhöhtes Risiko von viralen Infektionen der Atemwege wird mit persistenter Hypogammaglobulinämie assoziiert.

Neben dem risikobasierten Screening auf medizinische Spätfolgen sollten aktuelle gesundheitsbezogene Verhaltensweisen berücksichtigt und Patienten zu gesundheitsförderndem Verhalten angeregt werden. Gesundheitsfördernde Verhaltensweisen umfassen:

- Nicht rauchen, kein übermäßiger Alkoholkonsum und keine illegalen Drogen
- Förderung gesunder Ernährung und eines aktiven Lebensstils

Textfeld 1. Häufige Spätfolgen von pädiatrischem Krebs

- Kardiopulmonal (Herzanomalien, eingeschränkte Lungenfunktion)
- Muskuloskeletal (Skoliose, Asymmetrie von Knochen oder Weichgewebe)
- Knochenmorbidity (Frakturen, vertebrale Deformität)
- Dental (kurze Wurzeln, fehlende Zähne)
- Augen (Katarakte)
- Nephrologie (Nierenkrankheit, Hypertonie)
- Endokrine (Wachstumsstörung, Schilddrüsenunterfunktion, Unfruchtbarkeit)
- Neurokognitiv (Lernschwächen, Gedächtnisverlust)
- Psychologisch (Depression, post-traumatische Belastung)

Komplikationen der CAR-T-Zell-Therapie sollten an die entsprechenden Register gemeldet werden, z. B. das Register des Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR), damit sichergestellt ist, dass diese Toxizitäten dokumentiert, hochwertige Benchmarks etabliert, die retrospektive Forschung vereinfacht, potenzielle verzögerte Toxizitäten erkannt und letztlich die zukünftige Versorgung bessert werden können (Mahadeo 2019).

Spätfolgen der pädiatrischen Krebsbehandlung

Wenngleich es vielen Überlebenden von Krebserkrankungen in der Kindheit gut geht und sie nur wenige oder gar keine medizinischen Probleme im Zusammenhang mit ihrer Krebstherapie haben, leiden einige Überlebende auch im späteren Verlauf des Lebens an behandlungsbedingten Nebenwirkungen (**Textfeld 1**). Tatsächlich entwickeln 60 % bis über 90 % der Erwachsenen, die als Kind eine Krebsbehandlung erhalten haben, eine oder mehrere chronische Erkrankungen und 20 % bis 80 % erleben im Erwachsenenalter schwere oder lebensbedrohliche Komplikationen (NCIb). Die Prävalenz von Spätfolgen nimmt mit dem Verlauf der Zeit nach der Krebsdiagnose zu. Bis zum Alter von 50 Jahren lag beispielsweise die kumulative Inzidenz von selbst berichteten schweren, invalidisierenden, lebensbedrohlichen oder tödlichen Erkrankungen bei 53,6 % unter Überlebenden von Krebserkrankungen in der Kindheit vs. 19,8 % in einer Geschwisterkontrollgruppe (Armstrong 2014).

Wenngleich die Behandlungsfortschritte das Gesamtüberleben verbessert haben, bleibt die Last der späten Morbidität für pädiatrische ALL-Patienten hoch (Mulrooney 2019). Die dringendsten Probleme für pädiatrische Krebsüberlebende sind behandlungsbedingte sekundäre Krebserkrankungen und Komorbiditäten (**Tabelle 6**) (Robison 2014). Eine wesentliche Verschlechterung des funktionellen Status, erhöhte Einschränkung der Aktivität, schlechtere geistige Gesundheit und ein allgemein schlechterer Gesundheitszustand sind bei erwachsenen Überlebenden von Krebserkrankungen in der Kindheit stärker ausgeprägt als bei entsprechenden Geschwisterkontrollgruppen (Oeffinger 2006).

