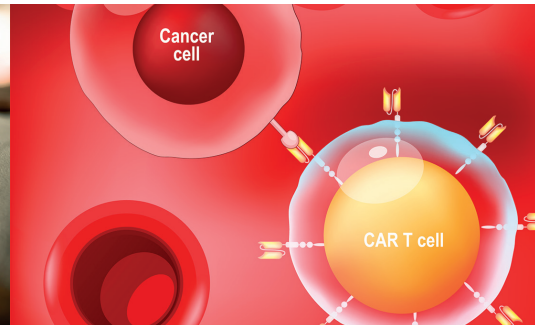
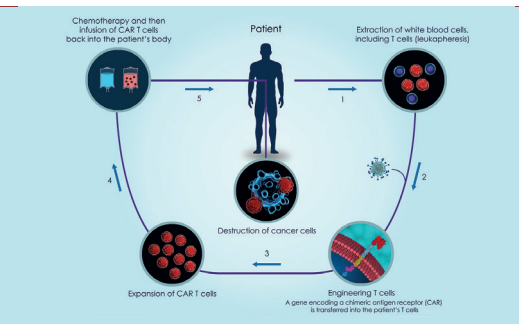




Haematology Nurses and Healthcare Professionals (HNHCP)

CAR (chimärischer Antigenrezeptor) T-Zell-Therapie: Eine Informationsquelle für Fachkräfte des Gesundheitswesens

Sehr geehrte Kollegin, sehr geehrter Kollege,

Wir freuen uns, Ihnen die überarbeitete Fassung von „Haematology Nurses and Healthcare Professionals (HNHCP) – CAR (chimäre Antigenrezeptor)-T-Zell-Therapien: Eine Informationsquelle für Gesundheitsfachkräfte“ vorstellen zu dürfen.

Wie in vielen anderen Disziplinen ist es auch in der Hämatologie so, dass Entwicklungen rasch aufeinander folgen. Diese Entwicklungen haben dazu geführt, dass sich die Arbeit von Pflegekräften wesentlich verändert hat. So besteht ein steigender Bedarf an theoretischen Fachkenntnissen und Einblicken und die Fähigkeit, diese im Rahmen der täglichen Arbeit anzuwenden.

Pflegekräfte und Gesundheitsfachkräfte finden in dieser Broschüre hilfreiche Informationen, die ihnen erlauben, ihre Kenntnisse über CAR-T-Zell-Therapien, deren Verabreichung sowie die Erkennung und Behandlung der damit verbundenen Toxizitäten zu verbessern.

Ein Kollegium aus spezialisierten Pflegekräften im Bereich Hämatologie/Onkologie, Hämatolog:innen und Patientenfürsprecher:innen hat dieses Programm gemeinsam erarbeitet, um vertiefende Kenntnisse über die CAR-T-Zell-Therapien zu vermitteln.

Das Programm deckt Themen ab, die für die Pflegepersonen bei der Versorgung von Patienten, die CAR-T-Zell-Therapien erhalten, und ihre Angehörigen im multidisziplinären Team relevant sind. Pflegekräfte sowie andere Gesundheitsfachkräfte und Patientenorganisationen spielen eine wichtige Rolle in diesem Prozess und die Gruppe freut sich sehr, Ihnen die neuesten Informationen und Empfehlungen für den Umgang mit dem langfristigen Management der Bedürfnisse von Patienten vorlegen zu können. Das Lernprogramm „CAR (chimäre Antigenrezeptor)-T-Zell-Therapien: Eine Informationsquelle für Gesundheitsfachkräfte“ wurde durch die Lernförderung der Unternehmen Bristol Myers Squibb Company, Janssen-Cilag AG, einem Unternehmen von Johnson & Johnson, und Kite Gilead ermöglicht. Im Namen der Haematology Nurses and Healthcare Professionals Group sowie des Kollegiums, die an dieser Initiative gearbeitet haben, hoffen wir, dass das Lernprogramm zur CAR-T-Zell-Therapie für Sie bei der Versorgung Ihrer Patienten, die eine solche Therapie erhalten, wertvoll sein wird.

Mit freundlichen Grüßen, Erik Aerts

Präsident der Haematology Nurses and Healthcare Professionals Group

Die Haematology Nurses and Healthcare Professionals Group dankt den folgenden Personen für ihre Durchsicht und ihre Beiträge zu diesem Lernprogramm:

Fakultät:

Erik Aerts (Zürich, Schweiz)

Tobias Benoit (Zürich, Schweiz)

Philipp Hockl (Zürich, Schweiz)

Barbara Huber (Würzburg, Deutschland)

Luminita Keating (Cambridge, Vereinigtes Königreich)

Antonia Müller (Wien, Österreich)

Mairéad Ni Chonghaile (Dublin, Irland)

Martina Spalt (Wien, Österreich)

Carol Krcmar (Deutschland)

Natacha Bolaños – Lymphoma Coalition

Kathryn Perry – Lymphoma Coalition

Die pünktliche Fertigstellung dieses Lernprogramms über CAR-T-Zell-Therapien wäre ohne die redaktionelle Unterstützung von Carol Krcmar (Medizinjournalist) nicht möglich gewesen.

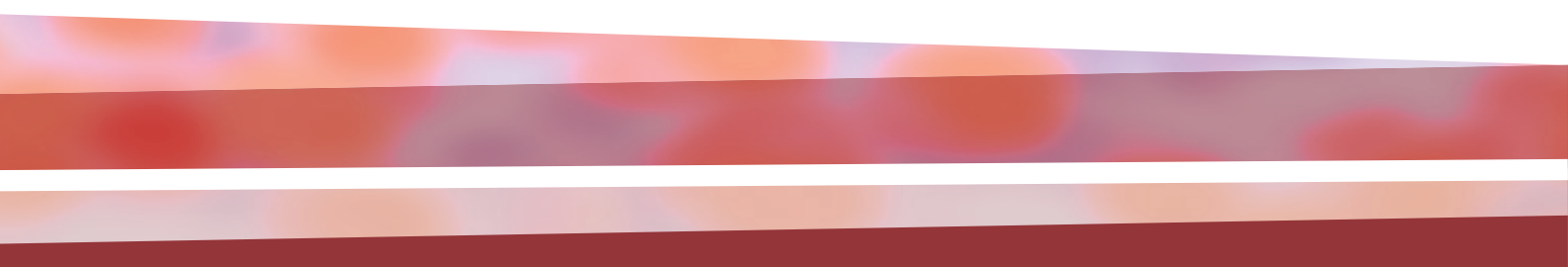
Lernprogramm über CAR-T-Zell-Therapien: Eine Informationsquelle für Gesundheitsfachkräfte ist auch online auf www.hemcare.org verfügbar.

www.hemcare.org

Datum der Erstellung: 11.2025

Urheberrecht© 2025 durch 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: Ablauf der autologen CAR-T-Zell-Therapie	18
Modul III: Die Anwendung der CAR-T-Zell-Immuntherapie zur Behandlung von malignen hämatologischen Erkrankungen	28
Modul IV: Verabreichung der CAR-T-Zell-Therapie	40
Modul V: Langfristige und psychosoziale Auswirkungen.	58
Modul VI: CAR-T-Zell-Therapie innerhalb der pädiatrischen Population	70
Begriffsverzeichnis	85
Ressourcen	86

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

Zusammenfassung

- Das Immunsystem kann eine Vielzahl von Pathogenen und malignen Zellen durch zwei Mechanismen natürlich erkennen und abtöten: angeborene und adaptive Immunität.
- T-Zellen besitzen einen einzigartigen, antigenbindenden Rezeptor auf ihrer Membran (T-Zell-Rezeptor [TCR]), 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.
- Chimäre Antigenrezeptoren (CARs) sind eine Art von Rezeptoren, die genetisch modifiziert wurden, um spezifische Antigene zu erkennen und darauf zu reagieren. Diese Rezeptoren werden durch ein Gentransferverfahren in T-Lymphozyten übertragen, was zur Neuprogrammierung der biologischen Funktionen der Zelle führt. Diese Neuprogrammierung ermöglicht den T-Lymphozyten, präziser auf Antigene abzielen und diese anzugreifen, wodurch ihre Immunantwort verbessert wird.
- Es wurden CAR-T-Zellen hergestellt, die auf CD19 abzielen, um B-Zell-Malignome zu behandeln, und solche, die auf das B-Zell-Reifungsantigen (BCMA) abzielen, das von multiplen Myelomzellen exprimiert wird.

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

I. Übersicht über das Immunsystem

A. Angeborene Immunität

B. Adaptive 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 schädliche Prozesse durch Immunüberwachung. Auf diese Weise werden alle als Fremdkörper identifizierten Ziele abgetötet. Zu den Zielen zählen nicht nur mit Pathogenen wie Viren, Bakterien, Parasiten oder harmlosen Umgebungssubstanzen infizierte Zellen, sondern auch transformierte (z. B. maligne) Zellen. Grundsätzlich veranlassen alle Stoffe, die vom Immunsystem als nicht körpereigen identifiziert werden, eine Immunreaktion. Die Expression von Neoantigenen ist unerlässlich für die Entwicklung von Antigenität und somit Immunogenität durch maligne Zellen. Folglich kann dieses Ereignis eine Reaktion des Immunsystems stimulieren (Sharpe 2015).

Das Immunsystem besteht aus zwei Hauptteilen:

1. angeborene Immunität, auch als unspezifische, natürliche oder native Immunität bezeichnet. Sie umfasst primitive Elemente, wie Barrieremechanismen des Körpers, Makrophagen, natürliche Killer (NK)-Zellen und antigenpräsentierende Zellen (APCs). Diese Zellen reagieren einheitlich auf Pathogene oder Fremdkörper.
2. adaptive oder erworbene Immunität. Sie besteht aus T- und B-Lymphozyten (**Abbildung 1**).

Angeborene Immunität

Das angeborene Immunsystem dient als „primäre Verteidigungslinie“ des Körpers und wird unmittelbar nach der Feststellung aktiv, dass ein Pathogen eingedrungen ist. Neben den zellulären Bestandteilen sind physikalische und chemische Barrieren, wie Haut, Schleimhäute und Sekrete, Elemente der angeborenen Immunität, welche Pathogene daran hindern, in den Körper einzudringen.

Die angeborene Immunreaktion ist ein unspezifischer und somit antigenunabhängiger Verteidigungsmechanismus. Lange wurde davon ausgegangen, dass die angeborene Immunität nicht über ein Gedächtnis verfügt, um künftige Infektionen effizienter zu erkennen. In der jüngeren Vergangenheit haben Wissenschaftler jedoch herausgefunden, dass die angeborene Immunreaktion mitunter adaptive Eigenschaften umfasst, die mit dem immunologischen Gedächtnis vergleichbar sind.

Die Hauptfunktion der angeborenen Immunität ist die Anziehung von Immunzellen zu Infektions- und Entzündungsherden durch die Produktion von Zytokinen sowie die nicht selektive Präsentation von Antigenen im Zellkompartiment des adaptiven Immunsystems. Zytokine sind kleine Proteine, die an der Zellkommunikation beteiligt sind. Das Immunsystem setzt verschiedenen Zytokine für die Signalisierung von Zellwachstum, -aktivierung und -funktion ein (**Kasten 1**).

Kasten 1. Kategorien von Zytokinen

Kolonie-stimulierende Faktoren (CSF): von zentraler 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

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

Zytokine fungieren als chemische Botenstoffe zur Signalisierung von:

Zellaktivierung: Zytokine leiten Immunzellen zum Infektionsherd und fördern oder vermindern Entzündungsprozesse.

Zelldifferenzierung: Zytokine können unreife Zellen dazu anleiten, sich zu einem bestimmten Zelltyp zu entwickeln.

Zellproliferation: Zytokine können die Vervielfältigung von Zellen anleiten.

Die Freisetzung und Zytokinen und die Aktivierung des Komplementsystems sind wichtige Schritte beim Entstehen einer Entzündungsreaktion. Sie sind Bestandteil angeborener und adaptiver Immunreaktionen (**Kasten 2**).

Kasten 2. Definition und Funktion des Komplementsystems

Das Komplementsystem ist ein wichtiger Bestandteil des Immunsystems. Es ist entscheidend für die Förderung der Fähigkeit von Antikörpern und Phagozyten, Mikroben und beschädigte Zellen aufzunehmen und zu verdauen, Entzündungen zu fördern und Membrane von pathogenen Zellen anzugreifen. Es besteht aus mehr als 30 Proteinen, die miteinander kaskadierend interagieren, um die Entfernung von Antigenen und Entzündungsreaktionen zu fördern. Das Komplementsystem kann durch an Antigene gebundene Antikörper oder Komponenten der angeborenen Immunität aktiviert werden. Es spielt eine wesentliche Rolle bei der Verteidigung gegen bakterielle Infektionen und ist an Entzündungsreaktionen beteiligt.

Adaptive Immunität

Bei der adaptiven oder erworbenen Immunität handelt es sich um eine langsamere, stärkere Reaktion auf Pathogene, bei der langlebige, Antikörper-produzierende Plasmazellen und Gedächtniszellen produziert werden, die in einem inaktiven Zustand verharren, bis sie dem Fremdkörper erneut ausgesetzt sind. Die Hauptaufgaben des adaptiven Immunsystems sind:

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

- Erkennung spezifischer „körperfremder“ Antigene
- Erzeugung von pathogenspezifischen immunologischen Effektorpfaden zur Eliminierung spezifischer Pathogene oder pathogeninfizierter Zellen
- sowie Aufbau eines immunologischen Gedächtnisses zur Eliminierung spezifischer Pathogene (Bonilla 2010).

Somit ist die adaptive Immunreaktion ein wichtiger Bestandteil des körpereigenen Immunsystems, der diesem erlaubt, Pathogene im Gegensatz zur angeborenen Immunität präziser zu erkennen, zu beseitigen und zu überwachen.

Die adaptive Immunantwort basiert auf zwei Hauptarten von Lymphozyten:

- B-Zellen: verantwortlich für humorale Immunität, einschließlich Plasmazellen, die Antikörper produzieren, welche an Antigene binden, indem sie Pathogene neutralisieren oder sie für die Vernichtung durch andere Immunzellen und das Komplementsystem markieren.
- T cells: involved in cell-mediated immunity, including:
 - o T-Helfer-Zellen (CD4+), die andere Immunzellen durch die Freisetzung von Zytokinen unterstützen
 - o zytotoxische T-Zellen (CD8+), die infizierte oder Krebszellen direkt abtöten

T-Zellen besitzen einen einzigartigen, antigenbindenden Rezeptor auf ihrer Membran (T-Zell-Rezeptor [TCR]), der durch antigenpräsentierende Zellen (APCs) aktiviert werden muss, damit er ein spezifisches Antigen präzise erkennen kann. APCs kommen auf der Haut sowie im Gastrointestinal- und Atemwegstrakt vor. APCs weisen konkrete Moleküle auf ihrer Oberfläche auf, die ein Antigen gegenüber adaptiven Immunzellen präsentieren (Haupthistokompatibilitätskomplexe [MHC]). Es gibt zwei Arten von MHC: Klasse I und II.

- Klasse-I-MHC-Moleküle werden in allen kernhaltigen Zellen und Thrombozyten exprimiert und sind von entscheidender Bedeutung für die Präsentation viraler Antigene gegenüber zytotoxischen T-Zellen und Selbstantigenen zur Differenzierung körpereigener von körperfremden Elementen.
- Klasse-II-MHC-Moleküle werden auf der Oberfläche von antigenpräsentierenden Zellen exprimiert und spielen eine wichtige Rolle bei der Einleitung von zellulären und humoralen Immunantworten. Ihre Expression kann in anderen Zellarten durch inflammatorische Zytokine und insbesondere IFN- hervorgerufen werden.

MHC-Moleküle signalisieren auch nachweislich, ob eine Zelle eine Wirts- oder körperfremde Zelle ist. Bei Organtransplantationen ist die Bedeutung der MHC-Übereinstimmung zwischen Spender und Empfänger mit

dem Ziel bestens bekannt, das Risiko einer Abstoßung des Transplantats und bei Stammzelltransplantationen das Risiko einer Graft-versus-Host-Reaktion zu minimieren.

Da die Bindung des TCR an den MHC, der das Antigen-Peptid enthält, zu einem gewissen Grad instabil ist und zumeist nicht ausreicht, um eine Reaktion des adaptiven Immunsystems hervorzurufen, wird häufig ein aktivierender Co-Rezeptor benötigt. Der CD4-Co-Rezeptor wird durch T-Helferzellen und der CD8-Co-Rezeptor durch zytotoxische T-Zellen exprimiert. Wenngleich die meisten T-Zellen entweder CD4 oder CD8 exprimieren, exprimieren einige beide Stoffe und ein kleiner Anteil gar keinen von ihnen. Nach der Aktivierung scheidet die T-Zelle Zytokine ab, die wiederum andere T-Zellen dazu anregen, sich in zytotoxische T- oder T-Helferzellen zu differenzieren (Marshall 2018).

Dagegen entstehen B-Zellen aus hämatopoetischen Stammzellen im Knochenmark. Nachdem sie gereift sind, verlassen sie das Knochenmark und exprimieren einen einzigartigen antigenbindenden Rezeptor (B-Zell-Rezeptor [BCR]) auf ihrer Membran (Warrington 2011).

Die Hauptaufgabe von B-Zellen ist es, sich zu spezifischen Plasmazellen weiterzuentwickeln, die große Mengen an Antikörpern als Reaktion auf Antigene bilden, um Pathogene zu inaktivieren, zu vernichten und mit starker Wirkung zu opsonieren. Die B-Zellen werden durch die CD4-T-Zellen aktiviert (**Abbildung 2**).

Die zellvermittelte Immunität ist hauptsächlich eine Funktion der Lymphozyten, die den Körper vor Pathogenen schützen (Noonan 2015). Lymphozyten sind im Gewebe und in Tumoren weit verbreitet. Zytotoxische T-Zellen vernichten mit einem Virus infizierte Zellen im Rahmen der zellvermittelten Immunantwort. T-Helferzellen spielen dagegen eine Rolle bei der Aktivierung sowohl der Antikörper- als auch der zellvermittelten Immunantwort. Regulatorische T-Zellen, die ungefähr 5 % bis 10 % der gesamten reifen CD4+ T-Zellpopulation umfassen, spielen eine entscheidende Rolle bei der Regulierung der Immunantwort. Diese Zellen deaktivieren T-Zellen und B-Zellen wenn nötig, um zu verhindern, dass eine Immunreaktion zu heftig wird (**Tabelle 1**).

Eine Krebsimmuntherapie, einschließlich Checkpoint-Inhibitoren und chimären Antigenrezeptor (CAR)-T-Zell-Therapien, hat zum Ziel, die Fähigkeit des Immunsystems, spezifisch auf Krebszellen abzu zielen und diese zu vernichten, zu verbessern. Die Immunantwort ist ein vielschichtiges und dynamisches System, das den Körper vor Infektionen und Krankheiten schützt. Bei der Immuntherapie kommt es zu einer koordinierten Anstrengung zwischen angeborener und adaptiver Immunität, wobei eine Vielzahl von Zellen, Molekülen und Mechanismen für die Identifizierung und Neutralisierung von Pathogenen und malignen Zellen zum Einsatz kommt (Vaillant 2024).

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

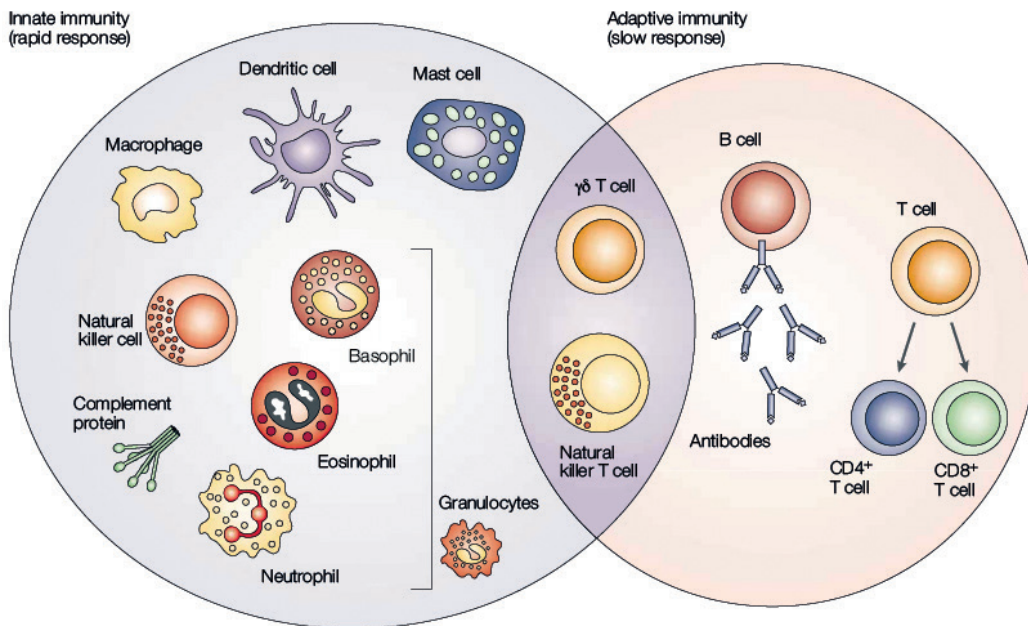


Abbildung 1. Übersicht über die Zelltypen des angeborenen und adaptiven Immunsystems. Alle Zellen werden im Knochenmark aus multipotenten Stammzellen gewonnen. Das angeborene Immunsystem besteht aus einer Reihe von Zellen sowie zahlreichen löslichen Faktoren und Proteinen. Das adaptive Immunsystem besteht aus Antikörpern, B-Zellen sowie CD4+ und CD8+ T-Zellen, die eine hochspezifische Reaktion gegenüber einem bestimmten Ziel erlauben. **Quelle: Sharpe 2015; Dranoff 2004**

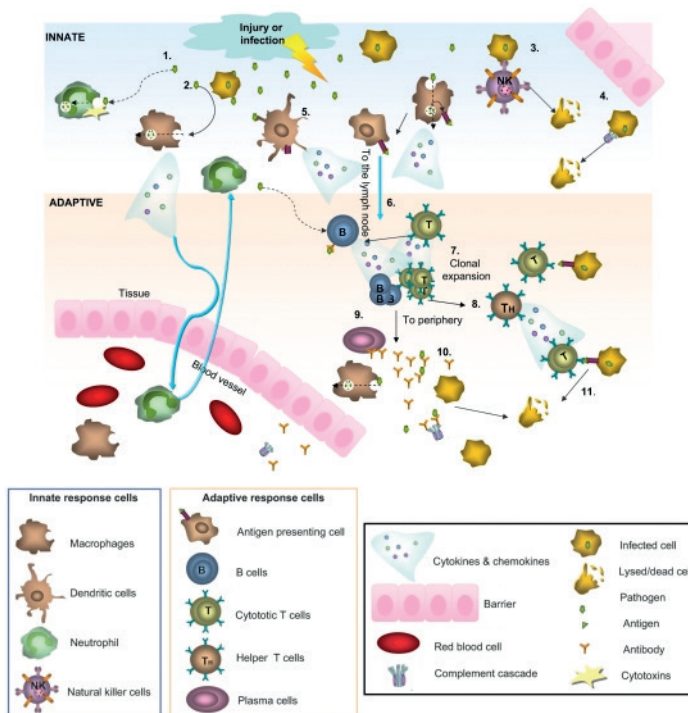


Abbildung 2. Eine schematische Übersicht über die Aktivitäten des angeborenen und adaptiven Immunsystems nach einer Verletzung oder Infektion. Das angeborene Immunsystem reagiert sofort und in der Regel innerhalb von Minuten bis hin zu Stunden auf körperfremde Ziele (Schritte 1-5). 1. Die Neutrophilen umschließen das Pathogen und vernichten es durch die Freisetzung von antimikrobiellen Toxinen. 2. Die Makrophagen

phagozytieren Pathogene direkt, was zur Produktion von Zytokinen und der Rekrutierung weiterer Zellen aus dem Blut führt. 3. Natürliche Killer (NK)-Zellen erkennen infizierte Zellen, die MHC-I-Moleküle (Haupthistokompatibilitätskomplexe der Klasse I) auf ihrer Oberfläche besitzen. 4. Auch Bakterien können vom Komplementsystem identifiziert werden, was zu ihrer Vernichtung führt. 5. Die Makrophagen und dendritischen Zellen werden zu antigenpräsentierenden Zellen (APCs), indem sie periphere Antigene aufnehmen und in die Lymphknoten wandern, um das Antigen auf ihrer Oberfläche gegenüber naiven B- und T-Zellen zu präsentieren. Das adaptive Immunsystem sorgt für spezifische, lang andauernde Immunantworten (Schritte 6-11). 6. Die APC-Interaktion mit B- und T-Zellen in den Lymphknoten über MHC II führt zur Aktivierung der B- und T-Zellen und deren Migration in die Peripherie, wo sie die adaptive Immunität vermitteln. 7. Nach ihrer Aktivierung durchlaufen die T-Zellen einen klonalen Expansionsprozess, bei dem sie sich rasch teilen, um mehrere identische Effektorzellen zu produzieren. Die aktivierten T-Zellen wandern daraufhin auf der Suche nach infizierten Zellen, die ein verwandtes Antigen/einen solchen MHC-I-Komplex aufweisen, in die Peripherie. 8. Die peripheren APCs veranlassen die T-Helferzellen dazu, Zytokine freizusetzen und zytotoxische T-Zellen werden rekrutiert. 9. Die aktivierten antigenspezifischen B-Zellen erhalten Signale von den T-Helferzellen und differenzieren sich in Plasmazellen und sondern daraufhin Antikörper ab. 10. Die Antikörper binden an die Ziel-Antigene und bilden Immunkomplexe, die daraufhin das Komplement aktivieren oder von Makrophagen durch Fc-Rezeptoren aufgenommen werden können. 11. Die Bildung von zytotoxischen T-Zellsynapsen führt zur Vernichtung der infizierten Zelle. Die beiden Systeme sind verbunden: Dendritische Zellen sind beispielsweise für das adaptive Immunsystem wichtige Zellaktivatoren und natürliche Killer-T-Zellen und $\gamma\delta$ -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

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 T-Helferzellen (CD4+) und zytotoxische T-Zellen (CD8+); T-Helferzellen aktivieren T- und B-Zellen, um die Mechanismen der Immunantwort 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 (auch als T-Helferzellen bezeichnet)	Komponente des adaptiven Immunsystems	Unterstützen die Aktivität anderer Immunzellen durch Freisetzung von Zytokinen; erkennen auf MHC-II-Molekülen in APCs präsentierte Peptide; spielen eine wichtige Rolle bei der Einleitung und Formung der Immunreaktion
CD8+ T-Zelle (auch als zytotoxische oder Killer-T-Zellen bezeichnet)	Komponente des adaptiven Immunsystems	Die meisten CD8+ Zellen exprimieren TCRs, die ein bestimmtes Antigen erkennen; erkennen MHC I. Damit sich der TCR an das MHC-I-Molekül binden kann, muss er vom Glykoprotein CD8 begleitet werden
$\gamma\delta$ -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
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

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

Kasten 3. ACT-Arten: TIL, TCR und CAR

TIL: Verwendung von Immunzellen aus dem resezierten Tumor des Patienten, die das Umfeld in dem und um den Tumor herum penetriert haben, auch bezeichnet als tumorinfiltrierende Lymphozyten (TILs). Erfolgreich bei der Behandlung von Melanomen in fortgeschrittenem Stadium, Gebärmutterhals-, Kolorektal- und Leberkrebs

Endogene T-Zell-Therapie: Verwendung von tumorspezifischen T-Zellen, die aus dem Blut gewonnen werden.