Bei einer Messung 25 Jahre nach Abschluss der Krebsbehandlung berichteten Überlebende einer ALL-Erkrankung in der Kindheit im Vergleich zu Geschwistern häufiger von nachteiligen Auswirkungen auf die allgemeine und geistige Gesundheit, funktionalen Beeinträchtigungen und Einschränkungen der Aktivität. Bei Überlebenden, die eine Strahlentherapie im Rahmen der Behandlung erhalten haben oder ein Leukämie-Rezidiv hatten, war das Risiko für nachteilige Ergebnisse am größten (Mody 2008).

Modul VI: CAR T-Zell-Therapie innerhalb der pädiatrischen Population

Tabelle 6. Ergebnisse der langfristigen Nachverfolgung von pädiatrischen Krebspatienten

Studie	N	Ergebnisse
Medianes Alter bei Diagnose: 5 Jahre Medianer Zeitraum seit der Diagnose: 30 Jahre (Mulrooney 2019)	980	Wesentlich häufiger Wachstumshormonmangel, Hypogonadismus und Neuropathie; 5,4 Grad 1-4 Erkrankungen; 3,2 Grad 2-4 Erkrankungen (muskuloskeletale und endokrine Störungen)
Medianes Alter bei Diagnose: 21 Jahre Medianer Zeitraum von der Diagnose bis zur letzten Nachverfolgung: 8,2 Jahre (Muffly 2020)	1069	Hohe Inzidenz von endokrinen (28,7 %) und kardiologischen Erkrankungen (17 %); avaskulärer Nekrose (9,6 %), Lebererkrankung (6,5 %), Atemwegserkrankung (6,2 %), Krampfanfall und/oder Schlaganfall (4,3 %), Nierenerkrankung (3,1%), sekundäre Neoplasmen (1,4 %) bei 10 Jahren

Häufige Probleme von Jugendlichen und jungen Erwachsenen sind Unfruchtbarkeit, andere Probleme der reproduktiven Gesundheit und psychosoziale Probleme.

Die risikostratifizierte Therapie hat die späte Morbidität und Mortalität bei ALL-Überlebenden reduziert. Die gesundheitsbedingte späte Mortalität und das Risiko sekundärer Krebserkrankungen unter 5-Jahres-Überlebenden von in den 1990er Jahren verabreichten Therapien sind vergleichbar mit denen der allgemeinen Population (Dixon 2020). ALL-Überlebende, die in den 1990er Jahren behandelt wurden, hatten auch seltener schwere chronische Erkrankungen und eine geringere Prävalenz von Beeinträchtigungen des Gedächtnisses und der Aufgabeneffizienz als diejenigen, die in den 1970er und 1980er Jahren behandelt wurden.

Im Rahmen von Interviews fanden Forscher heraus, dass die dominanten Themen unter Überlebenden die erfolgreiche Anpassung an ein Leben mit Spätfolgen, ein Wandel der Sichtweise auf die eigene Gesundheit sowie ein verstärktes Körperbewusstsein, langanhaltende Auswirkungen auf Beziehungen zu Altersgenossen, Widersprüche der eigenen Wahrnehmung und der Wahrnehmung anderer von Überlebendenidentität und das unerfüllte Bedürfnis der Verarbeitung dieser Themen sind (Andres-Jensen 2020).

Finanzielle Aspekte der CAR-T-Zell- Behandlung

Whittington und Kollegen (2018) führten eine Einschätzung des langfristigen Überlebens und des Werts von Tisa-cel für pädiatrische Patienten mit B-ALL durch. Die Autoren verglichen Tisa-cel mit Clofarabine in Bezug auf gewonnene Lebensjahre, qualitätsangepasste gewonnene Lebensjahre und Mehrkosten pro Lebensjahr unter Berücksichtigung zusätzlicher Kosten für Krankenhausaufschläge, Vorbereitung, Verabreichung und Management unerwünschter Ereignisse bei beiden Wirkstoffen. Die Analyse legt nahe, dass Tisa-cel klinischen Nutzen für das qualitätsangepasste und