TCR: Veränderung der T-Zellen des Patienten, sodass sie einen bestimmten T-Zell-Rezeptor (TCR) exprimieren. TCRs können Antigene innerhalb der Tumorzellen erkennen. Kleine Teile dieser Antigene werden an die Zelloberfläche transportiert und dem Immunsystem als Teil einer Gruppe von Proteinen namens MHC-Komplex präsentiert. Der TCR wurde bei einer Reihe solider Tumore getestet und ist vielversprechend in Bezug auf Melanome und Sarkome

CAR: Verwendung von Teilen synthetischer Antikörper (chimäre Antikörper), die spezifische Antigene auf der Zelloberfläche erkennen

Übernommen von: Tokarew 2019

Übersicht über den adoptiven Zelltransfer

Ein adoptiver Zelltransfer (ACT), auch bezeichnet als adoptive Zelltherapie, zelluläre adoptive Immuntherapie oder T-Zell-Transfer-Therapie, ist eine rasch aufstrebende Immuntherapie, die die Entnahme und Verwendung der eigenen adaptiven Immunzellen des Patienten zur Behandlung seiner Krebserkrankung vorsieht. Es gibt mehrere Arten von ACT (**Kasten 3**), allerdings sind CAR-T-Zellen am weitesten entwickelt und sind gegenwärtig für die Behandlung von Krebserkrankungen besonders vielversprechend.

Die CAR-T-Zell-Therapie verwendet genetisch modifizierte T-Zellen, die dem Patienten entnommen wurden, um krankheitsverursachende Krebszellen gezielt anzusprechen. Anders gesagt, werden die T-Zellen modifiziert, um die Kraft bestehender Verteidigungsmechanismen im Körper zur Bekämpfung der Krebszellen zu nutzen.

Wirkmechanismus genetisch modifizierter T-Zellen

Für die Herstellung von CAR-T-Zellen werden Lymphozyten aus dem Blut des Patienten durch Leukapherese extrahiert. Daraufhin werden ausgewählte T-Zellen mithilfe eines entschärften Virus genetisch modifiziert, damit sie einen chimären Antigenrezeptor auf ihrer Oberfläche produzieren. Die synthetischen Rezeptoren auf den T-Zellen erlauben ihnen, Tumorzellen zu erkennen und an deren Antigene zu binden, woraufhin sie unabhängig vom TCR aktiviert werden [\[siehe Modul 2 für eine ausführliche Erklärung des Prozesses für die genetische Modifizierung von T-Zellen\]](#). Der chimäre Antigenrezeptor auf den CAR-

T-Zellen ist ein Hybrid der Antigenerkennungsregion des Antikörpers kombiniert mit der Aktivierungsdomäne, welche die T-Zellen direkt aktivieren kann, wenn CAR das Ziel-Antigen erkennt. Die CAR-T-Zellen gelten daher als „lebende Medikamente“, die sich schnell vermehren können und die über einen langen Zeitraum Anti-Krebsaktivität bieten.

Wenn die modifizierte T-Zelle ein Antigen identifiziert, auf das sie abzielt, wird sie aktiviert, was zur Proliferation, Zytokinfreisetzung und Vernichtung der Zielzelle führt (Chang 2017). Auf diese Weise kombiniert die CAR-T-Zell-Therapie die Spezifität eines Antikörpers mit den zytotoxischen und Gedächtnisfunktionen von T-Zellen zur Abtötung von Krebszellen. Das Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS), das eine systemische Entzündungsreaktion und eine potenziell lebensbedrohliche Nebenwirkung der CAR-T-Zell-Therapie ist, kann auftreten, wenn das Immunsystem im Zuge der CAR-Therapie übermäßig aktiviert wurde und zu viele Zytokine absondert.

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 für die Aktivierung der T-Zellen im Rahmen der Antigenerkennung erleichtert (**Abbildung 3**).

CAR-T-Zellen der ersten Generation konnten Zielzellen in vitro erkennen und abtöten, blieben aber in vivo nicht bestehen und waren nicht klinisch wirksam. Damit CAR-T-Zellen aktiver werden und länger bestehen bleiben, bedürfen sie einer Co-Stimulierung [\[siehe Modul 2\]](#). Daher enthielten CARs der zweiten und dritten Generation co-stimulierende Domänen (entweder CD28 oder 4-1BB), um die T-Zellen stärker zu aktivieren, damit sie im Blutkreislauf länger überleben. Die Forschung im Bereich der CAR-T-Zell-Therapie ist fortgeschritten und CAR-Produkte der fünften Generation werden derzeit im Rahmen von klinischen Studien beurteilt.

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

Der Großteil der zugelassenen CAR-T-Zell-Produkte ist auf das B-Zelllinien-spezifische Antigen CD19 ausgerichtet und wird daher häufig als Anti-CD19-Therapie bezeichnet. CD19 ist ein Protein auf der Oberfläche von unreifen B-Zellen, das präsent bleibt, bis aus ihnen vollreife Plasmazellen werden. CD19 fungiert als dominante Signalgebungskomponente eines multimolekularen Komplexes auf der Oberfläche reifer B-Zellen und agiert als kritischer Co-Rezeptor für die BCR-Signaltransduktion [siehe Modul 2]. CD19 wird auf der Oberfläche der meisten Formen der akuten lymphoblastischen Leukämie (auch akute lymphatische Leukämie [ALL]), der chronischen lymphoblastischen Leukämie (CLL) und B-Zell-Lymphomen exprimiert. Der Großteil der B-Zell-Malignome exprimiert CD19 in normaler bis hoher Menge. Im Vergleich zu gesunden Zellen, wo CD19 Signale an B-Zellen übermittelt, um sie zu warnen, dass der BCR ein Antigen erkannt hat, ist diese Signalgebung bei Krebserkrankungen fehlreguliert und kann ohne Antigenbindung auftreten, wodurch unangemessene Aktivierungs-, Überlebens- und Wachstumssignale gegenüber der Zelle stimuliert werden. Auf diese Weise unterstützt CD19 das Überleben von Krebszellen. Aufgrund seiner wichtigen Rolle bei der Proliferation von Krebszellen ist das Ausrichten auf CD19 bei der Krebsbehandlung von Vorteil. CD19 ist nur in unreifen B-Zellen und nicht in reifen Antikörperproduzierenden Zellen, hämatopoetischen Stammzellen oder anderem Gewebe präsent. Weil CD19 in normalen Zellen präsent ist, zerstören auf CD19 ausgerichtete CAR-T-Zellen alle gesunden unreifen B-Zellen, was eine B-Zell-Aplasie auslöst. Dabei handelt es sich um eine weitere Nebenwirkung der CAR-T-Zell-Therapie, die häufig chronisch ist, jedoch erfolgreich behandelt werden kann (siehe Modul 4).

Neben der Modifizierung von CAR-T-Zellen, damit sie auf CD19 abzielen, ist es nun möglich, Zellen zu modifizieren, damit sie auf das B-Zell-Reifungsantigen (BCMA) ausgerichtet sind, das auf der Oberfläche von Myelomzellen exprimiert wird. Auf BCMA ausgerichtete CAR-T-Zellen wiesen eine eindrucksvolle Wirksamkeit bei multiplen Myelomen (MM) mit zwei zugelassenen Therapien - Idecabtagen-Vicleucel (Idecel) und Ciltacabtagen-Autoleucel (Cilta-cel) - auf, die nun der Behandlungsstandard für Patienten mit einer rezidivierenden oder refraktären Erkrankung sind.

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-Leukämien und B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphome, sind derzeit die fortgeschrittensten T-Zell-Therapieansätze, die angewendet werden. Maßgebende Studien berichteten

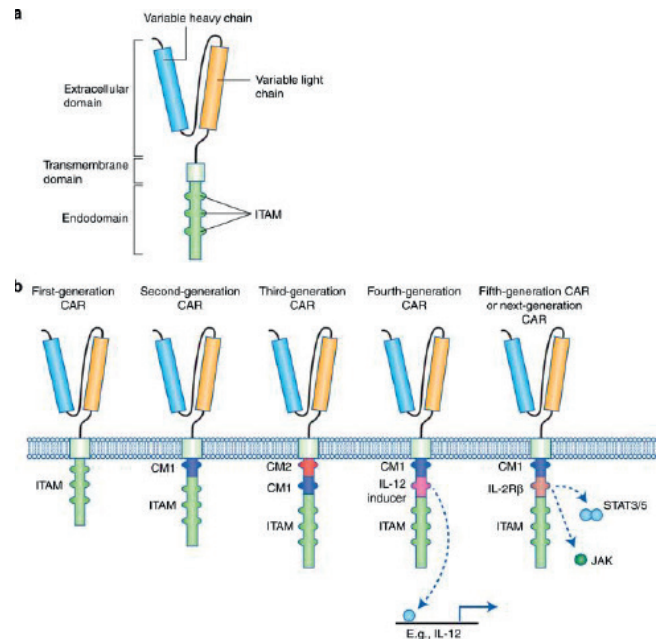


Abbildung 3. Struktur verschiedener CAR-Generationen. a) Um den Gentransfer zu erleichtern, wurde ein einzelnes, künstliches Gen erschaffen, das ein funktionales Protein produzierte, das ein Antigen erkennen und Signale an die Zelle übertragen konnte. In diesen frühen CAR-T-Zellen wurden Schwer- und Leichtketten-variable Domänen mit einem flexiblen Abschnitt (Linker) verbunden, um ein Einzelkettenvariables Fragment (scFv) zu schaffen. Die Transmembran ist wesentlich für die Oberflächenexpression und Stabilität des Rezeptors. Die Endodomäne (oder intrazelluläre Domäne) ist der Kernbestandteil der meisten CARs und enthält ITAM (Immunrezeptor-Tyrosin-basierte Aktivierungsmotive), die für die Signaltransduktion 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 erzeugt, um die T-Zell-Proliferation und die Zytotoxizität zu erhöhen, indem eine co-stimulierende Domäne wie CD28 oder CD137 hinzugefügt wurde. Zu CARs der dritten Generation wurde eine dritte intrazelluläre Signalsequenz mithilfe einer co-stimulierenden Domäne wie CD134 oder CD137 hinzugefügt. CARs der vierten Generation ähneln denen der zweiten Generation, enthalten aber ein Protein (wie Interleukin 12 [IL-12]), das bei der CAR-Aktivierung exprimiert wird. Mit CARs der fünften Generation transduzierte T-Zellen heißen TRUCKs („T cells redirected for universal cytokine-mediated killing“). CARs der fünften Generation, die derzeit untersucht werden, basieren auf CARs der zweiten Generation, umfassen jedoch eine gekürzte zyttoplasmatische IL-2-Rezeptor-β-Kettendomäne mit einer bindenden Seite für den Transkriptionsfaktor STAT3 zur Förderung der T-Zell-Aktivierung und -Proliferation.

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

von hohen Remissionsraten (über 80 %) bei Patienten, bei denen eine refraktäre ALL behandelt wurde (Buechner 2017; Locke 2017). Jüngste Ergebnisse zu großen B-Zell-Lymphomen deuten auf das Heilungspotenzial einer CAR-T-Zell-Therapie gegenüber dem Behandlungsstandard bei der Nachbeobachtung nach 3 Jahren hin (Kamdar 2025). Die klinische Entwicklung von CARs für die Behandlung anderer Blutkrebserkrankungen ist im Gange.

Die CAR-T-Zell-Therapie für solide Tumore befindet sich in den frühen Entwicklungsphasen und bis dato hat keine Therapie die Zulassung von der US-amerikanischen Arzneimittelzulassungsbehörde (FDA) für solide Tumore erhalten. Die CAR-T-Zell-Therapie für solide Tumore wurde anhand von Neuroblastomen, Glioblastomen und verschiedenen Karzinomen untersucht, wobei die Ergebnisse aus präklinischen und klinischen Studien Informationen für weitere Fortschritte bieten (Zhang 2025). Da die Inzidenz von soliden Tumoren wesentlich größer als die von Blutkrebserkrankungen ist, besteht ein dringender Bedarf an innovativen CAR-T-Zell-Strategien, die auf die Herausforderungen dieser Art von Krebserkrankungen zugeschnitten sind.

Die zwei größten Herausforderungen mit Auswirkungen auf den Erfolg von CAR-T-Zell-Therapien bei soliden Tumoren sind Immunevasion und Tumorheterogenität sowie die immunsuppressive Mikroumgebung des Tumors (Tu 2025), wie ausführlicher unten beschrieben:

1. Immunevasion und Tumorheterogenität: Immunevasion beschreibt das Phänomen, das Tumorzellen die Expression von Antigenen, auf die die CAR-T-Zellen abzielen, herunterregulieren oder vollständig verlieren können. Daher könnten die Entwicklung von Anti-Krebs-Wirkstoffen, die auf mehrere Antigene gleichzeitig abzielen, oder die Modifizierung der CAR-T-Zellen, sodass sie mehr als ein Antigen erkennen, Lösungen für die Immunevasion sein. Die Immunevasion beschränkt auch die langfristigen Immunantworten auf die CAR-T-Zell-Therapie bei Blutkrebserkrankungen.

Solide Tumore bestehen aus einer vielfältigen Mischung von Zellarten, von denen jede potenziell unterschiedliche genetische und phänotypische Eigenschaften besitzt, was den Zellen letzten Endes hilft, eine Erkennung zu umgehen. Dies wiederum spielt eine Rolle bei der Therapieresistenz. Die Tumorheterogenität umfasst außerdem die Expression von Antigenen auf der Oberfläche der Tumorzellen, welche CAR-T-Zell-Therapien durch ihre Modifizierung erkennen sollten. Die Variabilität bei der Antigenexpression erschwert die Identifizierung eines einzelnen oder sogar einiger Zielantigene, auf die die CAR-T-Zellen mitunter ausgerichtet sind. Die Forschung untersucht

derzeit die Möglichkeit, natürliche Killer-ähnliche T-Zellen, die CARs exprimieren, zu verwenden, um die Tumorheterogenität durch den Einsatz einer Kombination aus angeborener und adaptiver Immunität zu überwinden (Zhang 2025).

2. Die immunsuppressive Mikroumgebung des Tumors ist von der komplexen Beziehung zwischen zellulären und molekularen Komponenten geprägt, die daraufhin Immunantworten unterdrücken, wodurch eine nachteilige Umgebung für CAR-T-Zellen geschaffen wird, die die Tumorzellen infiltrieren und vernichten sollen. Neben der beeinträchtigten Immunantwort wirken sich physikalische Barrieren, wie dichtes Stroma und abnormales Gefäßsystem, nachteilig auf die Infiltration und Verteilung der CAR-T-Zellen im soliden Tumor aus. Daher ist die Wirksamkeit der CAR-T-Zell-Therapie vermindert. Eine vielversprechende Vorgehensweise bei diesem Problem ist die Verwendung einer Kombination aus CAR-T-Zell-Therapie und Checkpoint-Inhibitoren. Eine weitere, derzeit untersuchte Strategie ist die genetische Modifizierung der CAR-T-Zellen, damit sie Zytokine oder co-stimulatorische Moleküle zur Verbesserung ihrer Proliferation, ihres Überlebens und ihrer zytotoxischen Funktionen exprimieren (Patel 2025).

Bei Blutkrebserkrankungen und soliden Tumoren ist die CAR-T-Zell-Therapie mit schwereren Toxizitäten verbunden, wozu eine On-target/Off-tumor-Zytotoxizität, ein Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS), ein Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (ICANS) und ein Immuneffektorzell-assoziiertes hämophagozytisches Lymphohistiozytose-ähnliches Syndrom zählen [siehe Modul 4]. Innovative Verfahren, wie die Modifizierung der Struktur von CAR-T-Zellen, um ein therapeutisches Fenster zu schaffen, während dem sie die Tumor-assoziierten Antigene selektiv angreifen können, während das normale Gewebe verschont bleibt, könnten für die Verminderung von Toxizitäten von Vorteil sein (Tu 2025). Die Verwendung von Schaltmechanismen zur Kontrolle der CAR-T-Zell-Aktivierung und Hemmung nach der Infusion könnten Schutz zur Verbesserung der Sicherheit der Therapie bieten. Diese Schalter umfassen mehrere Modalitäten, wie die Anwendung von Kortikosteroiden, induzierbare Suizidgene, onkoklonale Antikörper, die auf die genetisch modifizierten CAR-T-Zellen abzielen, Protease-Inhibitoren sowie die Reaktionsfähigkeit auf externe Reize, wie Licht und Ultraschall (Tu 2025).

Es gibt nach wie vor langfristige Sicherheitsbedenken, insbesondere im Hinblick auf die Risiken einer Insertionsmutagenese und Zelltransformation (Patel 2025). Es kommt zu einer Insertionsmutagenese, wenn sich die zur Einführung der CAR-Konstrukte verwendeten viralen Vektoren in das Wirtsgenom an Stellen integrieren,

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

welche die normale Genfunktion stören oder Onkogene aktivieren können. Dies kann maligne Transformationen nach sich ziehen (Patel 2025). Bei den Patienten, die mit CAR-T-Zell-Therapien behandelt wurden, die auf BCMA oder CD19 abzielen, wurden unerwünschte Ereignisse, wie sekundäre T-Zell-Malignome, beobachtet (Verdun 2024) [siehe Modul 5].

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass, wenngleich CAR-T-Zell-Therapien der zweiten Generation nachweislich einen wesentlichen klinischen Erfolg hatten, es noch viele Herausforderungen gibt. Die neue Ära der CAR-T-Zell-Therapie wird zu schnelleren Herstellungsprozessen, einem dauerhaften Ansprechen und verbesserten Sicherheitsprofilen führen. Aktualisierungen bei den Indikationen, wie Non-Hodgkin-Lymphom und multiples Myelom, mit Verbesserungen der nächsten Generation, die von einem dualen Ziel bis hin zur Abschwächung der Neurotoxizität und Frontline-Verabreichung reichen, zielen darauf, neue therapeutische Optionen für eine frühzeitige Intervention mit einem besseren Zugang für Patienten und Strategien mit Heilungsabsicht zu bieten (Carre 2025).

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

Referenzen

- 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:
- Carre I, Lamisere H, Kocula K. Pushing the boundaries in cell therapy: CAR T updates from EHA 2025. Abrufbar auf: Pushing The Boundaries In Cell Therapy CAR-T Updates From EHA 2025: Abruf im September 2025
- 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
- Kamdar M, Solomon SR, Amason J et al. Lisocabtagene maraleucel versus standard of care for second-line relapsed/refractory large B-cell lymphoma: 3-year follow-up from the randomized, phase III TRANSFORM study. *Journal of Clinical Oncology* 2025; 43. <https://doi.org/10.1200/JCO-25-00399>
- 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
- Marshall JS, Warrington R, Watson W, Kim HL. An introduction to immunology and immunopathology. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2018; 14:49
- 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
- Patel KK, Tariveranmoshabad M, Kadu S et al. From concept to cure: the evolution of CAR-T cell therapy. *Molecular Therapy* 2025; 33:2123-2140
- 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
- Tu Z, Chen Y, Zhang Z, Meng W, Li L. Barriers and solutions for CAR T therapy in solid tumors. *Cancer Gene Therapy* 2025; 32:923-934
- Vaillant AA, Sabir S, Jan A. Physiology, Immune Response. In: StatPearls. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2024. Abrufbar auf: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539801/>
- Verdun N, Marks P. Secondary cancers after chimeric antigen receptor T-cell therapy. *N Engl J Med* 2024; 390:584-586
- Warrington R, Watson W, Kim HL, Antonetti FR. An introduction to immunology and immunopathology. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2011; 7(Suppl. 1):S1
- Zhang G, Bai M, Du H et al. Current advances and challenges in CAR-T therapy for hematological and solid tumors. *ImmunoTargets and Therapy* 2025; 655-680. AUSGABEDATUM: 10.2147/ITT.S519616

Zusammenfassung

- 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 Therapie 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 Myelosuppression 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 Herstellungsherausforderungen 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. Resistenz und Krankheitsrezidiv
 - B. Behandlungstoxizitäten
 - C. Hohe Kosten der CAR-T-Zell-Therapie
- V. Zukunftsperspektiven

Literaturverzeichnis

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

Adoptive Zell-Therapien versprechen, den Kampf gegen Krebs zu revolutionieren. Menschliche T-Zellen, die gentechnisch so verändert werden, dass sie chimäre Antigen-Rezeptoren (CARs) oder T-Zell-Rezeptoren (TCRs) exprimieren und damit ihre zytotoxische Spezifität auf Tumorzellen ausrichten, bieten neue Ansätze zur Behandlung und möglicherweise Heilung zuvor therapierefraktärer maligner und nicht-maligner Erkrankungen. Die CAR-T-Zell-Therapie wurde zuvor überwiegend im stationären Setting verabreicht, aufgrund der Möglichkeit rasch auftretender und lebensbedrohlicher Behandlungstoxizitäten. Mit wachsendem Wissen und zunehmender klinischer Erfahrung mit diesen Produkten sowie der Zahl an CAR-T-Zell-Therapieoptionen, die für ein verbessertes Sicherheitsprofil entwickelt wurden, wurde die ambulante Verabreichung der CAR-T-Zell-Therapie ausgeweitet. Wie erwartet ist die Umstellung auf ambulante Versorgung (für ausgewählte Betroffene) ein Weg, häufige Engpässe bei Krankenhausbetten und die hohen Kosten der stationären Versorgung zu überwinden.