Gesamtüberleben im Vergleich zu Clofarabin bietet und dass Tisa-cel in Anpassung an die Vorteile über die Lebenszeit des Patienten hinweg bepreist zu werden scheint. Eine ähnliche Kosteneffektivitätsanalyse kam zu dem Schluss, dass Tisa-cel einen angemessenen Wert darstellt, wenn es einen wesentlichen Teil der Patienten ohne Transplantation in der Remission halten kann. Wenn alle Patienten eine Transplantation benötigen, um in der Remission zu bleiben, ist es bei akzeptablen Schwellen nicht kosteneffektiv (Lin 2018).

Zukunftsperspektiven

Derzeit ist unbekannt, ob CAR-T-Zellen eine definitive Behandlung für Kinder und junge Erwachsene bei rezidivierender/refraktärer ALL darstellen. Das Wiederauftreten der Erkrankung hängt damit zusammen, dass ALL-Zellen CD19 nicht mehr exprimieren, was als Antigenverlust oder Antigenflucht bezeichnet wird, ebenso mit der Nichtpersistenz von CAR-T-Zellen und CD19-Rezidiven. Bei Kindern und jungen Erwachsenen mit fortgeschrittener ALL erfolgt die Evaluation der CAR-T-Zellen, die auf das CD22-Protein ausgerichtet sind, das bei ALL-Zellen häufig überexprimiert ist. In einer Studie zu auf CD22 ausgerichtete CAR-T-Zellen zeigten die meisten behandelten Patienten eine vollständige Remission, darunter auch Patienten, deren Krebserkrankung nach ursprünglich vollständigem Ansprechen auf die auf CD19 ausgerichtete Therapie fortgeschritten war (Shah 2020; Fry 2018).

Forscher arbeiten außerdem an neuen Therapien, die die eigenen Immunsystemzellen des Patienten neu programmieren, so dass sie auch andere Krebsarten als Blutkrebs abtöten können. Solide Tumore widerstehen CAR-T-Zellen bisher in der Regel. Für Patienten mit inoperablem, metastatischem oder rezidivierendem Synovialsarkom - einer seltenen Form von Weichgewebekrebs - testen klinische Studien eine andere Art der veränderten

Modul VI: CAR T-Zell-Therapie innerhalb der pädiatrischen Population

T-Zellen, die als TCR-veränderte T-Zellen bezeichnet wird. CAR-T-Zellen werden auch für eine andere Form von pädiatrischem Krebs, Neuroblastoma, entwickelt. Darüber hinaus wird die Möglichkeit erforscht, dass solide Tumore auf CAR-T-Therapien ansprechen, wenn sie mit einem anderen Wirkstoff kombiniert werden, der die T-Zell-Funktion anregen soll.

Weitere immuntherapeutische Optionen für Patienten, die auf die CAR-T-Zell-Therapie nicht ansprechen oder im Rezidiv sind, sind die Reinfusion oder alternative CAR-T-Zell-Therapien oder weitere Behandlungen mit kommerziell verfügbaren Immuntherapien. Während diese alternativen Therapien entwickelt werden, ist eine weitere Option die Erwägung der alloHCT für Patienten, die nach der CAR-T-Zell-Infusion die Remission erreicht

haben. Diese Entscheidung sollte darauf basieren, ob der Patient die Standardeignungskriterien erfüllt, ebenso wie auf einer Risiko-Nutzen-Beurteilung und den langfristigen Ergebnissen, die mit dem spezifischen verwendeten CAR-T-Zell-Produkt assoziiert werden.

Eine konsolidierende allo-HCT kann für eine dauerhafte Remission bei dieser Patientenpopulation sorgen, wenn CAR-T-Zellen als Brückentherapie hin zur alloHCT zum Einsatz kommen (Curran 2019). Diese Option wird durch vorherige alloHCT, verfügbare Spenderoptionen, Erholung von CAR-T-Zell-Toxizität und Persistenz von CAR-T-Zell-Aktivität beeinflusst.