Aufgrund der Ähnlichkeiten bei den in der Einrichtung erforderlichen Leistungen und der unterstützenden Versorgung für Verfahren der hämatopoetischen

Stammzelltransplantation (HSCT) und die Verabreichung von CAR-T-Zellen sind viele Einrichtungen, die HSCT anbieten, inzwischen auch als zertifizierte Einrichtungen für die CAR-T-Zell-Therapie ausgewiesen. Die Anforderungen, die eine Einrichtung erfüllen muss, um CAR-T-Zellen zu verabreichen – einschließlich spezieller Schulungen für die an der Verabreichung dieser neuen Behandlung beteiligten Fachkräfte des Gesundheitswesens – führen dazu, dass die Zahl der zugelassenen Einrichtungen gering ist und Betroffene für die Behandlung unter Umständen in eine weit entfernte Stadt reisen müssen. Die breite Verteilung der Einrichtungen unterstreicht den Bedarf an enger und intensiver Zusammenarbeit in der Patientenversorgung zwischen überweisenden Hämatologen/Onkologen, den Fachleuten an der CAR-T-Einrichtung und Hausärzten (Beaupierre 2019). Die Koordination der Patientenversorgung obliegt häufig einer speziell geschulten onkologischen Pflegekraft oder einer Advanced-Practice-Pflegekraft.

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

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



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

Tabelle 1. Patienten- und krankheitsbezogene Eignungsaspekte	
Patientenbezogene Merkmale	Krankheitsbezogene Merkmale
Ausreichend guter Allgemeinzustand für die Therapie, 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 vorangegangenen Chemotherapie-Behandlung, insbesondere Wirkstoffe, die die T-Zell-Funktion beeinträchtigen (z. B. Alkylanzien)	Keine vorherige allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation

¹ Ein ECOG-Leistungsstatus > 2 wird von der EBMT nicht empfohlen, obwohl Realwelt-Daten auch Patienten mit höheren Punktwerten einschlossen (Yakoub-Agha 2018)

Patienten-Auswahl/Eignung (allgemeine Anforderungen)

Die meisten Einrichtungen verlangen eine gründliche Prüfung der Eignung sowie die Besprechung jedes Patienten in einem multidisziplinären Board, das häufig Palliativmediziner, Neurologen und Intensivpersonal einschließt. Patienten- und Krankheitsmerkmale spielen eine Rolle bei der Festlegung der Eignung für die Behandlung (**Tabelle 1**). Die Beurteilung der Krankheitslast zum Zeitpunkt der Beurteilung ist entscheidend; Patienten mit niedriger Krankheitslast haben tendenziell weniger behandlungsbedingte Toxizitäten und scheinen mehr von der Behandlung zu profitieren (Park 2018). Screening-Laboruntersuchungen und Bildgebung zur Beurteilung der Organfunktion und der Eignung der Patienten, wie sie auch zur Beurteilung der Eignung für den Einschluss in eine klinische Studie erfolgen, sollten durchgeführt werden. 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 2018 Patienten sollten für den Eingriff und das anschließende Management über einen zentralvenösen Katheter verfügen [siehe Modul 4 für detaillierte Informationen zur Eignung

Kasten 1. Themen der Patientenaufklärung vor Beginn der Leukapherese

- Ablauf der Leukapherese (Dauer)
- Mögliche Reaktionen während der Leukapherese
- Der Beteiligung von Pflegepersonen,
- Relevante finanzielle Aspekte der CAR-T-Zell-Therapie (Behandlungskosten, Kosten für Reisen, Unterkunft und Zeit fern von zu Hause)
- Potenzielles Risiko eines Herstellungsversagens, das eine erneute Leukapherese erforderlich machen und die Verabreichung von CAR-T-Zellen verhindern oder verzögern kann [weiterführende Informationen zu Informationsbedürfnissen von Patienten und Pflegepersonen werden in Modul 4 dargestellt]

von Patienten]. Schließlich und vor allem sollten für patientenspezifische Eignungsaspekte die Leitlinien des Herstellers sowie Informationen zur regulatorischen Zulassung herangezogen werden.

Leukapherese

Die Leukapherese (auch Apherese genannt) ist die Gewinnung nicht mobilisierter, reifer, CD3-positiver T-Lymphozyten aus peripherem Blut zur Herstellung von CAR-T-Zellen (**Abbildung 2**). Die Gewinnung von T-Zellen im Rahmen der Leukapherese ist variabel, dauert jedoch meist 2 bis 3 Stunden und umfasst die Entnahme von

Blut aus dem Körper des Patienten, die Separation der Leukozyten sowie die Rückführung des verbleibenden Blutes in den Kreislauf (Smith 1997). Der Zeitpunkt der Leukapherese sollte eng mit dem behandelnden Onkologen, dem Patientenmanager und dem CAR-T-Team abgestimmt werden. Niedrige Leukozyten- und Lymphozytenzahlen infolge vorangegangener Behandlung können die Gewinnung von T-Zellen für die CAR-T-Herstellung erschweren. Das spezifische zu verabreichende CAR-T-Zell-Produkt bestimmt das Zielvolumen der Entnahme, meist zwischen 100 ml und 400 ml. In der Regel ist eine Entnahmesitzung erforderlich.

Werden T-Zellen kurz nach der Diagnosestellung einer hämatologischen Krebserkrankung gewonnen und, falls durchgeführt, kryokonserviert, kann deren Wirksamkeit höher sein als die von T-Zellen, die erst nach zytotoxischer Behandlung entnommen werden. Einige Einrichtungen entnehmen und kryokonservieren Zellen früher im Behandlungsverlauf, mit dem Ziel, die Wirksamkeit von CAR-T-Zellen zu erhöhen, falls die Zellen zu einem späteren Zeitpunkt benötigt werden. Kryokonservierte Proben können mehr Flexibilität im Prozess der CAR-T-Zell-Therapie ermöglichen.

Im Rahmen der Behandlung des Mantelzelllymphoms [siehe Modul 3] werden aus dem während der Leukapherese gewonnenen Produkt zirkulierende, CD19-exprimierende Tumorzellen entfernt. Dies geschieht, weil bei Personen mit Mantelzelllymphom im peripheren Blut häufig viele zirkulierende Tumorzellen und/oder leukämische Blasten vorliegen und im für die Herstellung von CAR-T-Zellen verwendeten Material vergleichsweise wenige T-Zellen enthalten sind. Die Entfernung von Tumorzellen verringert das Risiko der Aktivierung, Expansion und Erschöpfung von anti-CD19-CAR-T-Zellen während des ex-vivo Herstellungsprozesses (Mian 2021).

Obwohl die Leukapherese im Allgemeinen als sicheres Verfahren gilt, gibt es einige bekannte Nebenwirkungen, darunter:

- Ermüdung
- Übelkeit
- Schwindel
- Frösteln
- Kribbeln in den Fingern und um den Mund

Schwere Komplikationen wie Herzrhythmusstörungen und Krampfanfälle können während der Leukapherese auftreten, sind jedoch äußerst selten (Maus 2016).

Modul II: Ablauf der autologen CAR-T-Zell-Therapie

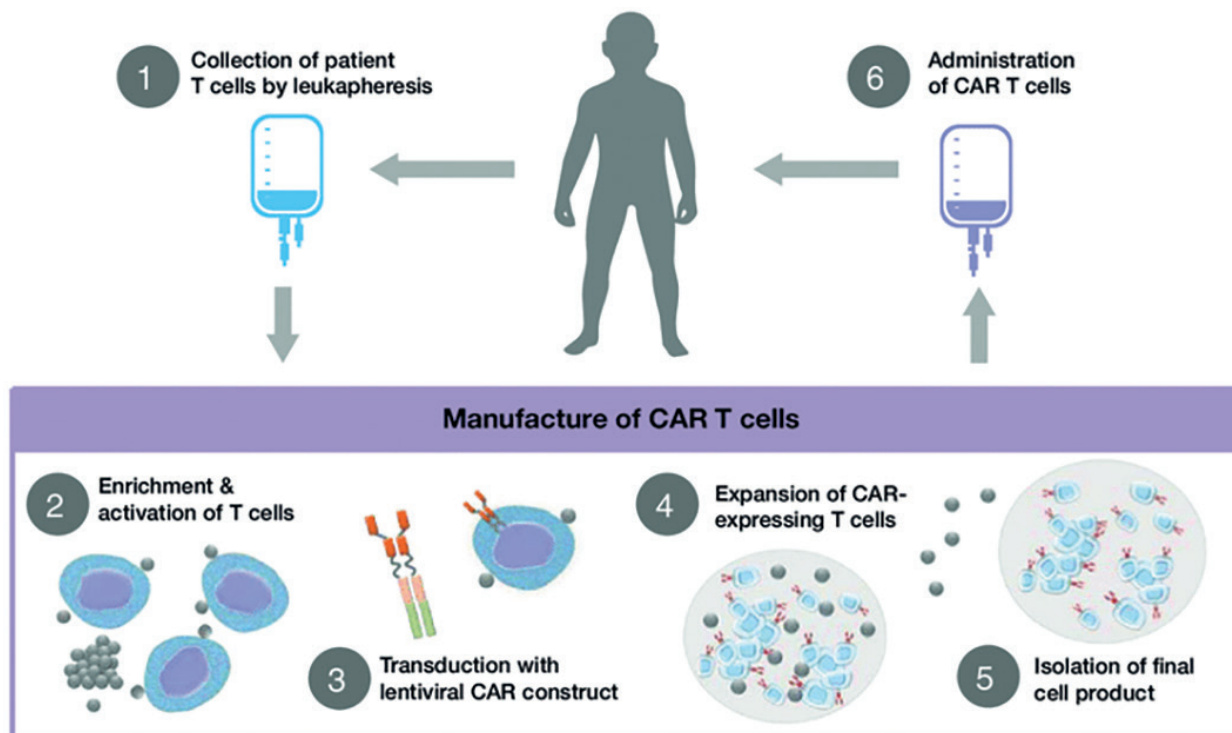


Figure 2. CAR T cell treatment process. The treatment process begins with leukapheresis of T cells. Once these are isolated, they are sent for manufacturing to produce genetically-modified CAR T cells, which are reprogrammed to target the killing of CD19+ B cells. The viral vector (step 3) might vary depending on the CAR T product being manufactured. The last step is the reinfusion of the CAR T cells. Source: Hucks 2019

Brückentherapie und Lymphodepletionstherapie

Brückentherapie

Eine Krankheitsprogression ist bei Patienten mit aggressiven Grunderkrankungen wie rezidiert/refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) oder rezidivierter/refraktärer B-Zell-akuter lymphatischer Leukämie (ALL) sehr wahrscheinlich. Diese Betroffenen haben daher ein hohes Risiko für eine Progression ihrer Erkrankung während des CAR-T-Herstellungsprozesses, der 2 bis 4 Wochen dauern kann. Die Einleitung einer konventionellen Chemoimmuntherapie, zielgerichteter

Therapien oder einer Strahlentherapie schafft eine Brücke, um die Erkrankung zwischen Apherese und Verabreichung der CAR-T-Zell-Therapie unter Kontrolle zu halten. Ziel der Brückentherapie ist es, in diesem Intervall und vor der CAR-T-Zell-Infusion eine rasche Krankheitsprogression zu verhindern. Betroffene mit geringer Krankheitslast oder langsamerer Krankheitsdynamik, die während der Herstellung der CAR-T-Produkte engmaschig überwacht werden können, benötigen nicht zwingend eine Brückentherapie (Jain 2019). Derzeit sind die optimale Wahl und das optimale Timing von Brückentherapien noch unbekannt und häufig durch Faktoren wie Komorbiditäten der Betroffenen und refraktäre Erkrankung eingeschränkt. Die Brückentherapie sollte keine schwerwiegenden Komplikationen wie Infektionen, Blutungen oder Organfunktionsstörungen verursachen, die die geplante Lymphodepletionstherapie und CAR-T-Zell-Infusion beeinträchtigen könnten (Yakoub-Agha 2018).

Die Brückentherapie sollte erst nach Abschluss der Leukapheresis erfolgen, damit die Qualität der gewonnenen CAR-T-Zellen nicht beeinträchtigt wird.

Kasten 2. Themen der Patientenaufklärung zum Zeitpunkt der Brückentherapie

- Überwachung von Krankheitssymptomen zwischen Leukapheresis und Verabreichung (tastbare Lymphadenopathie, funktioneller Status, Infektionsrisiko)
- Mögliche Schwierigkeiten in der Wartezeit auf die Herstellung der CAR-T-Zellen
- Beruhigung von Patienten und Pflegepersonen durch Informationen zum Herstellungsprozess

Kasten 3. Themen für die Patientenaufklärung zum Zeitpunkt der Lymphodepletionstherapie

- Aufklärung von Betroffenen und Pflegeperson zu Logistik, potenziellen Nebenwirkungen und Management von Symptomen der lymphodepletierenden Chemotherapie
- Aufklärung von Patient und Pflegeperson zur Infektionsprävention, zum Selbstmanagement und dazu, wann die Kontaktaufnahme mit einer Fachkraft des Gesundheitswesens angezeigt ist
- Fieber $\geq 38,5^\circ\text{C}$ erfordert umgehenden Anruf beim CAR-T-Team
- Händehygiene praktizieren und Menschenansammlungen sowie den Kontakt zu infizierten Personen vermeiden
- Informationen zu weiteren Anzeichen/Symptomen einer Infektion und dazu, wann die Notaufnahme aufzusuchen ist, bereitstellen
- Erfordernis der durchgehenden Anwesenheit der Pflegeperson beim Patienten

Lymphodepletionstherapie

Ziel der Lymphodepletion durch Chemotherapie vor der Infusion von CAR-T-Zellen ist es, T-, B- und natürliche Killerzellen zu depletieren, um die in vivo Proliferation der CAR-T-Zellen zu fördern und zu steigern und möglicherweise eine durch Wirts-T-Zellen vermittelte Abstoßung der CAR-T-Zellen zu begrenzen (Gust 2020). Damit schafft die Lymphodepletion ein günstiges immunologisches Milieu für CAR-T-Zellen, das deren Expansion, Persistenz und klinische Aktivität verbessert und gleichzeitig das Potenzial für anti-CAR-Immunreaktionen reduziert (Wagner 2021).

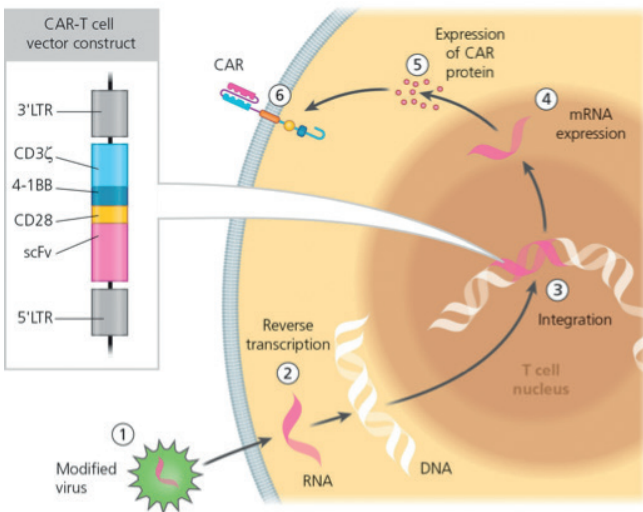


Abbildung 3. Retroviraler Gentransfer. LTR: Long Terminal Repeat; scFv: einkettiges variables Fragment 1) Genverschlüsselte RNA dringt in einem modifizierten Lentivirusvektor in die T-Zelle ein, wo sie 2) in die DNA rückübertragen und 3) in das T-Zell-Genom integriert wird. 4) Die neue DNA wird in die 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

Behandlungsschemata können je nach Indikation und Herstellerempfehlungen variieren, umfassen aber typischerweise Fludarabin und Cyclophosphamid, verabreicht über 3 Tage (Beaupierre 2019; Kochenderfer 2017; Turtle 2016). Die Lymphodepletionstherapie wird in der Regel 2 bis 7 Tage vor der geplanten Infusion von CAR-T verabreicht. Personen mit aktiven Infektionen sollten ausgeschlossen werden, und Infektionen sollten vor Beginn der Lymphodepletion unter Kontrolle sein (Yakoub-Agha 2018). Die Verfügbarkeit des CAR-T muss vor Beginn des lymphodepletierenden Behandlungsschemas bestätigt werden (Kymriah 2020; Yescarta 2021).

Nach der Lymphodepletionstherapie kann verlangt werden, dass sich Betroffene während des Wartens auf die Verabreichung der CAR-T-Zell-Therapie in höchstens 2 Stunden (oder näher) Entfernung zur CAR-T-Einrichtung aufhalten. In diesem Zeitraum kann es zu einer 1 bis 2 Wochen anhaltenden Knochenmarksuppression kommen, und häufig werden Medikamente zur Infektionsprophylaxe verordnet.

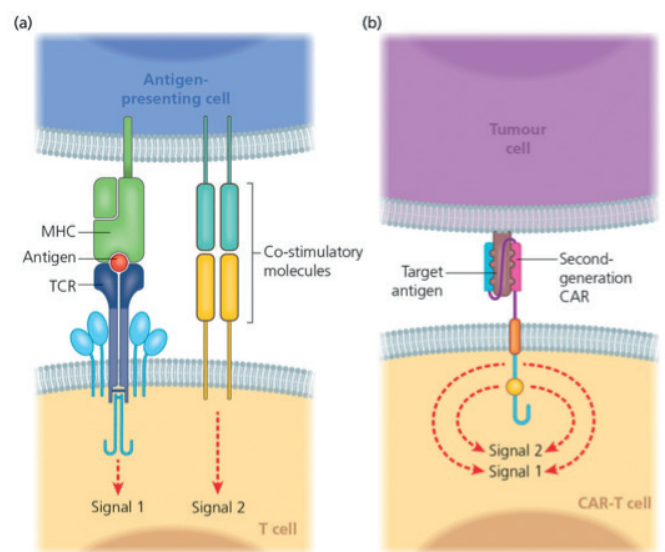


Abbildung 4. Kostimulation von T-Zellen. MHC: Haupthistokompatibilitätskomplex; TCR: T-Zell-Rezeptor T-Zellen benötigen ein zweites Signal, damit sie aktiviert werden können. Diese Stimulation (Signal 2) erfolgt über die Interaktion zwischen co-stimulierenden Molekülen, die auf der antigenpräsentierenden 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 durch Erhöhung der Menge der Moleküle, die sich gegenteilig verhalten und als Checkpoints agieren, vergrößern. 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

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

Nach der Entnahme kann das Leukaphereseprodukt an eine kommerzielle Einrichtung versandt werden, wo T-Zellen isoliert, aktiviert, mit einem CAR-kodierenden Vektor genetisch modifiziert und vor der Kryokonservierung expandiert werden (Perica 2018). Alternativ erfolgt die Zellmodifikation in oder nahe der behandelnden Einrichtung.

Während der Aktivierungsphase werden die T-Zellen mit dem CAR-kodierenden viralen Vektor inkubiert und nach einigen Tagen wird der Vektor aus der Kultur ausgewaschen. Der virale Vektor nutzt die virale Maschinerie, um an den Zellen der behandelten Personen anzudocken, und schleust beim Eindringen in die Zellen genetisches Material in Form von RNA ein (**Abbildung 3**). Bei CAR-T kodiert dieses genetische Material den CAR. Die RNA wird in DNA rücktranskribiert und dauerhaft in das Genom der Zellen der behandelten Person integriert. So bleibt die CAR-Expression erhalten, während sich die Zellen teilen und wachsen. Der CAR wird anschließend von den Zellen der behandelten Person transkribiert und translatiert und auf der Zelloberfläche exprimiert. Lentivirale Vektoren, eine Art Retrovirus, werden zum Gentransfer eingesetzt; daneben werden weitere Verfahren untersucht, darunter das Sleeping-Beauty-Transposonsystem oder die mRNA-Transfektion (Levine 2017).

Eine Ko-Stimulation von T-Zellen ist notwendig, damit sie Antigene erkennen [siehe Modul 1]. Um eine unangemessene T-Zell-Aktivierung zu verhindern, wird ein zweites Signal durch die Interaktion zwischen kostimulatorischen Molekülen bereitgestellt, die auf der antigenpräsentierenden Zelle und der T-Zelle exprimiert sind. Bei CAR-T-Zellen der zweiten Generation, die derzeit im klinischen Setting eingesetzt werden, wird dieses zweite Signal durch ein in das CAR-Konstrukt integriertes kostimulatorisches Molekül (CD28 oder 4-1BB) bereitgestellt, das die CAR-T-Zelle aktiviert, um die Tumorzelle zu zerstören (**Abbildung 4**).

Nach der Aufbereitung wird das Produkt (nun im gefrorenen Zustand) an die Einrichtung zurückgesandt, in der die Infusion erfolgen wird. Die Hersteller verfügen über ein Programm zur Koordination von Versand und Produktidentität, und es ist ratsam, dass Fachkräfte des Gesundheitswesens mit der Nutzung solcher Programme vertraut sind (Perica 2018).

Probleme und Limitationen der CAR-T-Zell-Therapie

Die CAR-T-Zell-Therapie hat große Aufmerksamkeit erlangt und zahlreiche günstige Ergebnisse erzielt, aufgrund ihres beeindruckenden Einflusses auf die Behandlung hämatologischer Malignome und anderer nicht-maligner Erkrankungen. Trotz dieser Erfolge bleiben weiterhin

Herausforderungen zu bewältigen, etwa Resistenz, Behandlungstoxizitäten und die hohen Behandlungskosten.

Resistenz und Krankheitsrezidiv

Die CAR-T-Zell-Therapie wirkt nicht bei allen Betroffenen, und Resistenz bleibt ein erhebliches Problem. Zwischen der Biologie von CAR-T-Zellen und natürlichen T-Zellen bestehen Unterschiede, die für den Einsatz dieser Therapie sowohl Chancen als auch Herausforderungen mit sich bringen.

Antigenmodulation ist eine Hauptursache der CAR-T-Zell-Resistenz bei B-Zell-Malignomen und stellt wahrscheinlich bei soliden Tumoren eine noch größere Herausforderung dar. Bei Kindern und jungen Erwachsenen mit B-Zell-ALL ist die Mehrzahl der Rezidive mit CD19-Verlust assoziiert (Labanieh 2023). Tumorzellen entziehen sich der Immunüberwachung und entwickeln eine Resistenz, die meist durch den Verlust von Antigenen auf der Oberfläche der Tumorzellen bedingt ist, sodass CAR-T-Zellen sie nicht mehr erkennen. So ist etwa das B-Zell-Reifungsantigen (BCMA) für die normale Funktion von Plasmazellen entscheidend, und das Fehlen von BCMA stellt einen Resistenzmechanismus gegenüber CAR-T-Zellen dar (BCMA ist beim Multiplen Myelom und einigen Leukämieformen überexprimiert und daher ein Ziel in der Behandlung dieser Erkrankungen).

Eine zweite Hauptursache der Resistenz gegenüber CAR-T-Zellen hängt mit unzureichender Effektivität der T-Zellen, Persistenz, funktionaler Persistenz und/oder Funktionsstörung zusammen und ist typischerweise mit einem Rezidiv der Erkrankung ohne Antigenmodulation assoziiert (Labanieh 2023). Die Funktionsstörung wird häufig durch Erschöpfung der T-Zellen verursacht, die zu einer geringen T-Zell-Proliferation und Zytotoxizität führt. T-Zellen im hergestellten CAR-T-Zell-Produkt zeigen mitunter eine Erschöpfung, bedingt durch die geringe Qualität der gewonnenen T-Zellen infolge vorausgegangener Chemotherapie, altersbedingter Immunseneszenz oder eines fortgeschrittenen Stadiums der Krebserkrankung (Yang 2025).

Behandlungstoxizitäten

Betroffene, die eine CAR-T-Zell-Therapie erhalten, können zahlreiche potenziell lebensbedrohliche Nebenwirkungen erleiden, etwa ein Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) [siehe Modul 4]. Es gibt mehrere, bereits angewandte oder in Entwicklung befindliche Strategien, um On-Target-off-Tumor-Toxizitäten abzumildern:

- 1) iCasp9/AP1903-Suizidgen-Technologie einsetzen, um fehlaktivierte CAR-T-Zellen zu eliminieren oder zu zerstören, eine für die antitumorale Aktivität notwendige, ausgewogene T-Zell-Aktivierung sicherzustellen und das Potenzial für unkontrollierte Aktivierungen zu verringern, die Immunreaktionen auslösen können;

- 2) die Zielspezifität der CAR-T-Zellen erhöhen;
- 3) bispezifische CAR-T-Zellen entwickeln, um ihre Fähigkeit zu maximieren, Tumoren daran zu hindern, der Erkennung durch das Immunsystem zu entgehen, und die Off-Target-Toxizität zu begrenzen;
- 4) die Dosis von CAR-T-Zellen zu unterschiedlichen Zeitpunkten präzise steuern, indem Dasatinib als An/Aus-Schalter für CAR-T-Zellen eingesetzt wird. Auch Lenalidomid kann als An/Aus-Schalter für CAR-T-Zellen dienen;
- 5) CAR-T-Zellen konstruieren, die die Produktion entzündungsfördernder Zytokine selbst regulieren, um die Toxizität des CRS zu reduzieren und die Fähigkeit zur Tumorbekämpfung zu erhöhen. Toci- (abgeleitet von Tocilizumab) sezernierende CAR-T-Zellen haben in vivo eine antitumorale Wirksamkeit gezeigt.

Hohe Kosten der CAR-T-Zell-Therapie

Die hohen Kosten der CAR-T-Zell-Therapie resultieren aus mehreren Faktoren:

- Die Komplexität und Präzision des Herstellungsprozesses
- Der derzeit auf hämatologische Malignome beschränkte Einsatz der Technologie, was eine Anwendung im großen Maßstab einschränkt.

Dank ingenieurwissenschaftlicher Fortschritte können CAR-T-Zellen mithilfe automatisierter, geschlossener Herstellungsverfahren direkt am Point of Care hergestellt werden. Dadurch wurden nicht nur die Kosten reduziert, sondern auch Verzögerungen und logistische Herausforderungen, die mit zentralisierter Herstellung einhergehen (Labanieh 2023).

Die Kosten der Hospitalisierung und der Behandlung auf der Intensivstation bei Komplikationen wie Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) und Neurotoxizität tragen erheblich zu den Behandlungskosten bei.

Zukunftsperspektiven

Innovationen in der CAR-T-Zell-Therapie lassen sich in zwei Hauptkategorien einteilen: Zellgewinnung und Engineering-Ansätze.

Die Entwicklung von CAR-T-Zell-Therapien, die Immunzellen von gesunden Spendern (allogene Quelle) nutzen, würde die Verfügbarkeit der CAR-T-Zell-Therapie erweitern, Einschränkungen bei Herstellung und Verabreichung adressieren und dadurch den Zugang zu dieser Behandlung verbessern. T-Zellen eines gesunden Spenders könnten die funktionelle Leistungsfähigkeit von T-Zellen erhöhen, indem die gentechnische Modifikation

von T-Zellen mit vorbestehender Funktionsstörung (infolge früherer zytotoxischer Behandlung) vermieden wird (Labanieh 2023). Während allogene Produkte sogenannte Off-the-shelf-CAR-T-Zell-Therapien ermöglichen würden, die sofort einsatzbereit sind und nicht für jeden Patienten individuell hergestellt werden müssen, bestünde weiterhin ein Risiko für eine Transplantat-gegen-Wirt-Erkrankung sowie für die Abstoßung der übertragenen Zellen durch das Immunsystem des Wirts.

Im Bereich des Zell-Engineerings könnte der Einsatz von Methoden des Genom-Editings und der Synthetischen Biologie, die eine zusätzliche Steuerung darüber erlauben, wann, wo und wie stark CAR-T-Zell-Therapien aktiv sind, vor allem Sicherheit und Wirksamkeit verbessern (Verma 2023). Beispiele für Methoden des Genom-Editings und der Synthetischen Biologie sind logikgesteuerte, An/Aus-, schaltbare, Multi-Targeting- und gepanzerte Systeme. Diese innovativen Ansätze – insbesondere logikgesteuerte, An/Aus- und schaltbare Konzepte – dürften sich positiv auf Sicherheit, Wirksamkeit, die Praktikabilität der Verabreichung sowie auf Kosten und Geschwindigkeit der Herstellung auswirken. Mehrere Studien haben beispielsweise inzwischen berichtet, dass sich mit schaltbarer CAR-T-Technologie die Toxizität kontrollieren lässt, bei Erhalt der therapeutischen Wirksamkeit.

Die schaltbare CAR-T-Zell-Therapie (sCAR-T) lässt sich ein- und ausschalten und ermöglicht so eine steuerbare Aktivität der adoptiv transferierten Zellen. Bei dieser neuartigen Therapie werden sCAR-T-Zellen aktiviert, wenn der schaltbare CAR-Rezeptor an einen tumorspezifischen Antikörper-Schalter bindet. Dies aktiviert die sCAR-T-Zellen dann gegen Krebszellen (Scripps Research 2022).

Zwei weitere verfolgte Ansätze sind der Einsatz von Nanotechnologie, um CAR-T-Zellen im Körper zu erzeugen, und der Einsatz der Genom-Editierungstechnologie CRISPR/Cas9, um T-Zellen präziser zu modifizieren. CRISPR-Cas9 birgt langfristig ein Risiko CRISPR-basierter mutagener Ereignisse, und dieses Risiko könnte sich verstärken, wenn Hunderte oder Tausende allogener Produkte mit einem einheitlichen Herstellungsprozess produziert werden (Labanieh 2023).

Die Kombination von CAR-T-Zellen mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren kann die Wirksamkeit erhöhen und zu bedeutenden Behandlungsergebnissen führen. Studien deuten darauf hin, dass die Kombination von CAR-T-Zellen mit PD-1-Blockern das Überleben der CAR-T-Zellen verbessert, die Abtötung von PD-L1-positiven Tumorzellen fördert und dazu beitragen kann, die therapeutische Wirksamkeit und Persistenz der CAR-T-Zellen zu steigern.

Referenzen

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

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

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

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 der Eigenschaften des Präparats Abrufbar auf: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kymriah-epar-product-information_en.pdf. Zugriff im Mai 2021

Labanieh L, Mackall CL. CAR immune cells: design principles, resistance and the next generation. *Nature* 2023; 614:635-648

LeukemiaCare. CAR-T, Chapter 1: Introduction to CAR-T cells. Abrufbar auf: CAR-T – Leukaemia Care e-learning (leukaemiaelearning.org.uk). Zugriff im Juni 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>.

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

Ruella M, Korell F, Porazzi P, et al. Mechanisms of resistance to chimeric antigen receptor T cells in hematological malignancies. *Nature Reviews Drug Discovery* 2023; 22:976-995

Scripps Research 2022. Calibr reports promising results from first-in-human clinical trial of switchable CAR-T (CLBR001 + SWI019), a next-generation universal CAR-T platform designed to enhance the versatility and safety of cell therapies. | Scripps Research Institute

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

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

Verma M, Obergefell K, Topp S, et al. The next-generation CAR-T therapy landscape. *Nature Reviews Drug Discovery* 2023; 22:776-777

Wagner D, et al. Immunogenicity of CAR T cells in cancer therapy. *Nature Reviews Clinical Oncology* 2021; 18:379-393

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

Yang Z, Ha B, Wu Q, et al. Expanding the horizon of CAR T cell therapy: from cancer treatment to autoimmune diseases and beyond. *Frontiers in Immunology* 2024; 16:154453

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

Zusammenfassung

- 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 (HSCT) wurde für die Behandlung mit CAR-T-Zell-Therapien bisher keine Altersobergrenze festgesetzt
- Alle CAR-T-Zell-Therapien gehen mit einer „Black-Box-Warnung“ für mehrere schwere und potenziell lebensbedrohliche Toxizitäten einher, einschließlich eines Risikos für sekundäre Malignome
- Bisher wurde die CAR-T-Zell-Therapie für die Behandlung von refraktärer/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
- Realwelt-Studien zur CAR-T-Zell-Therapie, denen meist strikte Einschluss- und Teilnahmekriterien fehlen, zeigen Patientenergebnisse, die mit denen klinischer Studien vergleichbar sind

- I. Einleitung
- II. CAR-T-Zellen bei der Behandlung akuter lymphoblastischer Leukämie
 - A. Wirksamkeit und Sicherheit
- III. CAR-T-Zellen in der Behandlung von B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen
 - A. Wirksamkeit und Sicherheit
- IV. IV. CAR-T-Zellen bei der Behandlung von multiplen Myelomen
 - A. Wirksamkeit und Sicherheit
- V. Realwelt-Studien
- VI. Resistenzmechanismen gegen CAR-T-Zellen
- VII. Zukunftsperspektiven

Literaturverzeichnis

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

Introduction

Die CAR-T-Zell-Therapie hat eine Revolution in der Behandlung von Patienten mit rezidierten/refraktären hämatologischen B-Zell-Malignomen wie der B-zellulären akuten lymphatischen Leukämie, dem Multiplen Myelom und dem Non-Hodgkin-Lymphom eingeleitet. Es laufen klinische Studien, um den Einsatz der CAR-T-Zell-Therapie bei akuter myeloischer Leukämie, soliden Tumoren und einigen Autoimmunerkrankungen wie systemischem Lupus erythematoses und Myasthenia gravis zu untersuchen. Im Gegensatz zu konventionellen antineoplastischen Behandlungen sind CAR-T-Zellen lebende Organismen, deren Expansion und antineoplastische Aktivität ein dynamischer Prozess ist, der bisher nicht vollständig verstanden wird

Die europäischen und US-amerikanischen Zulassungen dieser zellulären adaptiven Immuntherapien (**Tabelle 1**) basierten auf frühen Nachweisen antitumoraler Aktivität aus zulassungsrelevanten Phase-1/2-klinischen Studien, sofern ein ungedeckter medizinischer Bedarf (z. B. unheilbare Malignome mit rezidivierend-remittierendem Charakter und progredientem klinischem Verlauf) besteht und der Nutzen eines frühen Marktzugangs die Risiken überwiegt, die sich aus der fehlenden umfassenden Datenlage ergeben (Bellino 2023). Frühe Nachweise wiesen auf hohe Ansprechraten und die Möglichkeit einer lang anhaltenden Krankheitskontrolle bei stark vorbehandelten Betroffenen mit sehr begrenzten

Behandlungsoptionen hin.

Präklinische und frühe klinische Studien zur CAR-T-Zell-Therapie sind zahlreich und laufen weiterhin. Diese Studien untersuchen die Optimierung von CAR-Zell-Konstrukten durch Variation der Zellquelle (z. B. allogene natürliche Killerzellen[NK], T-Zellen mit stammzellähnlichem Phänotyp), die Entwicklung von CARs mit doppelten Bindedomänen oder die Sekretion von Zytokinen zur Verbesserung der Aktivität und der Elimination von Tumorzellen (Yang 2025). Obwohl diese Entwicklungen hochkomplex und sehr vielversprechend sind, erfolgte ihre Umsetzung in die Praxis bislang ausschließlich im Rahmen klinischer Studien.

Während für die hämatopoietische Stammzelltransplantation (HSCT) eine obere Altersgrenze besteht, ist für die Behandlung mit CAR-T-Zell-Therapien bislang keine obere Altersgrenze definiert. Derzeit ist die CAR-T-Zell-Therapie nur für rezidierte/refraktäre Erkrankungen zugelassen; die potenziellen Vorteile einer früheren Behandlung mit CAR-T-Zellen im Krankheitsverlauf B-zellulärer hämatologischer Malignome und des Multiplen Myeloms werden untersucht.

Alle CAR-T-Zell-Therapien tragen eine „Black-Box-Warnung“ für Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS), neurologische Toxizitäten, ein immun-effektorzell-assoziiertes, einer hämophagozytischen

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

Zulassungsbehörde	Freiname (Handelsname)	Zielantigen	Indikation ¹
EMA/FDA	Tisagenlecleucel/Tisa-cel (Kymriah®)	Anti-CD-19	B-Zell-ALL; B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphome (DLBCL, follikulär)
EMA/FDA	Axicabtagene ciloleucel/Axi-cel (Yescarta®)	Anti-CD-19	B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphome (DLBCL, PMBCL, HGBCL, follikuläres Lymphom)
EMA/FDA	Lisocabtagene maraleucel/Liso-cel (Breyanzi®)	Anti-CD-19	B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphome (DLBCL, PMBCL, HGBCL, follikuläres Lymphom Grad 3B)
EMA/FDA	Brexucabtagene autoleucel/Brexu-cel (Tecartus®)	Anti-CD-19	Mantelzelllymphom; B-Zell-Vorläufer-ALL
EMA/FDA	Idecabtagen vicleucel/Ide-cel (Abecma®)	Anti-B-Zell-Reifungsantigen (BCMA)	Multiplres Myelom
EMA/FDA	Ciltacabtagene autoleucel (Carvykti®)	Anti-B-Zell-Reifungsantigen (BCMA)	Multiplres Myelom

¹ Die aktuelle CAR-T-Zell-Therapie-Zulassung gilt in allen Indikationen für rezidierte/refraktäre Erkrankung.
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
Übernommen von: Bellino 2023

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

Lymphohistiozytose ähnliches Syndrom, verlängerte Zytopenie und das Risiko sekundärer Malignome [siehe Modul 4]. Dies sind die häufigsten mit CAR-T-Zell-Therapien assoziierten unerwünschten Ereignisse und zugleich diejenigen, die am häufigsten mit schwerwiegenden und/oder lebensbedrohlichen Folgen für die betroffene Person einhergehen. Obwohl Risiken und das Management der häufigsten Nebenwirkungen der CAR-T-Zell-Therapie inzwischen gut verstanden sind und Behandlungsleitlinien etabliert wurden, treten weiterhin neuartige und seltene Nebenwirkungen auf. Der anfängliche Fokus auf die Zytokinfreisetzung hat sich beispielsweise inzwischen etwas hin zur Relevanz von Immundefizienz, Infektionen, Genotoxizität und sekundären Malignomen verschoben.

Die US-amerikanische Food and Drug Administration (FDA) und die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) haben sechs autologe CAR-T-Zellprodukte, die gegen CD19 oder das B-Zell-Reifungsantigen (BCMA) gerichtet sind, zur Behandlung rezidivierter/refraktärer B-Zell-Malignome zugelassen, darunter akute lymphatische Leukämie, großzelliges B-Zell-Lymphom, follikuläres Lymphom, primäres mediastinales Lymphom, Mantelzelllymphom und Multiples Myelom (Tabelle 1). Viele weitere Produkte befinden sich in der Entwicklung oder in klinischen Studien der frühen Phase. Aufgrund des neuartigen Charakters dieser Therapien und ihrer vergleichsweise schnellen regulatorischen Zulassung sind Hersteller von CAR-T-Produkten verpflichtet, fortlaufend Informationen bereitzustellen zu:

- ihrem Sicherheitsprofil
- zur Prävention oder Minimierung von Risiken

- Plänen für Studien und andere Maßnahmen, um zusätzliche Erkenntnisse zur Sicherheit und Wirksamkeit der Behandlungen zu gewinnen
- zur Effektivität der Auswertung der Risikominimierung

Tabelle 3. Sicherheitsergebnisse aus frühen klinischen Studien zu Tisagenlecleucel/Tisa-cel (Kymriah®) bei akuter lymphoblastischer B-Zell-Leukämie (ALL)

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

Tabelle 2. Wirksamkeitsergebnisse früher klinischer Studien zu Tisagenlecleucel/Tisa-cel (Kymriah®) bei akuter lymphoblastischer Leukämie (ALL) vom B-Zell-Typ

Klinische Studie	Alter der Teilnehmenden (Jahre)	Ansprechrate	Überleben
(Maude 2014) (pilot study)	5 – 22 (N = 25) 26 – 60 (N = 5)	90% CR nach 1 Monat	78% OS and 67% EFS nach 6 Monaten
(Lee 2015)	5 – 27 (20 ALL-Patienten)	70% CR in 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) Maude 2018 ¹	3 – 23 (N = 75)	81% Gesamtremission, 60% CR nach 3 Monaten; 81% MRD-negative Remission	73% EFS and 90% OS nach 6 Monaten; 50% EFS and 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 Globale, zulassungsrelevante Phase-2-Studie			

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

Tisagenlecleucel/Tisa-cel (Kymriah®) in der Behandlung der B-Zell-Form der akuten lymphatischen Leukämie (ALL)

Die Prognose für Erwachsene mit rezidivierter/refraktärer (r/r) B-Zell-ALL war früher ungünstig, hat sich jedoch durch Immuntherapien und die CAR-T-Zell-Therapie verbessert (Othman 2024). Tisa-cel war die erste von der FDA zugelassene CAR-T und ist angezeigt zur Behandlung Erwachsener mit B-Zell-Vorläufer-ALL, die therapierefraktär ist oder sich im zweiten oder späteren Rezidiv befindet (Maude 2018).

Wirksamkeit und Sicherheit

MRD-negative Komplettremissionsraten von 60 % bis 93 % wurden in klinischen Studien berichtet (Tabelle 2). Die ELIANA-Studie kam zu dem Schluss, dass Tisa-cel bei Hochrisiko-Kindern und jungen Erwachsenen mit rezidivierter oder refraktärer B-Zell-ALL hohe Remissionsraten und eine nachhaltige Remission ohne zusätzliche Therapie erzielte (Maude 2018). Die mit Tisa-cel verbundenen unerwünschten Ereignisse waren jedoch, zumindest in dieser Studie, erheblich und erforderten häufig eine Versorgung auf der Intensivstation (ICU) (Tabelle 3). Die meisten unerwünschten Ereignisse besserten sich bei den meisten Betroffenen nach Intervention durch unterstützende Maßnahmen und Zytokinblockade.

Tabelle 4. Wirksamkeitsergebnisse früher klinischer Studien zur CAR-T-Zell-Therapie bei rezidierten oder refraktären B-Zell-Lymphomen

Klinische Studie	Alter der Teilnehmenden (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)		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)	22 – 76	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);

¹Meilensteinpublikation

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

Axicabtagene ciloleucel/Axi-cel (Yescarta®) und Lisocabtagene maraleucel/Liso-cel (Breyanzi®), Brexucabtagen autoleucel (Tecartus®) und Tisagenlecleucel (Kymriah®) in der Behandlung von B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen

Die Ergebnisse für Betroffene mit rezidivierten/refraktären aggressiven B-Zell-Lymphomen jeglicher Art, die mit konventionellen Chemotherapie-Behandlungsschemata behandelt werden, sind schlecht. Die Behandlungslandschaft hat sich in den vergangenen 5 Jahren mit der Verfügbarkeit von CAR-T-Zellen und jüngst auch von bispezifischen T-Zell-Engagern und bispezifischen Antikörpern dramatisch verbessert. Mittlerweile ist die adoptive T-Zell-Therapie mit CAR-T-Zellen bei rezidivierter Erkrankung mehrerer Subtypen der B-Zell-Lymphome zum Behandlungsstandard geworden (Silkenstedt 2024).

Wirksamkeit und Sicherheit

Das diffus großzellige B-Zell-Lymphom (DLBCL), der häufigste und aggressivste Subtyp der B-Zell-NHL, wird bei etwa zwei Dritteln der Betroffenen nach Verabreichung eines rituximab-basierten, immunchemotherapeutischen

Behandlungsschemas erfolgreich behandelt (Feugier 2005; Pfreundschuh 2006). Die Prognose ist jedoch für Betroffene mit rezidiviertem/refraktärem DLBCL ungünstig.

Erste Ergebnisse der ZUMA-1-Studie, die axi-cel bei Betroffenen mit DLBCL untersuchte, die gegenüber Chemotherapie refraktär waren oder nach autologer HSCT rezidiert waren, zeigten nach einer Einzeldosis günstige Wirksamkeitsergebnisse (Neelapu 2017) (Tabelle 4). Diese günstigen Ergebnisse setzten sich nach 24 Monaten fort, wie in der ZUMA-1-Studie berichtet, die der FDA zur regulatorischen Zulassung vorgelegt wurde (Locke 2018). Ein großer Anteil der in dieser Studie Behandelten erzielte ein über mehr als 2 Jahre anhaltendes Therapieansprechen und benötigte keine weitere Konsolidierungstherapie. Das geschätzte 24-Monats-Überleben von 50,5 % stellt eine deutliche Verbesserung der klinischen Ergebnisse für diese Behandelten dar.

In der JULIET-Studie erzielte Tisa-cel bei rezidiviertem/refraktärem DLBCL eine objektive Ansprechrates (ORR) von 52 % bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 14 Monaten sowie ein rezidivfreies 12-Monats-Überleben von 79 % (Schuster 2019a) (Tabelle 4).

In der TRANSCEND-NHL-Studie zeigten die Ergebnisse mit Liso-cel, einer dritten CD19-gerichteten

Tabelle 5. Sicherheitsergebnisse klinischer Studien zur CAR-T-Zell-Therapie bei rezidivierendem/ refraktärem B-Zell-Lymphom

Clinical study	Therapy	Adverse event
ZUMA-1 (Neelapu 2017)	Axi-cel	93% CRS, 13 % Grad ≥ 3 65% neurologische Ereignisse, 28 % Grad ≥ 3 78% Neutropenie Grad ≥ 3
ZUMA-1 2-Jahres-Nachbeobachtung 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, folliculär, MZL 19%, 15 %, 41 % neurologische Ereignisse Grad ≥ 3 bei NHL, folliculär, MZL 86%, 85 %, 95 % unerwünschtes Ereignis Grad ≥ 3 bei NHL, folliculär, 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% schwerwiegende unerwünschte Ereignisse 91% CRS, 15 % CRS Grad ≥ 3 63% neurologische Ereignisse, 31 % neurologische Ereignisse Grad ≥ 3 94% Zytopenien Grad ≥ 3 32% Infektionen Grad ≥ 3

CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom (cytokine release syndrome); MZL: Marginalzonenlymphom; NHL: Non-Hodgkin-Lymphom

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

CAR-T-Zell-Therapie, eine objektive Ansprechrates von 73 % und ein vollständiges Ansprechen von 53 % (Abramson 2020) (Tabelle 4). Diese Studie schloss ein breites Spektrum an Patienten mit rezidivierten/refraktären großzelligen B-Zell-Lymphomen ein, einschließlich Patienten mit niedriger Kreatinin-Clearance oder eingeschränkter kardialer Funktion sowie Hochrisikomerkmale wie einer Beteiligung des zentralen Nervensystems (ZNS). Auch Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren waren einschussfähig (Medianalter 63 Jahre; 42 % der Patienten waren ≥ 65 Jahre alt) (Abramson 2020).

Das folliculäre Lymphom hat unter erstlinigen rituximab-basierten Therapien eine ausgezeichnete Prognose, jedoch

rezidivieren 20 % der Patienten innerhalb von 2 Jahren nach der Erstbehandlung, und die Ergebnisse nach einem Rezidiv sind ungünstig, mit einem 5-Jahres-Gesamtüberleben von nur 50 % unter den derzeit verfügbaren Therapien (Tan 2013; Casulo 2015).

CD19-gerichtete CAR-T-Zell-Therapie mit axi-cel oder Tisa-cel führte bei Betroffenen mit refraktärem folliculärem Lymphom zu nachhaltigen Remissionen, was zur Zulassung beider Präparate für das rezidierte folliculäre Lymphom führte (Jacobson 2022; Fowler

2021). Im Jahr 2024 und anschließend 2025 erhielt Liso-cel (lisocabtagene maraleucel) eine beschleunigte Zulassung durch die US-FDA bzw. die Europäische Kommission (EC) zur Behandlung erwachsener Personen mit rezidiertem oder refraktärem folliculärem Lymphom. Die Zulassungen beider Behörden beruhten auf positiven Ergebnissen der TRANSCEND FL-Studie, die hohe Ansprechraten und nachhaltige Remissionen bei einem beherrschbaren Sicherheitsprofil zeigte (Morschhauser 2023).

Das Mantelzelllymphom (MCL) ist ein seltenes und aggressives Lymphom. Keine der bisher verfügbaren Therapien ist kurativ, und nahezu alle Betroffenen erleiden letztlich ein Rezidiv oder entwickeln eine Resistenz gegenüber Inhibitoren der Bruton-Tyrosinkinase (BTK), die häufig zur Behandlung der rezidierten/refraktären Erkrankung eingesetzt werden (Mian 2021). Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 35 Monaten erzielte Brexu-cel eine anhaltende objektive Ansprechrates von 91 % und ein medianes progressionsfreies Überleben von 25 Monaten bei Betroffenen mit rezidiertem/refraktärem MCL (Wang 2022). Derzeit laufen Phase-1-Studien, um den Einsatz von Liso-cel beim rezidierten/refraktären Mantelzelllymphom zu untersuchen.

Das Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) und neurologische Toxizitäten treten nach einer CAR-T-Zell-Therapie

Tabelle 6. Wirksamkeitsergebnisse früher klinischer Studien zur CAR-T-Zell-Therapie beim rezidierten/refraktären Multiplen Myelom

Klinische Studie	Alter der Teilnehmenden (Jahre)	Therapie	Ansprechrates	Überleben
KarMMa ¹ (Munshi 2021)	33 – 78 (N = 128)	Ide-cel	73% ORR 33% CR 26% MRD	8.8 Monate (Median) PFS
CARTITUDE-1 (Madduri 2020)	(N=113)	Cilta-cel	6 % CR	89% OS nach 12 Monaten 77% PFS nach 12 Monaten

CR: vollständiges Ansprechen (complete response); MRD: minimale Resterkrankung (minimal residual disease); ORR: objektive Ansprechrates (objective response rate); OS: Gesamtüberleben (overall survival); PFS: progressionsfreies Überleben (progression-free survival); PR: anteiliges Ansprechen (partial response)
¹Meilensteinpublikation

Tabelle 7. Sicherheitsergebnisse früher klinischer Studien zur CAR-T-Zell-Therapie bei rezidiertem oder refraktärem Multiplem Myelom

Klinische Studie	Therapie	Unerwünschtes Ereignis
KarMMa (Munshi 2021)	Ide-cel	84% CRS; 5 % Grad ≥ 3 18% Neurotoxizität, 3 % Grad 3 97% Zytopenie; 41 % verlängerte Neutropenie Grad ≥ 3
CARTITUDE-1 (Madduri 2020)	Cilta-cel	95% CRS; 4 % Grad ≥ 3 21% Neurotoxizität, 9 % Grad ≥ 3 95% Neutropenie

CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom (cytokine release syndrome)

häufig auf. Ein präziser und eindeutiger Vergleich von Sicherheitsdaten ist schwierig, da unterschiedliche Instrumente zur Messung des Schweregrads von Nebenwirkungen verwendet werden (Tabelle 5). Wie bereits erwähnt, liegen inzwischen publizierte Praxisleitlinien zum Management von CRS und neurologischen Toxizitäten vor; infolgedessen sind ihre Inzidenz und Schwere mit wachsender klinischer Erfahrung und Expertise zurückgegangen.