Literaturverzeichnis

MD Anderson Cancer Center. IEC Therapy Toxicity Assessment and Management (CARTOX) – Pediatric 2021. Abrufbar auf: [clin-management-cytokine-release-pedi-web-algorithm.pdf](https://www.mdanderson.org/clin-management-cytokine-release-pedi-web-algorithm.pdf) (mdanderson.org). Zugriff im Mai 2021

Andres-Jensen L, Larsen HB, Johansen C, et al. Everyday life challenges among adolescent and young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: an in-depth qualitative study. *Psycho-Oncology* 2020; 29:1630-37

Armstrong GT, Kawashima T, Leisenring W, et al.: Aging and risk of severe, disabling, life-threatening, and fatal events in the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1218-27

Bhatia S, Late effects among survivors of leukaemia during childhood and adolescence. *Blood Cells Molecules and Diseases* 2003; 31:84-92

Buchanan GR, Rivera GK, Pollock BH, et al. Alternating drug pairs with or without periodic reinduction in children with acute lymphoblastic leukemia in second bone marrow remission: a Pediatric Oncology Group Study. *Cancer* 2000; 88:1166-74

Cepi F, Rivers J, Annesley C, et al. Lymphocyte apheresis for chimeric antigen receptor T-cell manufacturing in children and young adults with leukemia and neuroblastoma. *Transfusion* 2018; 58:1414–1420

Chessells JM, Veys P, Kempinski H, et al. Long-term follow-up of relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 2003; 123:396-405

Curran KJ, Margossian SP, Kernan NA, et al. Toxicity and response after CD19-specific CAR T-cell therapy in pediatric/young adult relapsed/refractory B-ALL. *Blood* 2019 26; 134(26):< 1} 2361–2368

Das RK, Vernau L, Grupp SA, Barrett DM. Naïve T-cell deficits at diagnosis and after chemotherapy impair cell therapy potential in pediatric cancers. *Cancer Discov* 2019; 9:492–9

Dixon SB, Chen Y, Yasui Y, et al. Reduced morbidity and mortality in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2020; 38:3418-29

Shah TJ, Johnson NN, Fenske RJ, et al. CD22-targeted CAR T cells induce remission in B-ALL that is naïve or resistant to CD19-targeted CAR immunotherapy. *Nat Med* 2018; 24:20-28

Grupp S, Hu Z-H, Xhang Y, et al. Tisagenlecleucel chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy for relapsed/refractory children and young adults with acute lymphoblastic leukemia (ALL): real world experience from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) and Cellular Therapy (CT) Registry. *Blood* 2019; 134(Suppl 1):2619

Howlader N, Noone AM, Krapcho M. SEER Cancer Statistics Review (CSR) 1975-2013. Bethesda, MD: National Cancer Institute 2015

Hucks G, Rheingold SR. The journey to CAR T cell therapy: the pediatric and young adult experience with relapsed or refractory B-ALL. *Blood Cancer Journal* 2019; 09:10. <https://doi.org/10.1038/s41408-018-0164-6>

Inaba H, Mullighan CG. Pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2020; 105:2524-2539

Laetsch TW, Yanik GA, Boyer MW, Rheingold SR. An owner's manual for CD19 „CAR“-T cell therapy in managing pediatric and young adult B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood Rev* 2021;

Laetsch TW, Myewrs GD, Baruchel A, et al. Patient-reported quality of life after tisagenlecleucel infusion in children and young adults with relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukaemia: a global, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20:1710-18

Lee DW, Santomasso BD, Locke FL, et al. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019; 25:625-638

Lin JK, Lerman BJ, Barnes JI, et al. Cost effectiveness of chimeric antigen receptor T-cell therapy in relapsed or refractory pediatric B-cell acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2018; 36:

Mahadeo K M, Khazal S J, Abdel- Azim H, et al. Management guidelines for paediatric patients receiving chimeric antigen receptor T cell therapy. *Nature Reviews Clinical Oncology* 2019; 16:45-63

Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2018; 378:439-48

Maude SL, Frey N, Shaw PA, et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *N Engl J Med* 2014; 371:1507-1517

Meyer JA, Wang J, Hogan LE, et al. Relapse-specific mutations in NT5C2 in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet* 2013; 45:290-294

Modul VI: CAR T-Zell-Therapie innerhalb der pädiatrischen Population

Mody R, Li S, Dover DC, et al. Twenty-five-year follow-up among survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Blood* 2008; 111:5515-23

Muffly L, Maguire FB, Li Q, et al. Late effects in survivors of adolescent and young adult acute lymphoblastic leukemia. *JNCI Cancer Spectrum* 2020; 4:pkaa025

Mulrooney DA, Hyun G, Ness KK, et al. The changing burden of long-term health outcomes in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a retrospective analysis of the St Jude Lifetime Cohort Study. *Lancet Haematol* 2019; 6:e306-e316

National Cancer Institute (NCI). Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment (PDQ®)–Health Professional Version 06/04/2021. Abrufbar auf: https://www.cancer.gov/types/leukemia/hp/child-all-treatment-pdq#_1205. Zugriff im August 2021

National Cancer Institute (NCI). Late Effects of Treatment for Childhood Cancer (PDQ®)–Health Professional Version 08/05/2021. Abrufbar auf: <https://www.cancer.gov/types/childhood-cancers/late-effects-hp-pdq>. Zugriff im Juni 2021

Nishikawa T, Inagaki J, Nagatoshi Y, et al. The second therapeutic trial for children with hematological malignancies who relapsed after their first allogeneic SCT: long-term outcomes. *Pediatr Transplant* 2012; 16:722-728

Novartis Pharmaceuticals Corporation. Packungsbeilage Kymriah™ (Tisagenlecleucel). Novartis Pharmaceuticals Corporation. Abrufbar auf: <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/>

CellularGeneTherapyProducts/ApprovedProducts/UCM573941 2018. Zugriff im Mai 2018

Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, et al. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med* 2006; 355:1572-1582.

Robison LL, Hudson MM. Survivors of childhood and adolescent cancer: life-long risks and responsibilities. *Nat Rev Cancer* 2014; 14:61-70

Savage E, Riordan AO, Hughes M. Quality of life in children with acute lymphoblastic leukaemia – A systematic review. *Eur J Oncol Nurs* 2009; 13:46-48

Shah N, Highfill, SL, Shalabi H, et al. CD4/CD8 T-cell selection affects chimeric antigen receptor (CAR) T-cell potency and toxicity: Updated results from a phase I anti-CD22 CAR T-cell trial. *J Clin Oncol* 2020; 38:1938-1950

Shalabi H, Wolters PL, Martin S, et al. Systematic evaluation of neurotoxicity in children and young adults undergoing CD22 chimeric antigen receptor-T cell therapy. *J Immunother* 2018; 41:350-358

Traube C, Silver G, Kearney J, et al. Cornell Assessment of Pediatric Delirium: a valid, rapid, observational tool for screening delirium in the PICU. *Crit Care Med* 2014; 42:656-663

Whittington MD, McQueen RB, Ollendorf DA, et al. Long-term survival and value of chimeric antigen receptor T-cell therapy for pediatric patients with relapsed or refractory leukemia. *JAMA Pediatr* 2018; 172:1161-1168