Idecabtagene vicleucel/Ide-cel (Abecma®) und Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti®) zur Behandlung des Multiplen Myeloms

Obwohl das Aufkommen von immunmodulierenden Wirkstoffen, Proteasom-Inhibitoren und CD38-Antikörpern die Behandlungslandschaft und die Überlebensraten bei Betroffenen mit Multiplem Myelom verändert hat, bleibt die Erkrankung unheilbar, und mit jeder Linie einer Kombinationstherapie verkürzt sich die Dauer der Reaktion und die Erkrankung wird

refraktärer, insbesondere bei Hochrisikobetroffenen, die rasch gegenüber konventionellen Behandlungsoptionen refraktär werden. Ide-cel war das erste zugelassene CAR-T-Zell-Produkt, das das B-Zell-Reifungsantigen (BCMA) anvisiert. Die FDA (im Jahr 2022) und die EMA (im Jahr 2023) haben ein weiteres Produkt, das BCMA anvisiert, Ciltacabtagene Autoleucel (Cita-cel) (Carvykti®), zugelassen, das über zwei BCMA-Bindungsdomänen verfügt. BCMA wurde als Ziel für die Behandlung des Multiplen Myeloms gewählt, weil es überwiegend in Zellen der B-Zell-Reihe exprimiert wird und eine entscheidende Rolle bei der B-Zell-Reifung sowie der anschließenden Differenzierung zu Plasmazellen spielt, wobei maligne Plasmazellen es relativ stärker exprimieren. Beide Produkte sind für die Behandlung Erwachsener mit rezidiviertem/refraktärem Multiplem Myelom indiziert und beide haben ihre Wirksamkeit in klinischen Studien und in der klinischen Praxis der realen Welt gezeigt.

Ide-cel wurde bei Erwachsenen mit rezidiviertem/refraktärem Multiplem Myelom evaluiert; die objektive Ansprechrate betrug 73 %, mit einer medianen Ansprechdauer von 10,6 Monaten (Munshi 2021).

Cilta-cel wurde bei Erwachsenen mit rezidiviertem/

Tabelle 8. Vom Hersteller empfohlene Dosierungen für zugelassene CAR-T-Zell-Therapien

Tisagenlecleucel (Kymriah): Pädiatrische Patienten/junge Erwachsene mit rezidivierender/refraktärer B-Zell-ALL	
Patients ≤ 50 kg	0.2 to 5 x 10 ⁶ CAR-positive lebensfähige T-Zellen/kg Körpergewicht
Patients > 50 kg	0.1 to 2.5 x 10 ⁸ CAR-positive lebensfähige T-Zellen (nicht gewichtsbasiert)
Tisagenlecleucel (Kymriah): Erwachsene mit rezidiviertem/refraktärem DLBCL	
	0.6 to 6 x 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 x 10 ⁶ /kg Körpergewicht (Bereich: 1 x 10 ⁶ – 2 x 10 ⁶ Zellen/kg, maximal 2 x 10 ⁸ anti-CD19-CAR-T-Zellen)
Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi): Erwachsene mit rezidivierendem oder refraktärem großzelligem B-Zell-Lymphom	
	50-110 x 10 ⁶ CAR-positive lebensfähige T-Zellen
Brexucabtagen autoleucel (Tecartus): Erwachsene mit rezidivierendem/refraktärem Mantelzelllymphom	
	2 x 10 ⁶ CAR-positive lebensfähige T-Zellen/kg Körpergewicht, mit maximal zulässiger Dosis von 2 x 10 ⁸ CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen
Idecabtagen vicleucel (Abecma): Erwachsene mit rezidiviertem/refraktärem Multiplem Myelom	
	300 to 460 x 10 ⁶ CAR-positive T-Zellen
Ciltacabtagene Autoleucel (Carvykti): Erwachsene mit rezidiviertem/refraktärem Multiplem Myelom	
	0,5 bis 1,0 x 10 ⁶ CAR-positive lebensfähige T-Zellen/kg Körpergewicht, mit einer Höchstdosis von 1 x 10 ⁸ CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen pro Einzelinfusion
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 (idecabtagene vicleucel) 2021; Breyanzi (lisocabtagene maraleucel) 2021; Carvykti (ciltacabtagene Autoleucel) 2025; Kymriah (tisagenlecleucel) 2021; Tecartus (brexucabtagen autoleucel) 2021; Yescarta (axicabtagene ciloleucel) 2020	

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

refraktärem Multiplem Myelom, bei denen eine Progression vorlag, evaluiert; die objektive Ansprechrates betrug 97 %, mit einer medianen Ansprechdauer von 21,8 Monaten (Madduri 2020). Für Cilta-cel wurde ein frühes, tiefes und dauerhaftes Ansprechen bei gut beherrschbarem Sicherheitsprofil festgestellt. Die CARTITUDE-1-Studie bildete die Grundlage für die regulatorische Zulassung von Cilta-cel (Madduri 2020).

Die zulassungsrelevante Phase-2-Studie KarMMA (Munshi 2021), in der Betroffene mit rezidiviertem/refraktärem Multiplem Myelom untersucht wurden, die mindestens 3 Vorbehandlungen erhalten hatten, bildete die Grundlage für die Zulassung von Ide-cel (**Tabelle 6**). Bei nahezu allen Betroffenen in dieser stark vorbehandelten Population traten unerwünschte Ereignisse auf: verlängerte Zytopenien und die Inzidenz von Infektionen waren höher als in anderen vergleichbaren Studien (**Tabelle 7**). Die CARTITUDE-1-Studie bildete die Grundlage für die regulatorische Zulassung von Cilta-cel (Madduri 2020).

Gegen BCMA gerichtete CAR-T-Zell-Therapien, wie beim Multiplen Myelom eingesetzt, können späte und seltene Neurotoxizitäten verursachen, darunter parkinsonismushähnliche Symptome. Diese werden in **Modul 5** besprochen.

Ergebnisse aus Realwelt-Studien

Seit Abschluss der Zulassungs- und Schlüsselstudien zu CAR-T-Zell-Therapien wurden Ergebnisse aus Realwelt- oder Postmarketing-Studien veröffentlicht, die entweder gepoolte oder Registerdaten zu den Ergebnissen bei Betroffenen enthalten, die CAR-T außerhalb streng regulierter klinischer Studien erhalten haben. Eine Analyse der Sicherheits- und Wirksamkeitsergebnisse aus Realwelt-Studien zeigt ähnliche Ergebnisse wie in klinischen Studien und bestätigt damit die therapeutische Wirkung der CAR-T-Zell-Therapien, insbesondere für jene Produkte, für die mehr Nachweise vorliegen:

- Zusammenfassende Ergebnisse einer Metaanalyse von klinischen versus Realwelt-Studien bei LBCL ergaben: CAR-T-Zell-Therapien wurden im Realwelt-Setting in einem breiteren Patientenkollektiv eingesetzt als in klinischen Studien; die Realwelt-Wirksamkeits- und Sicherheitsergebnisse waren mit den Studienergebnissen vergleichbar; Axi-cel war mit einer besseren Wirksamkeit im Vergleich zu Tisa-cel assoziiert; Tisa-cel war in Realwelt-Ergebnissen mit einem geringeren Risiko neurologischer Ereignisse im Vergleich zu Axi-cel verbunden (Jacobson 2024).
- Die Realwelt-Sicherheitsprofile von Tisa-cel und Axi-cel waren denen aus klinischen Studien sehr ähnlich (Westin 2021).

- In einer großen multizentrischen Studie wurden Realwelt-Ergebnisse bei Personen mit rezidiviertem/refraktärem Multiplem Myelom untersucht, die Ide-cel erhalten hatten. Die objektive Ansprechrates betrug 84 %, das mediane progressionsfreie Überleben und das mediane Gesamtüberleben lagen bei 8,5 bzw. 12,5 Monaten (Hansen 2023).
- In einer europäischen multizentrischen Studie lieferten Nachweise aus der realen Welt zu Brexu-cel für die Behandlung der rezidivierten/refraktären Mantelzellleukämie eine mit der zulassungsrelevanten Studie vergleichbare Sicherheit und Wirksamkeit; die ORR betrug 91 %, das 6- und 12-Monats-PFS 77 % bzw. 51 %; das 6- und 12-Monats-OS 83 % bzw. 61 % (Iacoboni 2022).
- Ein Vergleich von CAR-T-Produkten und deren Ergebnissen zwischen Betroffenen aus einer klinischen Studie und Betroffenen aus der realen Welt zeigte, dass mit Cilta-cel Behandelte dreimal so wahrscheinlich auf die Behandlung ansprachen und das Risiko für Progression bzw. Tod um 85 % bzw. 80 % reduziert war, obwohl mehr unerwünschte Ereignisse auftraten (Mateos 2022).

Resistenzmechanismen gegen CAR-T-Zellen

Der einzigartige Prozess zur Modifikation von T-Zellen mit einem CAR bedeutet, dass jedes Produkt eine vom Hersteller festgelegte empfohlene Dosis hat (**Tabelle 8**).

Zukunftsperspektiven

Der klinische Erfolg von CAR-T-Zellen bei malignen B-Zell-Erkrankungen hat zu ihrer behördlichen Zulassung und zu ihrer kontinuierlichen Weiterentwicklung geführt. Die beobachteten günstigen Ansprechrates sind beispiellos, insbesondere wenn man bedenkt, dass die meisten mit diesen Therapieansätzen behandelten Patienten gegenüber allen anderen Therapien refraktär sind (Weber 2020). Die behandlungsbedingte Mortalität liegt in großen multizentrischen Studien derzeit bei unter 5 %, und sie unterscheidet sich damit nicht wesentlich von anderen Standard-Behandlungsschemata für diese refraktären Erkrankungen (Locke 2018).

Heute, 7 Jahre nach der Zulassung der CAR-T-Zell-Therapie in Europa, sind CAR-T-Zellen in bestimmten Patientensubgruppen zum Behandlungsstandard geworden und haben bei einigen Patienten mit frühem Rückfall oder refraktärem aggressivem Lymphom in der Zweitlinie die Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation ersetzt. Langzeitdaten (> 5 Jahre) zeigen ein Plateau des Gesamtüberlebens und des

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

progressionsfreien Überlebens und legen nahe, dass CAR-T-Zellen bei 35 % bis 45 % der Betroffenen, die zuvor eine sehr ungünstige Prognose hatten, eine Heilung erreichen können.

Im Gegensatz zu den Erfolgen bei refraktären/rezidierten hämatologischen Malignomen wurde bei Betroffenen mit soliden Tumoren bisher kein überzeugender Nachweis der Wirksamkeit erbracht. Zukünftige Forschung wird sich voraussichtlich darauf konzentrieren, ein therapeutisches Fenster für das Anvisieren von auf soliden Tumoren überexprimierten Zelloberflächenmolekülen durch CAR-T-Zellen zu identifizieren (Weber 2020). Neben der Erforschung weiterer Anwendungen von CAR-T-Zellen bei Krebs wird unter anderem an der Nutzung von CAR-T-Zellen bei HIV-Infektion und Autoimmunerkrankungen gearbeitet.

Abseits maligner Erkrankungen bietet die CAR-T-Zell-Therapie eine vielversprechende Therapieoption bei verschiedenen Autoimmunerkrankungen wie systemischem Lupus erythematoses, rheumatoider Arthritis und Multipler Sklerose. Die Nutzen-Risiko-Beurteilung im Kontext von Autoimmunerkrankungen ist bislang nicht etabliert und muss neu überdacht werden, da bestimmte Komplikationen bei Personen mit Autoimmunerkrankungen nicht hinnehmbar sind.

Weitere aufkommende und potenziell neuartige Anwendungen, die derzeit untersucht werden, umfassen den Einsatz von CAR-T-Zellen zur Behandlung von Infektionskrankheiten wie chronischen Viruserkrankungen (z. B. HIV) und opportunistischen Pilzerkrankungen. CAR-T-Zellen werden in Tiermodellen erprobt, um kardiale Fibrose zu reduzieren.

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

References

- Abecma (idecabtagene vicleucel) 2021 Package Insert. 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
- Bellino S, La Salvia A, Cometa MF, Botta R. Cell-based medicinal products approved in the European Union: current evidence and perspectives. *Frontiers in Pharmacology* 2023; 14:12008088. doi: 10.3389/fphar.2023.1200808
- Breyanzi (lisocabtagene maraleucel) 2021 Package Insert. Abrufbar auf: <https://www.fda.gov/media/145711/download>. Zugriff im Mai 2021
- Carvykti summary of product characteristics 2023. Abrufbar auf: CARVYKTI, INN-Ciltacabtagene autoleucel
- 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
- Fowler NH, Dickinson M, Dreyling M, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial. *Nat Med* 2021; 28:325–332
- 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. Presented at: 60th American Society of Hematology Annual Meeting; December 1–4, 2018; San Diego, CA
- Hansen DK, Sidana S, Peres L, et al. Idecabtagene vicleucel for relapsed/refractory multiple myeloma: Real-world experience from the myeloma CAR T consortium. *Journal of Clinical Oncology* 2023; 41:2087–2097
- Iacoboni G, Rejeski K, Villacampa G, et al. Real-world evidence of brexucabtagene autoleucel for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *Blood Advances* 2022; 6:3606–3610
- Jacobson CA, Munoz J, Sunm F, et al. Real-world outcomes with chimeric antigen receptor T cell therapies in large B cell lymphoma: A systematic review and meta-analysis. *Transplantation and Cellular Therapy* 2024; 30:77.e1–77.e15
- Jacobson CA, Chavez JC, Sehgal AR, et al. Axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncology* 2022; 23:91–103
- Kagoya Y, Tanaka S, Guo T, et al. A novel chimeric antigen receptor containing a JAK-STAT signaling domain mediates superior antitumor effects. *Nature Medicine* 2018; 24:352–359
- Kymriah (tisagenlecleucel) 2021. Zusammenfassung der Eigenschaften des Präparats 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
- Madduri D, Berdja JG, Usmani SZ, et al. CARTITUDE-1 : Phase 1b/2 study of ciltacabtagene autoleucel, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T cell therapy, in relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood* 2020; 136(Suppl 1):22–25
- Mateos MV, Weisel K, Martin T, et al. Adjusted comparison of outcomes between patients from CARTITUDE-1 versus multiple myeloma patients with prior exposure to PI, IMiD and anti-CD38 antibody from the prospective, multinational LocoMMotion study of real-world clinical practice. *Haematologica* 2022; 108:2192–2204
- 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>
- Morschhauser F, Dahiya S, Palomba ML, et al. TRANSCEND FL : Phase 2 study primary analysis of lisocabtagene maraleucel as second-line therapy in patients with high-risk relapsed or refractory follicular lymphoma. *Blood* 2023; 142(Suppl1):602
- Munshi NC, Anderson LD, Shah N, et al. Idecabtagene vicleucel in relapsed and refractory multiple myeloma. *N*

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

Engl J Med 2021; 384:705-716

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

Othman T, Logan AC, Muffly L, et al. The rôle of CAR T-cell therapy in relapsed/refractory adult B-ALL. JNCCN 2024;8. doi.org/10.6004/jnccn.2024.7065

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

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

Silkenstedt E, Salles G, Campo E, et al. B-cell non-Hodgkin lymphomas. Lancet 2024 :403 :1791-1807

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 (brexucabtagene autoleucel) 2021 Package Insert. 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

Wang M, Munoz J, Goy A, et al. Three-year follow-up of KTE-X19 in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma, including high-risk subgroups, in the ZUMA-2 study. Journal of Clinical Oncology 2022; 41:555-567

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

Westin, J. R., Kersten, M. J., Salles, G., Abramson, J. S., Schuster, S. J., Locke, F. L., et al. (2021). Efficacy and

safety of CD19-directed CAR-T cell therapies in patients with relapsed/refractory aggressive B-cell lymphomas: Observations from the JULIET, ZUMA-1, and TRANSCEND trials. Am. J. Hematol. 96 (10), 1295–1312. doi:10. 1002/ajh.26301

Yang Z, Ha B, Wu Q, et al. Expanding the horizon of CAR T cell therapy: from cancer treatment to autoimmune diseases and beyond. Frontiers in Immunology 2025; 16:1544532

Yescarta (axicabtagene ciloleucel) 2020. Zusammenfassung der Eigenschaften des Präparats Abrufbar auf: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yescarta-epar-product-information_en.pdf. Zugriff im Mai 2021

Zusammenfassung

- 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

- I. Institutionelle Qualifikation
- II. Patientenvorbereitung
 - A. Aufklärung und Einverständniserklärung
 - B. Psychosoziale Unterstützung
- III. Ablauf der Verabreichung
 - A. Einsatzbereitschaft von Fachkräften des Gesundheitswesens
 - B. Sicherheitsaspekte
 - C. Infusionsverfahren
 - D. Psychosoziale Unterstützung
 - E. Anaphylaxie
- IV. Erkennung und Management von Behandlungstoxizitäten
 - A. Einleitung
 - B. Supportives Management
 - C. On-Target-off-Tumor-Toxizität
 - D. Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS)
 - E. Neurotoxizität
 - F. Immun-Effektorzelle (IEC)-hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH)- like syndrome
 - G. Tumorlyse-Syndrom (TLS)
 - H. Hypogammaglobulinämie, B-Zell-Aplasie und das Infektionsrisiko
- V. Zukunftsperspektiven

Literaturverzeichnis

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

Qualifikation der Einrichtung

In einigen Ländern verlangen Aufsichtsbehörden, dass Zentren, die **Immun-Effektorzell**-Therapien durchführen, einschließlich der CAR-T-Zell-Therapie mit chimärem Antigen-Rezeptor (CAR), die Internationalen Standards der Foundation for Accreditation of Cellular Therapy (FACT) / des Joint Accreditation Committee of the International Society for Cellular Therapy (JACIE) für Gewinnung, Verarbeitung und Verabreichung hämatopoetischer Zell-Therapieprodukte (FACT/JACIE 2021) einhalten. Die FACT-JACIE-Standards dienen als einheitliche Kriterien für die Zertifizierung von CAR-T-Behandlungszentren und stellen sicher, dass hinsichtlich Zellgewinnung, Verarbeitung und des klinischen Managements von Patienten, die **Immun-Effektorzell**-Therapien erhalten, bestimmte Standards eingehalten werden. Nach diesen Leitlinien sollten Krankenhäuser und Einrichtungen über Vorkehrungen für intensivmedizinische Versorgung verfügen, und das an diesen Krankenhäusern tätige Gesundheitspersonal sollte geschult und trainiert werden, Behandlungstoxizitäten zu erkennen und zu beherrschen. Mit zunehmender Erfahrung mit diesen Produkten erfolgt ihre Verabreichung immer häufiger ambulant statt stationär. (Stand Juli 2025 befinden sich die FACT/JACIE-Standards in Überarbeitung.)

Auf Basis klinischer Erfahrungen mit der ersten Generation

autologer CAR-T-Zell-Therapien, die auf CD19 und das B-Zell-Reifungsantigen (BCMA) abzielen, lockerte die US-amerikanische Food and Drug Administration (FDA) im Juni 2025 die Strategien zur Risikobewertung und -minderung (REMS) für mehrere CD19-Wirkstoffe (Tisagenlecleucel, Axicabtagene Ciloleucel, Lisocabtagene Maraleucel) sowie BCMA-gerichtete Wirkstoffe (Idecabtagene Vicleucel und Ciltacabtagene Autoleucel). Der Wegfall von REMS bedeutet (zumindest in den USA) weniger Anforderungen an die Überwachung von Personen in Behandlung, Therapien müssen nicht mehr in zertifizierten Kliniken verabreicht werden, und die Vorgabe, sich in unmittelbarer Nähe des Behandlungszentrums aufzuhalten, wurde von vier auf zwei Wochen reduziert (FDA 2025).

Vorbereitung der Behandelten

Aufklärung und Einverständniserklärung

Aufgrund des anspruchsvollen Ablaufs der Verabreichung von CAR-T-Zellen und des damit verbundenen erheblichen Toxizitätsprofils dieser Produkte ist es sehr ratsam, dass Betroffene und ihre Pflegepersonen angemessen und ausreichend informiert werden, um eine Einverständniserklärung erteilen zu können, einschließlich Informationen zu den kurz- und langfristigen Risiken und

Tabelle 1. Aufklärungsthemen zur Besprechung mit Betroffenen/Pflegeperson

Thema	Aufklärungsinhalte	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 seitens 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	Bei erhöhter Temperatur (in der Regel $\geq 38^{\circ}\text{C}$) umgehend das medizinische Fachpersonal kontaktieren
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	Den Kenntnisstand von Patient und Pflegeperson zu Anzeichen einer Toxizität, zu beobachtenden Symptomen und deren Management sowie dazu, wann das Behandlungszentrum aufzusuchen ist und wann eine Notfallversorgung in Anspruch zu nehmen ist, erneut überprüfen

CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom (cytokine release syndrome); HCP: Fachkraft des Gesundheitswesens (healthcare professional).
Kisielewski 2024; Kite Pharma 2021; Rivera 2020; Brudno 2019; Gust 2018; Lee 2014

Nutzen der CAR-T-Zell-Therapie, den zu erwartenden Remissionsraten und Überlebensraten (Kisielewski 2024). Eine mit der CAR-T-Zell-Therapie vertraute Fachkraft des Gesundheitswesens sollte die Einverständniserklärung dokumentieren.

Umfassende Patientenaufklärung ist entscheidend für die rasche Erkennung und Meldung von Symptomen und unterstützt das erfolgreiche Management der Betroffenen (Tabelle 1) (Taylor 2019). Betroffene müssen beim Auftreten neuer Symptome zuverlässig eine mit der CAR-T-Zell-Therapie vertraute Ansprechperson erreichen und bei Bedarf rasch Zugang zu einer Notfallbehandlung haben (Taylor 2019).

Betroffene, die nach der Infusion zur Selbstüberwachung nach Hause gehen, sollten Anleitungen und ein Protokoll erhalten, um jegliche Veränderungen ihres Zustands zu dokumentieren, die auf den Beginn einer Toxizität hindeuten könnten. Dieses Protokoll sollten sie zu Klinikbesuchen mitbringen, damit es vom Pflegepersonal überprüft werden kann. Einige Behandlungszentren können verlangen, dass Betroffene im häuslichen Setting für mindestens vier Wochen nach der Infusion rund um die Uhr von einer Pflegeperson begleitet werden (Perica 2018).

Psychosoziale Unterstützung

Patienten kommen mit komplexen körperlichen, funktionellen und psychischen Bedürfnissen zur CAR-T-Zell-Therapie. Daher können sie und ihre Angehörigen wegen der Behandlung besorgt sein oder Angst empfinden, weil sie in einem ihnen unbekannten Behandlungszentrum behandelt werden. Es sollte aktiv nach Ängsten gefragt und bei Bedarf eine Vermittlung zur psychosozialen Betreuung angeboten werden. Da diese Patienten nach vorangegangener Therapie ein Rezidiv erlitten haben können und aufgrund des Risikos einer Krankheitsprogression nach CAR-T-Behandlung eine unsichere Prognose haben, ist die frühzeitige und kontinuierliche Einbindung palliativmedizinischer Angebote zur Besprechung der vorausschauenden Versorgungsplanung und zur Symptomkontrolle ratsam. Die Einbindung eines multidisziplinären Teams zusammen mit einer speziell zuständigen Pflegekraft kann ein breites Spektrum an Leistungen der unterstützenden Versorgung bereitstellen, um Patienten und Angehörige durch die Phasen des Überlebens und der Versorgung am Lebensende zu begleiten (Stenson 2022).

Ablauf der Verabreichung

Vorbereitung von Fachkräften des Gesundheitswesens

Kasten 1. Die Schulungsinhalte für alle Pflegekräfte, die an der Versorgung von Patienten beteiligt sind, die eine CAR-T-Zell-Therapie erhalten, sollten Folgendes umfassen:

- 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 Management von Komplikationen/Toxizitäten der CAR-T-Zell-Therapie (FACT 2021; Taylor 2019)

Pflegekräfte, die Patienten mit CAR-T-Zell-Therapie betreuen, sollten sich mit dem Management hämatologischer Malignome (d. h. Behandlungen, krankheits- und therapiebedingte Komplikationen, psychosoziale Aspekte etc.) und den Prinzipien der Immuntherapie auskennen (FACT 2021). Da Tisa-cel für die Anwendung bei Patienten bis zum Alter von 25 Jahren zugelassen ist, sollten Pflegekräfte mit Spezialisierung auf die Versorgung pädiatrischer Patienten und/oder pädiatrisch-onkologischer Patienten fester Bestandteil des Pflegeteams sein [siehe Modul 6 für weitere Details]. Die fortschreitenden Entwicklungen bei Typen und Zielantigenen der CAR-T-Zell-Therapien bedeuten, dass Pflegekräfte ihr Wissen kontinuierlich aktualisieren müssen. Darüber hinaus müssen Pflegekräfte, die in nicht-onkologischen Bereichen arbeiten, in denen ihnen Patienten begegnen können, die mit CAR-T-Zell-Therapie behandelt wurden (z. B. auf der Intensivstation), in das Pflegeteam eingebunden und entsprechend geschult werden (**Kasten 1**).

Sicherheitsaspekte

CAR-T-Zellen sollten von in der Immun-Effektorzell-Therapie versierten Pflegekräften verabreicht werden. Idealerweise sollte die Infusion während der Kernbetriebszeiten von Krankenhaus/Klinik erfolgen, um die Verfügbarkeit von medizinischem und Notfallpersonal sicherzustellen, falls eine kritische unerwünschte Reaktion auftritt.

Für jeden Schritt des Infusionsprozesses sollten Dokumentations- und Prüfverfahren etabliert und in den Standardprotokollen für die Verabreichung von CAR-T-Zellen verankert sein. Die Sicherheitsprotokolle des Krankenhauses/der Klinik für CAR-T-Zellensindeinzuhalten; zudem sind die folgenden Sicherheitsmaßnahmen zu beachten:

- Identität des Patienten prüfen und die Patientenidentität mit den auf dem Etikett des Infusionsbeutels angegebenen Patientenkennungen

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

abgleichen (Figure 1)

- Den Ablauf dem Patienten und der Pflegeperson erläutern, falls anwesend
- Vorliegen der Einwilligung prüfen
- Verordnung mit dem Produktetikett abgleichen

Der Hersteller stellt CAR-T-Zellen in gefrorenem Zustand bereit. Das Auftauverfahren für diese Produkte sowie die maximal sichere Lagerdauer nach dem Auftauen sollten anhand der vom Hersteller bereitgestellten Informationen überprüft werden.

Sowohl Hersteller als auch Zulassungsbehörden verlangen, dass Einrichtungen pro Patient vor der Verabreichung von CAR-T-Zellen mindestens 2 Dosen Tocilizumab vorrätig halten und diese Dosen innerhalb von 2 Stunden zur Verabreichung bereitstellen (Novartis 2018; Perica 2018).

Zulassungsbehörden wie EMA und FDA schreiben die umgehende Meldung schwerer unerwünschter Ereignisse an die Sicherheitsausschüsse der Einrichtung und an die Hersteller vor.

Infusionsablauf

Infusionen können im ambulanten Setting erfolgen, mit Aufbau und Personalbesetzung ähnlich wie bei der Überwachung von Personen nach ambulanter autologer hämatopoetischer Stammzelltransplantation. Pflegekräfte sollten mit den vom Hersteller des jeweils infundierten Produkts bereitgestellten Empfehlungen vertraut sein und diese einhalten. Für die Infusion von CAR-T-Zellen wird ein zentralvenöser Zugang empfohlen.

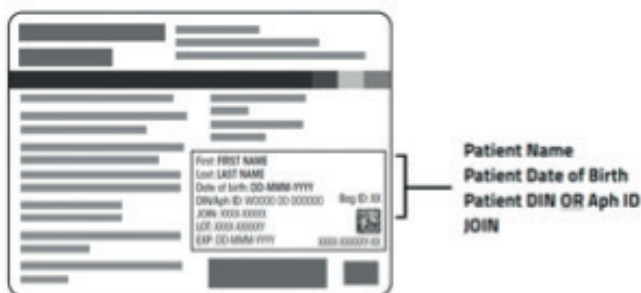


Figure 1. Sample of CAR T infusion bag.

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

- Schriftliche Verordnung mit dem Etikett des Produkts auf Richtigkeit abgleichen.
- Vitalzeichen kontrollieren und dokumentieren.
 - o Sicherstellen, dass die behandelte Person hämodynamisch stabil und ohne Infektion ist.

- Sicherstellen, dass alle vorgeschriebenen Beurteilungen vor der Infusion abgeschlossen sind, einschließlich einer Ausgangsschriftprobe der Handschrift der behandelten Person für die ICE-Beurteilung.
- Durchgängigkeit des IV-Zugangs prüfen.
- Sicherstellen, dass die Notfallausrüstung am Bett (Absaugung/Sauerstoff) einwandfrei funktionsfähig ist. IV-Infusionslösungen und ein neues IV-System vorbereiten, für den Einsatz bei einer Reaktion während der Infusion.
- Verabreichung der Prämedikation gemäß den Leitlinien des Instituts oder des Herstellers ca. ein Stunde vor der Infusion
- Aufgetaute Zellen gemäß den Leitlinien der Einrichtung und des Herstellers infundieren, dabei darauf achten, dass die Infusion unmittelbar nach dem Auftauen mit dem empfohlenen Verabreichungssystem erfolgt. Für weitere Informationen die Leitlinien des Herstellers konsultieren.
- Auf infusionsassoziierte Reaktionen achten und geeignete Interventionen gemäß den institutionellen Empfehlungen einleiten
- Sicherstellen, dass die gesamte erforderliche Dokumentation vollständig ausgefüllt ist. Im Rahmen einer klinischen Studie verabreichte CAR-T-Zellen erfordern voraussichtlich zusätzliche Dokumentation.

Die Infusion von CAR-T-Zellen verschieben, wenn die betroffene Person Folgendes aufweist:

- Nicht abgeklungene schwere unerwünschte Reaktionen auf vorangehende Chemotherapien zeigt (darunter pulmonale Toxizität, kardiale Toxizität oder Hypotonie)
- Veränderungen der Vitalzeichen oder Hinweise auf hämodynamische Instabilität
- Eine aktive unkontrollierte Infektion aufweist
- Eine aktive Graft-versus-Host-Erkrankung (GVHD) hat
- Verschlechterung der Krankheitslast nach lymphodepletierender Chemotherapie (Novartis 2018)

Bei der Terminplanung der CAR-T-Zell-Infusion das Team der Intensivstation und die Neurologie über das geplante Infusionsdatum informieren und die institutionellen Protokolle zur Vorbereitung der CAR-T-Zell-Infusion befolgen.

Unterstützende Maßnahmen

Das zur Lymphodepletion eingesetzte Behandlungsschema kann zu einer verlängerten (> 1 bis 2 Wochen) Knochenmarksuppression führen. Es ist ratsam, dass Betroffene eine antiinfektive Prophylaxe und weitere unterstützende Maßnahmen erhalten, ähnlich denen, die bei autologer Stammzelltransplantation verordnet werden. Zu den prophylaktischen Arzneimitteln können gehören

- Levofloxacin
- Aciclovir
- Fluconazol
- Cotrimoxazol
- Lansoprazol
- Bei Betroffenen mit hohem Risiko für neurologische Toxizität Levetiracetam erwägen
- Tumorlyse-Prophylaxe gemäß institutionellem Protokoll

Anaphylaxie

Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich schwerer anaphylaktischer Reaktionen, können während der CAR-T-Zell-Infusion auftreten. Diese Reaktionen sind selten, können jedoch als Reaktion auf das verwendete Kryoprotektivum (häufig Dimethylsulfoxid (DMSO)) auftreten (Kymriah 2021). Zu den Symptomen einer durch DMSO ausgelösten Anaphylaxie zählen Atemnot, Engegefühl in der Brust, Hypo- oder Hypertonie, Übelkeit, Erbrechen und Kopfschmerzen. Es sind die einrichtungsinternen Richtlinien zum Management anaphylaktischer oder transfusionsbedingter Reaktionen zu befolgen. Dazu gehören in der Regel

- Überwachung der Vitalzeichen intensivieren
- Symptome beurteilen und angemessen behandeln
- Kortikosteroide* **nur verabreichen, wenn die Situation lebensbedrohlich ist** und dies von einer leitenden klinischen Fachkraft autorisiert wurde
- Patientenkomfort sicherstellen sowie informieren und beruhigen
- Gemäß lokaler Vorgaben/Studienprotokoll dokumentieren

** Es gibt Nachweise, dass Kortikosteroide die Wirksamkeit von CAR-T-Zellen nachteilig beeinträchtigen können und daher mit äußerster Vorsicht verabreicht werden sollten.*

Erkennung und Management von Toxizitäten

Einleitung

Die drei am häufigsten beobachteten Toxizitäten bei CAR-T-Zell-Therapien sind

- Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS)
- Immun-Effektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (ICANS)
- Immun-Effektorzell (IEC)-assoziiertes hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH)-ähnliches Syndrom (IEC-HS).

Kasten 2. Empfehlungen für die unterstützende Versorgung von Patienten, die eine CAR-T-Zell-Therapie erhalten

Vor und während der CAR-T-Zell-Infusion

Erwägen Sie ein Ausgangs-EEG und/oder ein MRT des Gehirns, um eine ZNS-Erkrankung auszuschließen

Kardiale Überwachung mittels Telemetrie oder EKG zur Detektion von Arrhythmien, beginnend am Tag der CAR-T-Zell-Infusion und bis zum Abklingen des CRS fortgeführt

Tumorlyse-Vorsichtsmaßnahmen bei Patienten mit voluminösen Tumoren
Erwägen Sie eine Krampfanfallsprophylaxe mit Levetiracetam 750 mg oral alle 12 Stunden über 30 Tage, beginnend am Tag der Infusion, bei CAR-T-Zell-Therapien mit bekannter CAR-T-Zell-assoziiierter Neurotoxizität

Patientenüberwachung nach der CAR-T-Zell-Infusion

Befolgen Sie das institutionelle Protokoll zur Patientenüberwachung nach der Infusion

Mindestens alle 4 Stunden Vitalzeichen erheben, orale und IV Flüssigkeitsaufnahme sowie Urinausscheidung eng überwachen, tägliche Körpergewichtsbestimmung

Tägliche Prüfung der Patientenanamnese und körperliche Untersuchung

Tägliches Blutbild, vollständiges Stoffwechsel- und Koagulationsprofil

Tägliche Handschrifttests gemäß ICE-Tool (siehe unten)

Tägliche Bestimmung von C-reaktivem Protein und Ferritin (kann bei Patienten mit hohem Risiko für schwere CRS und/oder Neurotoxizität oder mit Risiko für TLS häufiger erforderlich sein)

Wöchentliche virologische Blutuntersuchung

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 Toxizität (CARTOX-10) mindestens alle acht 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: Tumorlyse-Syndrom

Übernommen von: Lee 2014, Neelapu 2018

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

Engmaschige Überwachung, präzise Grading-Einstufung und zeitnahes Management von Toxizitäten mit konsequenter unterstützender Versorgung können die mit der CAR-T-Zell-Therapie verbundene Morbidität und Mortalität senken (Neelapu 2017). Anders als die mit zytotoxischer Chemotherapie verbundenen toxischen Wirkungen, die **Off-Target** Effekte sind und dauerhafte genetische Veränderungen der Zellen verursachen können, sind die Toxizitäten von CAR-T, darunter CRS, **On-Target-off-Tumor** und können ohne Intervention abklingen (Brudno 2019; June 2018).

Das Management von Nebenwirkungen der Behandlung erfordert ein multidisziplinäres Team, das für die engmaschige Überwachung, die Betroffene gegebenenfalls benötigen, entsprechend geschult ist. Einrichtungen, die CAR-T-Zell-Therapie anbieten, sollten so ausgestattet sein, dass sie die für das Management schwerer Nebenwirkungen erforderliche komplexe interprofessionelle Versorgung bereitstellen können (Anderson 2019). Pflegekräfte spielen eine zentrale Rolle bei der Beurteilung, Erkennung und dem Management

behandlungsassoziierter Toxizitäten sowie bei der Koordination der Versorgung Betroffener zwischen stationären und ambulanten Einheiten des Krankenhauses.

Ausmaß und zeitliches Auftreten der mit der CAR-T-Zell-Therapie assoziierten Toxizitäten variieren beträchtlich, nicht nur zwischen verschiedenen CAR-T-Zell-Konstrukten, sondern auch zwischen unterschiedlichen Erkrankungen (ALL versus NHL). Die Toxizität kann zudem von weiteren Faktoren beeinflusst werden, darunter das Alter der Betroffenen, das Vorliegen von Komorbiditäten, die vorherige Therapie und das eingesetzte Lymphodepletionsschema. Ein gewisses Maß an Toxizität ist zu erwarten, um eine wirksame Reaktion auf die CAR-T-Zell-Therapie zu erzielen (Chohan 2023). Da das Risiko für Toxizität mit dem Alter der Betroffenen zunimmt, könnten Kinder im Vergleich zu Erwachsenen seltener kurz- oder langfristige CRS-assoziierte Morbidität und/oder Mortalität aufweisen (Teachy 2018).

Es ist häufig schwierig, einige Toxizitäten (z. B. CRS und hämophagozytische Lymphohistiozytose) voneinander zu unterscheiden, da Toxizitäten gleichzeitig auftreten

Tabelle 2: Symptome / Zeichen der CRS nach Organsystem

Allgemein: Fieber (Temperatur $\geq 38^{\circ}\text{C}$) Schüttelfrost Unwohlsein Ermüdung Appetitlosigkeit Arthralgie	Neurologisch: Kopfschmerzen Veränderungen des Bewusstseinszustand Fieberwahn Aphasie Apraxie Ataxie Halluzinationen Tremor Dysmetrie Myoklonus Fazialisparese 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 Koagulation (seltener)	Gastrointestinal: Übelkeit Erbrechen Durchfall	Hepatisch: Erhöhter Serum-ALT, -AST- oder Bilirubin-Spiegel
Renal: Akute Nierenverletzung (erhöhter Serum-Kreatinin-Spiegel), mit verminderter Harnleistung Hyponatriämie Hypokaliämie Hypophosphatämie	Hämatologisch: Anämie Thrombozytopenie Neutropenie B-Zell-Aplasie Verlängerte Prothrombinzeit Disseminierte intravasale Koagulopathie Hämophagozytische Lymphohistiozytose	Muskuloskelettal: Erhöhte Kreatinkinase Schwäche Myalgie
ALT, Alanin-Aminotransferase; AST, Aspartat-Aminotransferase; SaO ₂ , arterielle Sauerstoffsättigung Übernommen von: Lee 2014		

und/oder ähnliche Zeichen/Symptome aufweisen können. Das bedeutet, dass Überwachung und Beurteilung von Toxizitäten erhöhte Aufmerksamkeit für gemeinsam auftretende Toxizitäten erfordern.

Aspekte der unterstützenden Versorgung

Zusätzlich zu spezifischen, toxizitätsbezogenen Interventionen sollten Aspekte der unterstützenden Versorgung für die Betreuung von Personen, die eine CAR-T-Zell-Therapie erhalten, in den Gesamtbehandlungsplan für die betroffene Person aufgenommen werden (**Kasten 2**).

On-Target/Off-Tumor-Toxizität

Off-Target bezeichnet die Effekte, die auftreten können, wenn ein Arzneimittel an andere Zielstrukturen (Proteine oder andere Moleküle im Körper) bindet als an diejenigen, für die es vorgesehen ist. Dies tritt bei der CAR-T-Zell-Therapie bei Betroffenen auf, bei denen das Zielantigen sowohl auf Tumor- als auch auf gesundem Gewebe exprimiert wird. Die Schwere dieser Ereignisse kann von beherrschbarer Linien-Depletion (B-Zell-Aplasie) bis hin zu schwerer Toxizität reichen. **On-Target/off-Tumor-Toxizität** (mitunter auch als Off-Recognition bezeichnet) wird in unterschiedlichen Organsystemen beobachtet, unter anderem gastrointestinal, hämatologisch und pulmonal (Bonifant 2016).

Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS)

CRS ist die häufigste mit der CAR-T-Zell-Therapie assoziierte Toxizität (Brudno 2019; Brudno 2016). Es wird durch die Aktivierung von T-Zellen ausgelöst, wenn ihre CARs oder T-Zell-Rezeptoren (TCRs) an korrespondierende, von Tumorzellen exprimierte Antigene binden. Die aktivierten T-Zellen setzen Zytokine und Chemokine frei (z. B. , IL-2, lösliches IL-2R α , IFN γ , IL-6, lösliches IL-6R und GM-CSF) ebenso wie Bystander-Immunzellen wie Monozyten und/oder Makrophagen, die IL-1R α , IL-10, IL-6, IL-8, CXCL10, CXCL9, IFN α , CCL3, CCL4 und lösliches IL-6R absondern. Die Schwere des CRS steht in Zusammenhang mit hoher Krankheitslast, der Intensität der Lymphodepletion, der Proliferationsrate der Tumorzellen sowie der Zytotoxizität/Dosis des CAR-T-Zell-Produkts (Shimabukuro-Vornhagen 2018).

Die ASTCT (American Society for Transplantation und Cellular Therapy) definiert CRS wie folgt:

„Eine supraphysiologische Reaktion auf eine Immuntherapie, die in die Aktivierung oder Bindung von endogenen oder erhaltenen T-Zellen und/oder

anderen Immuneffektorzellen mündet. Symptome können progredient sein, zu Beginn muss Fieber vorliegen, und es können Hypotonie, Kapillarleck (Hypoxie) sowie Endorganfunktionsstörung auftreten.“

CRS kann jederzeit auftreten, häufig zwischen Tag 0 und Tag 14. Personen mit hohem Risiko für eine schwere CRS sind solche mit hoher Tumormasse, Komorbiditäten sowie solche, bei denen innerhalb von 3 Tagen nach Zellinfusion eine früh einsetzende CRS auftritt (Neelapu 2018).

Klinische Manifestationen

Die primären Manifestationen der CRS sind Allgemeinsymptome wie Fieber, Unwohlsein, Appetitlosigkeit und Myalgien; jedoch kann jedes Organsystem betroffen sein (**Tabelle 2**): Diese Symptome ähneln den für die neutropene Sepsis typischen Symptomen. Im ambulanten Setting behandelte Personen sollten eine umfassende Aufklärung zu den Symptomen der CRS erhalten, mit konkreten Anweisungen dazu, was zu tun ist und wen zu kontaktieren, falls sie auftreten.

Multidisziplinäres Management

Das Management der CRS richtet sich eng nach dem Schweregrad der CRS; mehrere Grading-Systeme sind derzeit klinisch in Gebrauch (**Tabelle 3**). Neuere Systeme definieren Fieber als Leitsymptom des CRS und erkennen neurologische Toxizitäten wie Verwirrtheit, Delir, Aphasie und andere aufgrund des abweichenden zeitlichen Auftretens im Vergleich zu anderen Zeichen des CRS als eigenständiges Syndrom an (Lee 2019). Die ASTCT-Konsensus-Grading des CRS ist derzeit das in der klinischen Praxis am häufigsten verwendete System (Lee 2019).

Es besteht kein klinischer Konsens über das „beste“ Management des CRS (**Tabelle 4**). Allerdings ist Tocilizumab, ein monoklonaler Antikörper, der an den IL-6-Rezeptor bindet, in Europa zur Behandlung des CRS zugelassen und wird als Erstlinienbehandlung eingesetzt. Die empfohlene Dosis beträgt 8 mg/kg; die Höchstdosis liegt bei 800 mg und wird als intravenöse Infusion über 60 Minuten verabreicht. Es können bis zu vier Dosen in Abständen von mindestens acht Stunden verabreicht werden. Die Zweitlinienbehandlung besteht in der Regel aus Steroiden; Dosierung und Wahl des Steroids werden häufig vom Hersteller des Präparats empfohlen. Früher wurde beim Einsatz von Steroiden Vorsicht walten gelassen, da deren Anwendung die Persistenz und Wirksamkeit von CAR-T-Zellen verringern könnte. Inzwischen legen Nachweise nahe, dass eine frühe Gabe von Steroiden vorteilhaft ist: Senkung der CRS-Inzidenz, geringere Raten hochgradiger CRS und eine verkürzte Dauer der CRS-Symptome bei einigen Betroffenen (Lakomy 2023). Wie bei anderen Krankheitsbildern werden Antipyretika bei Fieber empfohlen, ein Flüssigkeitsbolus und Vasopressoren

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

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

Grading-System	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
CTCAE Version 5.0 (CTCAE)	Fieber, mit/ohne Allgemeinsymptome	Hypotonie mit Ansprechen auf Flüssigkeitsgabe; Hypoxie mit Ansprechen auf $<40\%$ FiO ₂	Hypotonie, beherrscht mit einem Vasopressor; Hypoxie mit Bedarf an $\geq 40\%$ FiO ₂	Lebensbedrohliche Folgen; dringende Intervention erforderlich
Penn-Kriterien (Porter 2018)	Leichte Reaktion: Behandlung durch unterstützende Versorgung, z. B. Antipyretika, Antiemetika	Mäßige Reaktion: einige Anzeichen einer Organfunktionsstörung (Kreatinin Grad 2 oder Leberfunktionswerte [LFTs] Grad 3) im Zusammenhang mit CRS und nicht auf eine andere Erkrankung zurückzuführen. Hospitalisierung zum Management von CRS-bedingten Symptomen, einschließlich neutropenem Fieber und Bedarf an IV-Therapien (ausgenommen Maßnahmen zur Kreislaufstabilisierung bei Hypotonie)	Schwerere Reaktion: Hospitalisierung erforderlich zum Management von Symptomen im Zusammenhang mit Organfunktionsstörung, einschließlich Leberfunktionswerten Grad 4 oder Kreatinin Grad 3, bedingt durch CRS und nicht auf eine andere Erkrankung zurückzuführen Hypotonie, behandelt mit mehreren Volumenboli oder niedrig dosierten Vasopressoren Koagulopathie, die gefrorenes Frischplasma, Kryopräzipitat oder Fibrinogenkonzentrat erfordert Hypoxie, die zusätzlichen Sauerstoff erfordert	Lebensbedrohliche Komplikationen wie eine Hypotonie, die hoch dosierte Vasopressoren erfordert Hypoxie, die eine mechanische Beatmung erfordert
ASTCT-Konsensus-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	Keiner	IV-Flüssigkeitsgabe erforderlich, jedoch keine Vasopressoren	Ein Vasopressor erforderlich, mit oder ohne Vasopressin	Mehrere Vasopressoren erforderlich (ausgenommen Vasopressin)
AND/OR ²				
Hypoxie	Keiner	Erfordert Low-Flow-O ₂ über Nasenbrille ³ oder Blow-by	Erfordert O ₂ über High-Flow-Nasenbrille, Gesichtsmaske, Non-Rebreather-Maske oder Venturi-Maske	Erfordert O ₂ unter positivem Druck (z. B. CPAP, BiPAP, Intubation und mechanische Beatmung)

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); FiO₂: inspiratorische Sauerstoffkonzentration (fraction of inspired oxygen); i.v.: intravenös; LFT: Leberfunktionstest;

¹Fieber 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.

²CRS-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.

³Eine Low-Flow-Nasenbrille ist definiert als Sauerstoffgabe mit ≤ 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 multidisziplinäre Management des Zytokinfreisetzungssyndroms (CRS)			
CRS Grad	Symptom/ Zeichen	Medizinische/pharmakologische Intervention	Pflegerische Intervention
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	Verabreichung von zusätzlichem Sauerstoff überwachen, O ₂ -Sättigung überwachen; Maßnahmen der unterstützenden Versorgung bei Hypotonie
	Organtoxizität	Symptomatisches Management von Organtoxizitäten gemäß institutionellen Standards; Tocilizumab oder Siltuximab ± Kortikosteroide	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	Verabreichung von zusätzlichem Sauerstoff überwachen, O ₂ -Sättigung überwachen; Maßnahmen der unterstützenden Versorgung bei Hypotonie
	Organtoxizität	Symptomatisches Management von Organtoxizitäten gemäß institutionellen Standards; Tocilizumab oder Siltuximab + Kortikosteroide	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 gemäß institutionellen Leitlinien; Tocilizumab oder Siltuximab + Kortikosteroide; medizinische unterstützende Versorgung	Unterstützende Versorgungsmaßnahmen nach Bedarf

; BP, Blutdruck (blood pressure); ITS: Intensivstation; IV: intravenös
¹ maximal Maximale Menge Tocilizumab je Dosis ist 800 mg; ² Patienten mit großer Tumormasse, mit Komorbiditäten, die das CRS bereits früh, innerhalb von drei Tagen ab der CAR-T-Zell-Verabreichung entwickeln
 Übernommen von: Neelapu 2018

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

bei Hypotonie sowie Sauerstoffgabe und Korrektur der Hypoventilation zum Management der Hypoxie.