Begriffsverzeichnis

Begriff		Definition
Antigen-präsentierende Zellen (APCs)		Eine heterogene Gruppe von Zellen, die eine zelluläre Immunreaktion vermitteln, indem sie Antigene für die T-Zellen verarbeiten und präsentieren
Antigenität		Die Fähigkeit eines Moleküls oder Antigens, eine Immunreaktion hervorzurufen, z.B. um von einem immunologisch spezifischen Antikörper oder einem T-Zell-Rezeptor erkannt zu werden und mit ihm zu interagieren.
Autolog		vom gleichen Individuum abstammend und ist daher genetisch ident mit dem Wirt.
Chemokine		Eine Gruppe von Zytokinen, die von verschiedenen Zellen produziert werden (wie an Entzündungsherden) und die Chemotaxis in weißen Blutkörperchen anregen (wie zum Beispiel Neutrophile und T-Zellen)
Genotoxisch		Schädlich für genetisches Material
Gesamtüberleben (OS)		Die Zeitspanne entweder ab dem Datum der Diagnose oder ab dem Start der Behandlung, in welcher die der/die mit dieser Krankheit diagnostizierte Patient/in noch am Leben ist; wird in klinischen Studien verwendet, um die Wirksamkeit einer Behandlung zu messen
Haupthistokompatibilitäts-komplex (MHC)		die Immunreaktion kontrollierende Eiweiße, die von einem Genlokus verschlüsselt sind, welcher eine Familie von hoch-polymorphen Genen umfasst.
Humanes Leukozyten-Antigen (HLA):		hoch-polymorphes Molekül, das für die Antigenpräsentation, der im menschlichen Haupthistokompatibilitätskomplex verschlüsselt ist, benötigt wird
Immuneffektorzellen		Eine Zelle, die sich in eine Form verändert hat, welche eine bestimmte Immunreaktion regeln oder bewirken kann
Interferone		Ein beträchtliches Spektrum an antiviralen Eiweißstoffen, die von Zellen produziert werden, welche zuvor von Viren befallen waren
Interleukine		Ein Spektrum an Zytokinen, die von den weißen Blutkörperchen des Immunsystems abgesondert werden. Effektorzellen haben Oberflächenrezeptoren für die verschiedenen Interleukine
Klinische Reaktion/komplette Remission		Ein wichtiger Indikator für den Behandlungseffekt; wird oft in klinischen Studien verwendet, um die Anti-Tumor-Wirkung von neuen Wirkstoffen zu messen; begrenzt wertvoll für die Überlebenseinschätzung
Kolonie-stimulierende Faktoren (CSF)		Jegliche von einigen Glycoeiweißen, welche die Differenzierung von Stammzellen fördern, besonders in Blut-Granulozyten und Makrophagen, was ihre Vermehrung zu Kolonien in Zellkulturen anregt
Krankheitsfreies Überleben		Ein Konzept, das den Zeitraum nach der erfolgreichen Behandlung beschreibt, in welchem der/die Patient/in keine Anzeichen und Symptome der Krankheit aufweist
Makrophage		Jegliche großen, mononukleären, hoch-phagozytischen Zellen, die von Monozyten abstammen und in den Wänden der Blutgefäße und im Bindegewebe vorkommen; kommen ursprünglich aus dem Knochenmark
Neoantigene (oder Tumorantigene)		Antigen-Eiweiße, die von Stoffwechselwegen gebildet werden (z.B.: der Arzneimittelstoffwechsel)
Objektive Ansprechrate (ORR)		Der Anteil an Patient/innen, der eine teilweise oder komplette Reaktion auf die Behandlung aufweist; Krankheitsstabilisierung ist nicht enthalten und es handelt sich um ein direktes Maß der medikamentösen, tumoriziden Wirkung
On target off tumor		Das passiert, wenn CAR T-Zellen Nicht-Tumor Zellen attackieren, die das Ziel-Antigen exprimieren. Zum Beispiel die CAR T-Zellen-Behandlung, die CD19 anvisiert, welches auf der Oberfläche von sowohl normalen als auch B-Krebszellen vorkommt
Progressionsfreies Überleben		Die Zeit ab der zufälligen Zuordnung in einer klinischen Studie bis zum Fortschreiten der Krankheit oder bis zum Tod durch jegliche Ursache
Proto-Onkogene		Jegliche Gene, die Krebs-produzierende Gene werden können (ein Onkonogen)
Tumor-Nekrose-Faktor (TNF)		Ein Eiweiß, das vor allem von Monozyten und Makrophagen als Reaktion im Besonderen auf Endotoxine produziert wird, was Entzündungen vermittelt, die Zerstörung von manchen Tumorzellen hervorruft und weiße Blutkörperchen aktiviert
Virale Transduktion:		die Übertragung von genetischem Material an eine Zelle über einen viralen Vektor.
Vollständiges Ansprechen (CR)		Das Verschwinden von allen Anzeichen der Krebserkrankung als Reaktion auf die Behandlung. Das bedeutet nicht immer, dass die Krebserkrankung geheilt wurde. Wird auch komplette Remission genannt