Das Abklingen der CRS ist gemäß ASTCT definiert als das Fehlen sämtlicher Zeichen und Symptome, die zur CRS-Diagnose geführt haben (Lee 2019).

Neurotoxizität

Neurotoxizität ist eine schwerwiegende Komplikation der CAR-T-Zell-Therapie (Gust 2018) und wird mitunter als Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (ICANS) bezeichnet. ICANS ist ein pathologischer Prozess mit Beteiligung des zentralen Nervensystems, der zur Aktivierung oder Einbindung körpereigener oder infundierter T-Zellen und/oder Immuneffektorzellen führt (Lee 2019).

Schätzungsweise entwickeln mehr als 60 % der mit CAR-T-Zellen behandelten Patienten neurologische Toxizitäten (Santomasso 2018), die vielfältig sind und sich nicht auf eine Region des zentralen Nervensystems beschränken (Brudno 2019). Eine Herausforderung für die breitere Anwendung der CAR-T-Zell-Therapien besteht darin, die Pathophysiologie, Prävention und Behandlung der Neurotoxizität besser zu verstehen (Gust 2018). Es wird angenommen, dass die CAR-T-assoziierte Neurotoxizität mit einer durch erhöhte Zytokinspiegel bedingten Störung der normalen Funktion der Blut-Hirn-Schranke einhergeht. Zudem könnten eine Endothelaktivierung und eine Störung der Blut-Hirn-Schranke sowie exzitatorische

Agonisten an der Entstehung dieser Toxizität beteiligt sein.

Neurologische Toxizitäten können während der CRS-Symptome oder häufiger im Anschluss daran auftreten (vor CRS nur selten), variieren zwischen Patienten und weisen eine unklare, von der CRS unterschiedliche Pathophysiologie auf (Lee 2019). Systemische Zytokin-Freisetzung und der Schweregrad der CRS sind die am klarsten definierten Risikofaktoren für ICANS (Gust 2020).

Die Entwicklung von Neurotoxizität kann beeinflusst werden durch:

- Erkrankungstyp (eher akute lymphatische Leukämie als Non-Hodgkin-Lymphom)
- Vorangegangene Behandlungen
- Alter (jüngeres Alter scheint mit einem höheren Risiko einherzugehen)
- CAR-Design
- Herstellungsansatz der CAR-T-Zellen
- Lymphodepletionsschema (Gust 2018).

Klinische Manifestationen

ICANS ist eine akute Reaktion und tritt üblicherweise innerhalb der ersten 10 Tage nach Infusion auf. Symptome oder Anzeichen von ICANS können progressiv sein. Schwere Symptome werden am häufigsten bei frühem Beginn der CRS beobachtet, und ICANS kann im Setting einer sich

Tabelle 6. Enzephalopathie-Grading-Instrumente zur Einstufung von Neurotoxizität und ICANS

ICE (Lee 2019)		CARTOX-10 (Neelapu 2017)	
Orientierung: Orientierung bezüglich Jahr, Monat, Stadt, Krankenhaus	4 Punkte	Orientierung: Orientierung bezüglich Jahr, Monat, Stadt, Krankenhaus, Präsident/ Premierminister des Wohnsitzlandes	5 Punkte
Benennen: Fähigkeit, 3 Gegenstände zu benennen (z. B. auf die Uhr, den Stift, den Knopf zeigen)	3 Punkte	Benennen: Fähigkeit, 3 Gegenstände zu benennen (z. B. auf die Uhr, den Stift, den Knopf zeigen)	3 Punkte
Befolgen von Aufforderungen: Fähigkeit, einfachen Anweisungen zu folgen (z. B. „Zeigen Sie mir zwei Finger“ oder „Schließen Sie die Augen und strecken Sie die Zunge heraus“)	1 Punkte	Schreiben: Fähigkeit, einen Standardsatz zu schreiben (z. B. „Ich fahre gern Fahrrad“)	1 Punkte
Schreiben: Fähigkeit, einen Standardsatz zu schreiben (z. B. „Ich fahre gern Fahrrad“) ^a	1 Punkte	Aufmerksamkeit: Fähigkeit, von 100 in Zehnerschritten rückwärts zu zählen	1 Punkte
Aufmerksamkeit: Fähigkeit, von 100 in Zehnerschritten rückwärts zu zählen	1 Punkte		

^a Das Schreiben eines einfachen Satzes ist für Patienten ohne Lese- und Schreibkenntnisse unter Umständen nicht möglich. Es kann genügen, bei jeder Beurteilung den Namen schreiben zu lassen

CARTOX-10, neurologische 10-Punkte-Beurteilung der mit CAR-T-Zell-Therapie assoziierten Toxizität

ICE, Punktwert der immun-effektorzellassozierten Enzephalopathie

Die Bewertungssysteme sind für beide Instrumente identisch: 10 = keine Beeinträchtigung; 7–9 = ICANS Grad 1; 3–6 = ICANS Grad 2; 0–2 = ICANS Grad 3; 0 bei nicht weckbarem Patienten und Unfähigkeit, die ICE-Beurteilung durchzuführen = ICANS Grad 4

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

bessernden oder bereits abgeklungenen CRS auftreten; daher wird angenommen, dass die Zytokin-Freisetzung zur Entwicklung der Neurotoxizität beiträgt (Gust 2020).

Zu den frühen Symptomen können zählen:

- Tremor
- Dysphagie
- Eingeschränkte Aufmerksamkeit, Verwirrtheit, Schwierigkeiten mit der expressiven Sprache (z.B. Benennen von Gegenständen)
- Apraxie

- Leichte Lethargie
- Kopfschmerzen
- Beeinträchtigte Handschrift
- Visuelle Veränderungen
- Allgemeine Schwäche (Lee 2019; Gust 2018)

Fortgeschrittene Symptome umfassen

- Somnolenz
- Krampfanfälle

Tabelle 7. ASTCT-ICANS-Konsensus-Grading

Domäne Neurotoxizität	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
ICE-Punktwert ¹	7-9	3-6	0-2	0 (Patient ist nicht erweckbar und kann keine ICE-Anweisungen ausführen)
Verminderte Bewusstseinslage 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
Krampfanfall	K. A.	K. A.	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 Basislinie
Motorische Befunde ³	K. A.	K. A.	K. A.	Tiefe motorische Schwäche wie Hemiparese oder Paraparese
Erhöhter Hirndruck/ Hirnödeme	K. A.	K. A.	Fokales/lokales Ödem beim Neuroimaging	Diffuses Hirnödeme beim Neuroimaging; Dezerebrationsstarre/Dekortikationsstarre ODER Abduzensparese ODER Papillenödem ODER Cushing-Trias
Allgemeinzustand	Benommenheit, verzögerte Reaktionen oder leichte Desorientierung bezüglich Zeit/ Ort; leichte Beeinträchtigung der Handschrift	Handschrift kann schlecht lesbar sein; leichte expressive Aphasie und/oder Schwierigkeiten, Anweisungen zu folgen; expressive Aphasie	Schwere globale Aphasie, kann Anweisungen auch im wachen Zustand nicht folgen	Zeichen/Symptome eines intrakraniellen Drucks (projektiles Erbrechen mit Kopfschmerz, Papillenödem; Bradykardie, Hypertonie, Atemdepression, Dezerebrations- oder Dekortikationshaltung)

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

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 assoziiertem Ödem wird nicht als Hinweis auf Neurotoxizität betrachtet und wird aus dem ICANS-Grading ausgeschlossen.

Übernommen von: Lee 2019

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

Kasten 3. Schema für das Management von ICANS nach Grad

Grad 1

Routinemäßige Beurteilung des physischen und neurologischen Status nach institutionellen Standards; regelmäßige Überwachung der Vitalzeichen, strikte Intake- und Output-Messung, tägliches Wiegen
Aspirationsprophylaxe: Kopfende des Bettes auf mindestens 30° hochlagern, um das Risiko zu reduzieren und den zerebralen venösen Abfluss zu verbessern; orale Aufnahme von Nahrung, Medikamenten und Flüssigkeit aussetzen; Schluckfähigkeit beurteilen
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
Bei bestehendem CRS anti-IL-6 mit Tocilizumab 8 mg/kg IV erwägen

Grad 2

Unterstützende Versorgung, neurologische Abklärung 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, wenn gleichzeitig CRS vorliegt
Verlegung auf die Intensivstation erwägen, wenn ICANS mit CRS Grad ≥2 einhergeht

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)
Neurologische Konsultation und, bei persistierendem ICANS Grad ≥3, Wiederholung der Neurobildgebung (CT oder MRT) sowie EEG erwägen

Grad 4

ICP-Kontrolle über hyperosmolare Therapie mit Mannitol oder hypertoner Kochsalzlösung
Notwendigkeit einer Intubation beurteilen
Anti-IL-6-Therapie
Hochdosierte Corticosteroide bis zur Verbesserung auf Grad 1

ICANS Grad 5

Klinisch ist ICANS Grad 5 definiert als Tod infolge von ICANS, bei dem keine andere Ursache der wesentliche Faktor für dieses Ergebnis ist
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

Kasten 4. Multidisziplinäres Management älterer/gebrechlicher Betroffener mit ICANS

Ältere und gebrechliche Personen haben nach der Behandlung von ICANS ein erhöhtes Risiko für eine lang anhaltende Dekonditionierung und eine kortikosteroidinduzierte Myopathie. In dieser vulnerablen Personengruppe werden ein geriatrisches Assessment, Physiotherapie, ernährungsmedizinische Unterstützung und Rehabilitation empfohlen (Lin 2023).

- Hirnödem
- Koma.

Handschrift und Konzentration zu beurteilen (Neelapu 2017).

Diagnose der Neurotoxizität

Die ASTCT entwickelte einen 10-Punkte-Score für Enzephalopathie [immun-effektorzellassozierten Enzephalopathie (ICE)], der Elemente des CARTOX-10 enthält, eines neurologischen Beurteilungsinstruments, das Items der Mini-Mental State Examination (MMSE) einbezieht, um Veränderungen in Sprache, Orientierung,

Während der ICE-Punktwert hilfreich ist zur Beurteilung einer Enzephalopathie, erfordert das Grading von ICANS die Beurteilung des ICE-Punktwerts sowie die Beurteilung weiterer neurologischer Domänen wie Bewusstseinslage, motorische Symptome, Krampfanfälle und Zeichen eines erhöhten intrakraniellen Drucks/Hirnödems, die mit oder ohne Enzephalopathie auftreten können (Lee 2019).

Der Schweregrad von ICANS und der endgültige ICANS-Grad werden durch das schwerste Ereignis unter den verschiedenen Domänen bestimmt (Tabelle 7).

Multidisziplinäres Management

Wie bei CRS hängt das Management von ICANS vom Schweregrad (Kasten 3) ab und umfasst multidisziplinäre Versorgung und proaktive Interventionen, um schwere Komplikationen abzumildern.

Kortikosteroide sind die tragende Säule des akuten ICANS-Managements; bei höheren ICANS-Graden werden höhere Dosen empfohlen. In den meisten Fällen führt eine Steroid-Behandlung zu einer raschen Rückbildung von ICANS, selbst in schweren Fällen.

Der IL-1-Rezeptorantagonist Anakinra wird bei Patienten mit steroidrefraktärem ICANS häufig eingesetzt. Anakinra kann als Zusatz zu Steroiden eingesetzt werden, geht jedoch mit Immunsuppression einher.

Zu den unterstützenden Maßnahmen zählen eine Anfallsprophylaxe mit Levetiracetam, die dringliche Vorstellung und Verlaufskontrollen durch die Neurologie sowie die Verlegung auf die Intensivstation zur Überwachung (Kasten 3). Der Einsatz einer Anfallsprophylaxe mit Levetiracetam oder prophylaktischen Antiepileptika variiert zwischen Zentren; manche beginnen diese Mittel am Tag der CAR-T-Zell-Infusion, andere verabreichen sie erst beim Auftreten neurologischer Toxizität (Rivera 2020).

Tocilizumab wird bei neurologischer Toxizität bei Vorliegen von CRS üblicherweise gemäß den Leitlinien zum CRS-Management eingesetzt (Anderson 2019). Tocilizumab hat jedoch nur eine begrenzte Wirksamkeit hinsichtlich der Rückbildung neurologischer Toxizität, vermutlich weil CAR-T-Zellen und entzündliche Zytokine die Blut-Hirn-Schranke passieren können, Tocilizumab jedoch nur eine geringe ZNS-Penetration aufweist (Brudno 2019). Siltuximab wurde ebenfalls zum Management von Neurotoxizität und neurologischen unerwünschten Ereignissen eingesetzt.

Immun-Effektorzelle (IEC)-hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH)-ähnliches Syndrom

Bei einer Person, die eine CAR-T-Zell-Therapie erhalten hat, ist das immuno-effektorzell-assoziierte hämophagozytische Lymphohistiozytose-ähnliche Syndrom (IEC-HS) ein lebensbedrohlicher, hochgradig schwerer inflammatorischer Zustand, der inzwischen als Komplikation der CAR-T-Zell-Therapie verstanden wird und nicht mit CRS oder ICANS in Zusammenhang steht. Es ist gekennzeichnet durch eine unkontrollierte Aktivierung natürlicher Killerzellen, Makrophagen und zytotoxischer T-Lymphozyten, die zu einer Multiorganfunktionsstörung führt. Eine progrediente Zytopenie, insbesondere eine

Kasten 5. Multidisziplinäre Interventionen zum Management der Hypogammaglobulinämie, B-Zell-Aplasie und des Infektionsrisikos

- Einrichtungsinterne Versorgungsstandards für Infektionsschutzmaßnahmen etablieren, wenn der Patient gefährdet ist
- Patient und Pflegeperson über das Infektionsrisiko sowie die Bedeutung der Selbstüberwachung und der frühzeitigen Erkennung einer Verschlechterung aufklären.
- Patient und Pflegeperson darüber informieren, wen und wann zu kontaktieren ist, falls sich Symptome verschlimmern.
- Etablieren und pflegen Sie einen engen Kontakt zwischen behandelndem und zuweisendem Krankenhaus/Klinik, um sicherzustellen, dass der Patient während des gesamten Verlaufs der Krebserkrankung zu jedem Zeitpunkt angemessen überwacht wird.

schwere Neutropenie, erhöhte LDH-Werte sowie oft abnorme Leberfunktionswerte werden ebenfalls häufig beobachtet.

Die Inzidenz der IEC-HS ist gering und wird mit etwa 3,5 % bis 15 % der Patienten nach CAR-T-Zell-Infusion angegeben; die Diagnose hängt von der korrekten Erkennung, den Patientenmerkmalen und der Art des infundierten Produkts ab (Sandler 2020). Sie gilt jedoch als potenziell lebensbedrohliche Komplikation. Obwohl IEC-HS-ähnliche Symptome bei Patienten mit CRS auftreten können, tritt die IEC-HS typischerweise später auf, oft nachdem das CRS begonnen hat, abzuklingen. Daher ist ein zentrales Kriterium für die Diagnosestellung der IEC-HS ihre zeitliche Unabhängigkeit vom CRS (Hines 2023).

Klinische Manifestationen

Zu den klinischen Manifestationen gehören die Progression oder das Neuauftreten von Zytopenien, eine Hyperferritinämie, eine Koagulopathie mit Hypofibrinogenämie und/oder eine Transaminitis. Betroffene zeigen klinische Zeichen und Symptome, die dem Beginn einer überschießenden Entzündungsreaktion nach CRS oder der Expansion von CAR-T-Zellen stark ähneln. Bemerkenswert ist, dass alle bislang berichteten Betroffenen mit IEC-HS-ähnlicher Toxizität ein vorausgegangenes oder anhaltendes CRS hatten.

Multidisziplinäres Management

Frühe Erkennung und rasche Behandlung sind entscheidend, um günstige Ergebnisse zu erzielen. Zur Behandlung der IEC-HS werden häufig hochdosierte Kortikosteroide eingesetzt (Ombada 2024; Hines 2023). Andere im klinischen Setting eingesetzte Behandlungen variieren erheblich; die meisten werden in der Regel anhand der Ätiologie der Erkrankung ausgewählt. Gezielte Therapien wie Anakinra, Ruxolitinib und Tocilizumab können helfen, die Entzündung zu kontrollieren. Das kürzlich von der FDA zugelassene Emapalumab, wirksam

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

bei primärer HLH, findet aufgrund seiner biologischen Wirkung und Sicherheit bei IEC-HS Off-Label-Verwendung. Die Auswirkungen potenzieller Therapien auf die Wirksamkeit der CAR-T-Zellen müssen berücksichtigt werden, und es sollten Behandlungen bevorzugt werden, die das Risiko, die Aktivität und Persistenz der CAR-T-Zellen zu beeinträchtigen, möglichst gering halten (Hines 2023). Bei rasch progredienter oder lebensbedrohlicher IEC-HS hat das Überleben der betroffenen Person Vorrang vor der Persistenz der CAR-T-Zellen, und es sollten Behandlungsoptionen wie T-Zell-gerichtete Therapien oder der Interferon- γ (IFN γ)-blockierende Antikörper Emapalumab erwogen werden (Hines 2023).

Pflegekräfte spielen eine Schlüsselrolle bei der Überwachung und Beurteilung, um Veränderungen des klinischen Zustands der behandelten Person zu erkennen.

- Die Überwachung des Blutbilds, der Nierenfunktion und von Infektionen sollte routinemäßig erfolgen.
- Unterstützende Versorgung, Verabreichung und Überwachung von Flüssigkeiten, Antibiotika, Transfusionen und organspezifischen Interventionen.

Tumorlysesyndrom (TLS)

TLS ist nicht spezifisch für die Therapie mit CAR-T-Zellen, sondern kann infolge einer raschen Zerstörung von Tumorzellen nach unterschiedlichen Krebsbehandlungen auftreten. Das Risiko für die Entwicklung eines TLS ist bei Betroffenen mit ausgeprägter Tumorlast höher, insbesondere bei ALL mit ausgedehnter Knochenmarksinfiltration oder NHL mit massiver Lymphadenopathie (Hirayama 2019). Viele Einrichtungen verabreichen prophylaktisch Allopurinol vor einer Chemotherapie oder der Zellinfusion (Brudno 2016). Die Überwachung auf TLS umfasst die Bestimmung der Kalzium-, Kalium-, Phosphat-, Kreatinin- und Harnsäurespiegel zwei- bis dreimal pro Woche. TLS geht mit Hyperkaliämie, Hyperphosphatämie und Hyperurikämie einher (Maus 2016).

Multidisziplinäres Management

Die meisten Einrichtungen, die onkologische Behandlungen anbieten, verfügen über Standardprotokolle für ein effektives Management des TLS, die üblicherweise eine aggressive Hydratation und die Erwägung der Verabreichung von Rasburicase einschließen.

Hypogammaglobulinämie, B-Zell-Aplasie und das Infektionsrisiko

Bakterielle Infektionen treten in der frühen Phase nach der Infusion häufiger auf, während virale Infektionen typischerweise später auftreten (Kampouri 2022). Laut einer systematischen Übersichtsarbeit/Metaanalyse war

in 50,9 % der Patienten die Infektion – nicht Rezidiv, CRS oder ICANS – die Todesursache (Cordas dos Santos 2024). Infektionen können auf eine zugrunde liegende Immunsuppression, die Effekte der Lymphodepletion oder die Folge einer On-Target-off-Tumor-Toxizität mit resultierender B-Zell-Depletion zurückzuführen sein (Hirayama 2019). Die am intensivsten untersuchten CAR-T-Zell-Therapien sind spezifisch für das Antigen CD19, das auf B-Zellen exprimiert wird. Die Fähigkeit von anti-CD19-CAR-T-Zellen, maligne CD19-exprimierende B-Zellen zu eliminieren, führt auch zur Zerstörung normaler B-Zellen und verursacht häufig eine Hypogammaglobulinämie. Die Hypogammaglobulinämie führt zu einer reduzierten Antikörperproduktion und erhöht damit

Die Hypogammaglobulinämie ist ein Zustand, der durch niedrige Spiegel von Immunglobulinen (Antikörpern) im Blut gekennzeichnet ist und das Immunsystem beeinträchtigt sowie das Infektionsrisiko erhöht.

das Infektionsrisiko. Da CAR-T-Zellen bei Betroffenen über Jahre persistieren können, besteht ein langfristiges Infektionsrisiko infolge langanhaltender B-Zell-Aplasie und Hypogammaglobulinämie.

Multidisziplinäres Management

Mangels randomisierter, kontrollierter klinischer Studien zur Behandlung der Hypogammaglobulinämie und zum Infektionsrisiko stützen sich die Empfehlungen auf Expertenmeinungen, einrichtungsspezifische Erfahrungen sowie auf Ansätze und Strategien der Infektionsprävention aus anderen Kontexten, etwa nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation. Zunächst wurde die Behandlung von Zytopenien mittels G-CSF zurückgestellt, bis akute Toxizitäten abgeklungen waren. Inzwischen hat Realwelt-Nachweis gezeigt, dass G-CSF bereits in der ersten Woche oder sogar prophylaktisch verabreicht werden kann, ohne das Risiko für CRS oder ICANS zu erhöhen oder die CAR-T-Zell-Expansion negativ zu beeinflussen. Bei den meisten Patienten kommt es entweder zu einer spontanen Erholung der Neutrophilenzahl oder zu einer Verbesserung nach G-CSF (Rejeski 2024).

Zukunftsperspektiven

Trotz erheblicher Fortschritte in der CAR-T-Zell-Therapie bestehen weiterhin Herausforderungen im Management der Zytotoxizität. Die Zukunft dieser Produkte könnte von einem verbesserten medizinischen Management unerwünschter Ereignisse und der Entwicklung innovativer gentherapeutischer Strategien zur Verringerung unerwünschter Ereignisse abhängen. Laufende Forschung

konzentriert sich darauf, Behandlungsstrategien zu optimieren, um die Sicherheit der CAR-T-Zell-Therapie zu verbessern. Zu diesen Strategien gehören

Suizid-Strategien: Um unerwartete Nebenwirkungen zu vermeiden oder transduzierte T-Zellen in Situationen wie der Graft-versus-Host-Erkrankung oder einer On-Target-off-Tumor-Toxizität zu eliminieren, könnte der Einsatz induzierbarer Sicherheitsschalter-Gene, die CAR-T-Zellen selektiv und dauerhaft eliminieren, wirksam sein.

Einbau der Thymidinkinase des Herpes-simplex-Virus (HSV-TK) in CAR-T-Zellen, um diese bei Bedarf mit Ganciclovir gezielt ansteuern und eliminieren zu können. Diese Strategie könnte helfen, einige der Sicherheitsbedenken der CAR-T-Zell-Therapie wie etwa CRS anzugehen.

Dualspezifische T-Zellen, die so verändert wurden, dass sie zwei CARs exprimieren, die zwei tumorspezifische Marker mit getrennten Signalen erkennen, und eine ausgeprägte Zytotoxizität bei minimalen Nebenwirkungen auf gesundes Gewebe zeigen (Golmohammadi 2025).

Risikoadaptierte Dosierung von CAR-T-Zellen, bei der Betroffene mit hoher Krankheitslast geringere Zelldosen erhalten, könnte die Toxizität reduzieren, möglicherweise ohne die Wirksamkeit zu beeinträchtigen, da eine höhere Krankheitslast mit einem erhöhten Risiko für CRS und Neurotoxizität einhergeht. Eine weiterführende Beurteilung solcher risikoadaptierter Ansätze ist durch weitere Untersuchungen gerechtfertigt (Brudno 2019).