Ressourcen

Informative Ressourcen für Patient/innen/Pflegeperson(en)

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Nebenwirkungen der Immuntherapie: CAR T-Zell-Therapie	CAR T-Zell-Kurzleitfaden für Patient/innen. Verfügbar unter: https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/nccnquickguide-immunotherapy-se-car-tcell-patient.pdf CAR T-Zell Leitfaden für Patient/innen. Verfügbar unter: https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/immunotherapy-se-car-tcell-patient.pdf
Kinderheilkunde	Langzeit-Nachsorge-Leitfaden für Überlebende von Kinderkrebs und Krebs im Teenager- und jungen Erwachsenen-Alter, Version 5.0 (Oktober 2018). Verfügbar unter: Children's Oncology Group (survivorshipguidelines.org)
Gemeinschaft für Krebshilfe	Immuntherapie bei Krebserkrankung: Ist sie das Richtige für dich? https://www.cancersupportcommunity.org/car-t-cell-therapy?msclkid=6272f0722c3b1fc6f653924a436cf8b8
Memorial Sloan Kettering Cancer Center	CAR T-Zell-Therapie: Ein Leitfaden für erwachsene Patient/innen & Pflegepersonen https://www.mskcc.org/pdf/cancer-care/patient-education/car-cell-therapy-guide-adult-patients-caregivers

Weiterbildungsressourcen für Fachkräfte im Gesundheitswesen

Pflegeausbildung	Einführung in die Immuntherapie: Was Pflegekräfte über aufkommende Behandlungen wissen müssen (myamericannurse.com)
Ausbildung in der Krankenpflege	CAR T-Zell-Therapie: Ein Überblick für Pflegekräfte auf der Onkologie. https://www.medscape.org/sites/townhall/public/2018-nurse-cart#:~:text=Overview%20Chimeric%20antigen%20receptor%20%28CAR%29%20T-cell%20therapy%20is,therapy%20involves%20and%20its%20potential%20benefits%20and%20risks.
Car T-Zell-Therapie in Europa	Der Prozess der Car T-Zell-Therapie in Europa: EHA Leitfaden https://journals.lww.com/hemasphere/Documents/EHA%20Guidance%20Document%20CAR-T%20Cell%20Therapy.pdf
National Cancer Institute	CAR T-Zellen: Die Konstruktion der Immunzellen von Patient/innen zur Behandlung ihre Krebserkrankungen https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/research/car-t-cells
National Comprehensive Cancer Network	CAR T-Zellen-Therapie: neueste Fortschritte und Ausblick in die Zukunft https://education.nccn.org/car-t
Professionelle Organisationen	European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)

Notizen



Diese Broschüre wurde unterstützt von Celgene Bristol Myers Squibb, Gilead Kite, Novartis Pharma Switzerland, Janssen Oncology.



Datum der Erstellung: April 2022

Copyright© 2022 The Haematology Nurses & Healthcare Professionals Group

Alle Rechte vorbehalten