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

References

- 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
- Chohan KL, Siegler EL, Kenderian SS. CAR T cell therapy: the efficacy and toxicity balance. *Curr Hematol Malig Rep* 2023; 18:9-18
- Cordas dos Santos DM, Tix T, Shouval R, et al. A systematic review and meta-analysis of nonrelapse mortality after CAR T cell therapy. *Nature Medicine* 2024; 30:2667-2678
- Food and Drug Administration (FDA). Elimination of Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS) for Autologous Chimeric Antigen Receptor CAR T Cell Immunotherapies. Abrufbar auf: FDA Eliminates Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS) for Autologous Chimeric Antigen Receptor CAR T cell Immunotherapies | FDA. Zugriff: July 2025.
- Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy (FACT) and Joint Accreditation Committee of ISCT/EBMT (JACIE). International Standards for Hematopoietic Cellular Therapy Product Collection, Processing and Administration.. 8th Edition, version 8.,1. 2021 Abrufbar auf: STS_5_2_041_FACT-JACIE Standards Eighth Edition_8_1_R2_12142021_ForWeb.pdf. Zugriff im Juni 2025
- Golmohammadi M, Noorbakhsh N, Kavianpour M. CAR-T cell therapy: managing side effects and overcoming challenges. *Advanced Biomedical Research* 2025; 14:38\
- Gust J, Ponce R, Liles 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
- 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
- Hines MR, Knight TE, McNerney KO, et al. Immune effector cell-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis-like syndrome. *Transplantation and Cellular Therapy* 2023; 29: P438.E1-438.E16
- Hirayama AV, Turtle CJ. Toxicities of CD19 CAR-T cell immunotherapy. *Am J Hematol* 2019; 94:S42-S49
- June CH, Sadelain M. Chimeric antigen receptor therapy. *N Engl J Med* 2018; 379:64-73
- Kampouri E, Walti CS, Gauthier J, Hill JA. Managing hypogammaglobulinemia in patients treated with CAR-T-cell therapy: key points for clinicians. *Expert Review of Hematology* 2022; 15:305-320
- Kisielewski D, Naegel M. Advanced practice nursing and CAR-T cell therapy: opportunities, challenges and future directions. *Seminars in Oncology Nursing* 2024; 40:151628
- Kymriah 2021. Zusammenfassung der Eigenschaften des Präparats Abrufbar auf: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kymriah-epar-product-information_en.pdf. Zugriff im Mai 2021
- Lakomy T, Akhoundova D, Nilius H, et al. Early use of corticosteroids following CAR T-cell therapy correlates with reduced risk of high-grade CRS without negative impact on neurotoxicity or treatment outcome. *Biomolecules* 2023; 13:382. <https://doi.org/10.3390/biom13020382>
- 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
- Lee DW, Gardner R, Porter DL, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood* 2014; 124:188-195
- Lin RJ, Kim SJ, Brown S, et al. Prospective geriatric assessment and geriatric consultation in CAR T-cell therapy for older lymphoma patients. *Blood Advances* 2023; 7:3501-3505
- 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
- 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
- Ombada M, Sandhu M. Immune effector cell-associated HLH-like syndrome as a post CAR T-cell therapy

complication of lymphoid malignancies. American Society of Hematology, Morning Report, November 2024. Abrufbar auf Immune Effector Cell-Associated HLH-Like Syndrome as a Post CAR T-Cell Therapy Complication of Lymphoid Malignancies - Hematology.org. Zugriff im Juli 2025

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

Rejeski K, Jain MD, Shah NN, et al. Immune effector cell-associated hematotoxicity after CAR T-cell therapy: from mechanism to management. Lancet Haematology 2024; 11:e459-470

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

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

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

Stenson C, Vidrine J, Dewhurst F, et al. A qualitative service evaluation of patient and caregiver experiences of CAR T therapy: Recommendations for service development and implications for palliative care teams. Palliative Medicine 2022; 25; 37:215-220

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 Nurs 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

Yescarta 2020. Zusammenfassung der Eigenschaften des Präparats Abrufbar auf: <https://www.ema.europa.eu/en/>

documents/product-information/yescarta-epar-product-information_en.pdf. Zugriff im Mai 2021

Modul V: Langfristige und psychosoziale Auswirkungen der CAR-T-Zell-Therapie

Zusammenfassung

- Das Auftreten und der Schweregrad verzögert auftretender (in der Regel 29 bis 100 Tage nach der Transfusion) und langfristiger (über 90 Tage nach der Transfusion) Komplikationen können durch das Alter der betroffenen Person, die Art und Dauer vorheriger Therapien, die zugrunde liegende Krebsart und bereits erlebte Behandlungstoxizitäten beeinflusst werden.
- Finanzielle 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.
- 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.
- Zweitmalignome sind eine Spätkomplikation der CAR-T-Zell-Therapie. Daher sollten regelmäßige, altersgerechte Krebsfrüherkennungen sowie eine periodische Überwachung des Blutbilds zum Screening auf therapieassoziierte myeloische Neoplasien durchgeführt werden.

Modul V: Langfristige und psychosoziale Auswirkungen der CAR-T-Zell-Therapie

- I. Einleitung
- II. Verzögert auftretende und langfristige Komplikationen der CAR-T-Zell-Therapie
 - A. Verlängerte Zytopenien
 - B. Spätinfektionen
 - C. Zweitmalignome
 - D. Verzögert einsetzende Neurotoxizität
 - E. Fertilität
 - F. Organfunktionsstörung
- III. Psychosoziale Auswirkungen der CAR-T-Zell-Therapie
 - A. Einleitung
 - B. Psychosoziale Belastung
 - C. Cancer Survivorship
 - D. Studien zur Lebensqualität
 - E. Die Bedürfnisse von Pflegepersonen berücksichtigen
- IV. Finanzielle Aspekte der CAR-T-Zell-Therapie

Literaturverzeichnis

Modul V: Langfristige und psychosoziale Auswirkungen der CAR-T-Zell-Therapie

Einleitung

Die CAR-T-Zell-Therapie ist mit frühen Nebenwirkungen verbunden, die dokumentiert und erforscht wurden und sich infolgedessen inzwischen mittels protokollgesteuerter Behandlungsalgorithmen zunehmend beherrschen lassen [siehe Modul 3]. Mit der Erweiterung der Indikationen für die CAR-T-Zell-Therapie und der stetig zunehmenden Zahl von Überlebenden wächst der Bedarf, das Verständnis zu vertiefen und präventive Maßnahmen für die späten und langfristigen Folgen dieser Therapien zu entwickeln.

Während die Mehrzahl der CAR-T-Zell-assoziierten Toxizitäten bekanntermaßen innerhalb der ersten 30 Tage abklingt, können einige darüber hinaus anhalten, und einige wenige Komplikationen können erstmals nach 30 Tagen auftreten. Häufige Prädiktoren für späte Toxizität sind Alter, Art und Dauer vorheriger Therapien (d. h. Chemotherapie, Strahlentherapie, autologe oder allogene Stammzelltransplantation), die zugrunde liegende Tumorart, Art und Schwere akuter Toxizitäten sowie Merkmale der molekularen CAR-Struktur. Zu beachten ist, dass späte Toxizitäten der CAR-T-Zell-Therapie je nach relevantem Tumorziel und dem molekularen CAR-Konstrukt variieren können (Puckrin 2023).

Die Bewältigung dieser besonderen Herausforderungen ist entscheidend, um die Lebensqualität zu optimieren, das psychische Wohlbefinden zu unterstützen und während des gesamten posttherapeutischen Verlaufs eine umfassende Versorgung sicherzustellen. Diese Besprechung beleuchtet die vielschichtigen Langzeit- und psychosozialen Auswirkungen der CAR-T-Zell-Therapie und betont den Bedarf an fortlaufender Forschung sowie an maßgeschneiderter Langzeitnachsorge.

Verzögert auftretende und langfristige Komplikationen der CAR-T-Zell-Therapie

Verzögerte oder intermediäre Toxizitäten werden im Allgemeinen als solche definiert, die etwa 29 bis 100 Tage nach der Infusion auftreten. Langzeitkomplikationen werden im Allgemeinen als Toxizitäten charakterisiert, die über 90 Tage nach der Infusion hinaus auftreten. Daten aus Studien, die zur Untersuchung verzögerter und längerfristiger unerwünschter Ereignisse konzipiert wurden, insbesondere bei Betroffenen in Langzeitremission nach CAR-T-Zell-Therapie,

identifizieren vier häufig auftretende Komplikationen: B-Zell-Depletion (Aplasie), Hypogammaglobulinämie, Zytopenien und Infektionen (Tabelle 1) (Cappell 2023). Es ist bekannt, dass die CAR-T-Zell-Therapie lang anhaltende Auswirkungen auf das Immunsystem hat. CD19 wird beispielsweise weiterhin auf nicht-malignen B-Zellen exprimiert und das B-Zell-Reifungsantigen auf nicht-malignen B-Zellen. Lang anhaltende B-Zell-Depletion nach CD19-gerichteter CAR-T-Zell-Therapie tritt bei 25 % bis 38 % der Betroffenen mehrere Jahre nach CAR-T-Zell-Infusion auf (Cappell 2023). Ebenso wurde eine länger anhaltende Immunglobulin-Depletion, die zu einer persistierenden Hypogammaglobulinämie führt, bei Personen beobachtet, die eine BCMA-gerichtete CAR-T-Zell-Therapie erhalten haben.

Das Auftreten von bei der CAR-T-Zell-Therapie beobachteten späten Toxizitäten kann durch frühere Krebstherapien bedingt oder beeinflusst sein. Auch wenn Ansprechraten und nachhaltige Remissionen ermutigend sind, sind laufende Studien erforderlich, um die Inzidenz der Nicht-Rezidiv-Mortalität zu bewerten und festzustellen, ob Überlebende nach CAR-T-Zell-Therapie im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ein erhöhtes Mortalitätsrisiko haben (Puckrin 2024).

Verlängerte Zytopenien

Zytopenien (oder immundefektorzelloassozierte Hämatotoxizität) sind eine häufige akute toxische Nebenwirkung der CAR-T-Behandlung. Chronische Zytopenien können ≥ 3 Monate nach der Infusion anhalten, und eine persistierende Neutropenie betrifft etwa 10 % der Betroffenen. Die Inzidenz von Zytopenien Grad 3 bis 4 nach ≥ 3 Monaten beträgt etwa 15 % bei Personen mit B-Zell-Lymphom (Logue 2021). Anhaltende Neutropenie Grad ≥ 3 (bei 20 %) und Thrombozytopenie (bei 47 %) wurden bei Personen mit Multiplem Myelom 100 Tage nach Infusion von Ide-cel beobachtet (Munshi 2021). Chronische Zytopenien wurden auch nach der Behandlung mit cila-cel beobachtet (Martin 2023). Das Risiko für Zytopenien ist mit höhergradigem CRS, mehreren vorangegangenen Therapielinien, einer allogenen HSCT ≤ 1 Jahr vor der CAR-T-Zell-Infusion, einer Zytopenie in der Ausgangssituation und dem Vorliegen einer Knochenmarkmalignität assoziiert (Brudno 2022).

In der Regel klingen Zytopenien mit der Zeit und unter angemessener unterstützender Versorgung ab (Puckrin 2024).

Modul V: Langfristige und psychosoziale Auswirkungen der CAR-T-Zell-Therapie

Tabelle 1. Potenzielle längerfristige Toxizitäten nach CAR-T-Zell-Therapie	
Ereignis	Multidisziplinäres und patientenzentriertes Management
Verlängerte Zytopenie	Regelmäßige Überwachung des CBC mit Differential; G-CSF-Unterstützung und RBC sowie Bluttransfusion nach Bedarf. Checkliste zur Selbstüberwachung und Notfallkontakte bereitstellen; Belastungssteuerung sowie Pläne zur Rückkehr an den Arbeitsplatz bzw. in die Schule besprechen
Hypogammaglobulinämie	Monatliche Kontrolle der Immunglobulinspiegel; IVIG bei rezidivierenden Infektionen; IVIG erwägen bei IgG-Spiegel <200 mg/dl, insbesondere wenn der IgA-Spiegel ebenfalls erniedrigt ist; Erkennung und Behandlung von Infektionen, Behebung von Ernährungsdefiziten und Anpassung myelosuppressiver Medikation
Infektionen	Häufige und umfassende Beurteilung auf Infektionen; antimikrobielle und Pneumocystis-Prophylaxe sowie Impfungen (z. B. Aciclovir oder Valaciclovir bei HSV und VZV) für > 6-12 Monate empfohlen; schimmelpilzwirksame antimykotische Prophylaxe, antibakterielle Prophylaxe sowie Hepatitis-B-Virus-Prophylaxe für Personen mit hohem Risiko erwägen; Immunglobulinersatz bei Hypogammaglobulinämie; SARS-CoV-2-Impfung; jährliche Influenzaimpfung. Patientenaufklärung zur Selbstüberwachung und frühzeitigen Meldung zur Unterstützung eines frühen Managements; eine Liste mit „Red-Flag“-Symptomen für Infektionen bereitstellen; Infektionsschutzmaßnahmen besprechen (Menschenmengen meiden, Maske tragen)
Sekundäre Malignome	Regelmäßige, altersgerechte Krebsfrüherkennung, ergänzt durch periodische Überwachung des Blutbilds zur Erkennung therapieassoziiierter myeloischer Neoplasien; engmaschige Überwachung auf MDS und Hautkrebs; empfehlen, Sonnenschutzmittel zu verwenden und Spitzenzeiten der Sonneneinstrahlung zu meiden, sowie auf verlässliche Internetquellen (z. B. ACS) mit Informationen zum Erkennen von Veränderungen/Auffälligkeiten an Hautläsionen zu verweisen
Verzögerte Neurotoxizität	Neurologische Überwachung während des gesamten ersten Monats nach der Behandlung durchführen; auf subtile Veränderungen achten; bei Bedarf an Physio-/Ergotherapie überweisen. Anweisen, 8 Wochen lang nicht Auto zu fahren. Eine Liste kognitiver/neurologischer Veränderungen, auf die zu achten ist, bereitstellen; unterstützende Versorgung wie bei ICANS; körperliche Aktivität, ausreichenden Schlaf und kognitive Trainingsübungen fördern.
Psychosozial	Ein Screening auf psychische Störungen durchführen und Betroffenen unterstützende Maßnahmen anbieten; dabei validierte Instrumente einsetzen, um Symptomlast, Lebensqualität und patientenberichtete Ergebnisse zu erfassen. Bei Bedarf an die psychosoziale Betreuung verweisen.
Fertilität	Beratung durch eine Fachperson für Fertilitätserhalt vor dem Lymphodepletionsschema; wirksame Kontrazeption für mindestens 6–12 Monate nach der Lymphodepletion empfehlen.
Autoimmunstörungen	Durchführung von Anamnese und körperlicher Untersuchung bei jedem Folgetermin. Eine Vorlage für ein Symptomtagebuch bereitstellen; besprechen, wann ärztliche Hilfe aufgesucht werden sollte
GVHD (Patienten mit vorheriger oder nachfolgender alloHCT)	Regelmäßige Überwachung auf Anzeichen und Symptome für akute und chronische GvHD. GvHD-Aufklärung zu Haut-, Mund- und Augenpflege bereitstellen; Eskalationswege bei Schüben sowie wer/wann das Behandlungsteam zu kontaktieren ist, besprechen
ACS, American Cancer Society; alloHCT, allogeneische hämatopoetische Stammzelltransplantation; CBC, kleines Blutbild; G-CSF, Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; GvHD, Graft-versus-Host-Erkrankung; HSV, Herpes-simplex-Virus; ICANS, immundefektorzellossoziiertes Neurotoxizitätssyndrom; IVIG, intravenöses Immunglobulin; MDS, Myelodysplastisches Syndrom; QoL, Lebensqualität; RBC, Erythrozyten; VZV, Varizella-Zoster-Virus Quelle: Puckrin 2024; Jain 2019; Buitrago 2019	

Modul V: Langfristige und psychosoziale Auswirkungen der CAR-T-Zell-Therapie

Spätinfektionen

Personen, die eine CAR-T-Zell-Therapie erhalten, sind aufgrund der Auswirkungen vorangegangener Krebstherapie auf das Immunsystem, von Kortikosteroiden, protrahierter Neutropenie, B-Zell-Aplasie und verzögerter T-Zell-Rekonstitution anfällig für Infektionen. Trotz CAR-induzierter Veränderungen des Immunsystems ist die Inzidenz schwerer Infektionen > 1 Monat nach der Therapie im Vergleich zur Inzidenz im ersten Monat nach der CAR-T-Zell-Infusion relativ niedrig; die Inzidenz schwerer Infektionen nimmt im Zeitverlauf ab (Cappell 2023).

Laut einer Metaanalyse entfielen über die Hälfte aller Nichtrezidiv-Todesfälle auf infektiöse Komplikationen (50,9 %). Der ursächliche Erreger wurde jedoch bei den meisten tödlichen Fällen nicht spezifiziert (Cordas dos Santos 2024). Zudem überwogen Infektionen als Todesursache im Realwelt-Setting stärker als in klinischen Studien, und Infektionen waren unabhängig von der Grunderkrankung oder dem verabreichten CAR-T-Zell-Produkt die Hauptursache von Nichtrezidiv-Todesfällen (Cordas dos Santos 2024).

Zweitmalignome

Theoretisch könnten sekundäre Malignome, etwa myeloische und T-Zell-Malignome, durch unerwünschte Genintegrationsereignisse (insertionelle Mutagenese) entstehen (Cappell 2023). Daten aus Nachbeobachtungsstudien mit großen Kohorten zeigen eine Inzidenz sekundärer Malignome nach Infusion von CAR-T-Zellen zwischen 4 % und 16 % (Cappell 2023), allerdings liefern diese niedrigen Zahlen keinen schlüssigen Nachweis für das Risiko sekundärer Malignome nach CAR-T-Zell-Therapie (Elsallab 2024). Einer Metaanalyse zufolge sind sekundäre Malignome (am häufigsten das myelodysplastische Syndrom oder die akute myeloische Leukämie) nach Infektionen die zweithäufigste spezifisch angegebene Ursache für nicht rückfallbedingte Todesfälle nach CAR-T-Behandlung; die Autorenschaft räumt zudem ein, dass es schwierig ist zu klären, ob die vorherige Therapiebelastung oder die CAR-T-Zell-Therapie zur Ätiologie eines sekundären Malignoms beigetragen hat (Cordas dos Santos 2024).

Obwohl das Auftreten von Malignomen bereits wenige Wochen nach der Infusion beobachtet wurde, liegen die oben genannten Inzidenzen nicht höher als bei Patienten, die zuvor stark mit Chemotherapie vorbehandelt wurden. Allerdings war das Risiko so groß, dass FDA und EMA vorschrieben, dass CAR-T-Zell-Produkte eine schriftliche Black-Box-Warnung vor einem damit verbundenen Risiko sekundärer hämatologischer

Malignome im Zusammenhang mit CAR-T-Produkten enthalten. [Die FDA hat die Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS) für CAR-T-Zell-Therapien abgeschafft. Die Produkte unterliegen weiterhin der Sicherheitsüberwachung über Meldepflichten für unerwünschte Ereignisse, die auch die Meldung von Zweitprimärmalignomen umfassen. Siehe: [FDA schafft die Risk Evaluation and Mitigation Strategies \(REMS\) für autologe Immuntherapien mit chimärem Antigen-Rezeptor \(CAR\)-T-Zellen ab | FDA.](#)]

Da CAR-T-Zell-Therapien auf nichtmaligne Erkrankungen ausgeweitet werden, wird es zunehmend wichtig, die Inzidenz sekundärer Malignome zu erfassen und zu überwachen, um wertvolle Erkenntnisse für die Versorgung und die zukünftige Weiterentwicklung zu gewinnen (Elsallab 2024).

Verzögert einsetzende Neurotoxizität

Bei etwa 10 % der Betroffenen kommt es zu einer verzögert einsetzenden ICANS; Verwirrtheit und Krampfanfälle können noch bis zu 3–4 Wochen nach der Infusion auftreten (Neelapu 2018), und eine späte Neurotoxizität kann sich erst 6–9 Monate nach der Behandlung manifestieren (Bader 2021). Zu den Symptomen zählen Stimmungsstörungen, kognitive Verschlechterung bzw. Beeinträchtigung, Schlaganfall und Neuropathie. Als Risikofaktoren kommen möglicherweise eine schwere ICANS oder erhöhte Ausgangswerte von Abgeschlagenheit, Angst und Depression in Betracht.

Form und Ausprägung der spät einsetzenden Neurotoxizität unterscheiden sich je nach verabreichtem Produkt. Die BCMA-gerichtete CAR-T-Zell-Therapie ist beispielsweise mit spät einsetzenden, parkinsonismusähnlichen Symptomen assoziiert (Karschnia 2025), die möglicherweise nicht reversibel sind (Gust 2023). Im Vergleich dazu könnten akut einsetzende Neurotoxizitäten vollständig reversibel sein, während spät einsetzende Toxizitäten mit weniger günstigen Ergebnissen einhergehen könnten (Karschnia 2025). Daher sind eine engmaschige Überwachung und weitere Forschung entscheidend, um späte neurologische Komplikationen besser zu identifizieren, zu behandeln und möglichst zu verhindern und so die Langzeitergebnisse für Personen, die CAR-T erhalten, zu verbessern.

Bemerkenswert ist, dass nicht nur unter CAR-T, sondern auch eine Fludarabin-assoziierte, spät einsetzende Neurotoxizität auftreten kann. Zu den Symptomen zählen rasch progrediente Sehstörungen mit Progression bis hin zu Quadriparese, Demenz, peripherer Neuropathie, Blindheit, Koma und Tod. Hinweise auf

Modul V: Langfristige und psychosoziale Auswirkungen der CAR-T-Zell-Therapie

eine akute toxische Leukoenzephalopathie sind in der MRT des Gehirns erkennbar (Graham 2025).

Psychosoziale Auswirkungen

Zahlreiche Studien belegen eine erhebliche psychische Belastung bei Personen, die CAR-T-Zellen erhalten haben, einschließlich häufig auftretender Symptome wie Angst, Depression und posttraumatischer Belastungsstörung (Puckrin 2024). In den ersten zwei Wochen nach der Infusion kann es zwar zu einem vorübergehenden Rückgang der Lebensqualität (QoL) kommen, eine erfolgreiche CAR-T-Behandlung kann jedoch rasch zu einer spürbaren und anhaltenden Verbesserung der Lebensqualität führen [siehe folgenden Abschnitt].

Fertilität

Über potenzielle Auswirkungen auf die Fertilität bei Frauen und Männern ist wenig bekannt; die Folgen einer Übertragung von CAR-T-Zellen durch plazentaren Transfer oder beim Stillen sind unbekannt. Es sind weitere Studien zu reproduktiven Aspekten der CAR-T-Zell-Therapie und zu den Auswirkungen auf einen sich entwickelnden Fötus erforderlich. Diese Forschung wird entscheidend sein für die Beratung von Patienten zu Möglichkeiten der Fertilitätserschaltung und für die Erarbeitung von Empfehlungen zu Schwangerschaft und Stillen nach CAR-T-Zell-Therapie.

Organfunktionsstörung

Im Allgemeinen sind spät auftretende Organtoxizitäten nach CAR-T-Zell-Therapie selten. Ein schweres CRS kann jedoch schwere akute kardiopulmonale Komplikationen verursachen, die wiederum bei Patienten mit vorbestehenden Risikofaktoren zu einer persistierenden kardialen Dysfunktion führen können. Die kumulativen Effekte einer vorangegangenen Chemotherapie, Bestrahlung, Stammzelltransplantation und Behandlung mit Kortikosteroiden können Patienten dem Risiko einer verzögert auftretenden Organfunktionsstörung aussetzen.

Psychosoziale Auswirkungen der CAR-T-Zell-Therapie

Einleitung

Da die Indikationen für den Einsatz der CAR-T-Zell-Therapie Erkrankungen umfassen, die unter Standardtherapie refraktär sind oder rezidiert haben, haben Betroffene und ihre Angehörigen bereits seit einiger Zeit Erfahrungen im Umgang mit der Krebserkrankung, ihrer Behandlung und den Nebenwirkungen gesammelt. Nur wenige Studien haben

die psychischen Auswirkungen der CAR-T-Zell-Therapie untersucht oder Beurteilungen der Lebensqualität eingeschlossen. Vor der CAR-T-Zell-Therapie berichteten Betroffene laut einer Meta-Synthese (Xie 2024) über ein Spektrum an Gefühlen und Belastungen, darunter Aufregung, Nervosität, Angst sowie emotionale, körperliche, zwischenmenschliche und spirituelle Belastungen. Eine weitere Studie berichtete in Woche 4 nach CAR-T-Zell-Therapie bei stationär behandelten Betroffenen mit hämatologischen Malignomen eine Prävalenz von 13,8 % für Angstsymptome und 40 % für depressive Symptome (Dai 2021). Ebenso berichtete mindestens die Hälfte der Befragten im Median 3 Jahre nach CAR-T-Zell-Therapie über Ängste, depressive Symptome oder kognitive Beeinträchtigungen (Ruark 2020).

Aufgrund des Risikos für CRS und ICANS wurden CAR-T-Zell-Therapien früher im stationären Setting verabreicht. Inzwischen zeichnet sich eine Verlagerung hin zur Anwendung dieser Produkte im ambulanten Setting ab, sofern dies aus Sicht der Betroffenen als sicher eingestuft wird. Dies ist möglich, wenn mehrere Faktoren berücksichtigt werden, darunter die Wirksamkeit und das Sicherheitsprofil des Produkts, personen- und krankheitsbezogene Merkmale, die Infrastruktur der Einrichtung, logistische Aspekte, wirtschaftliche Implikationen und regulatorische Rahmenbedingungen (Perez 2024). Getrieben wird dieser Wechsel des Behandlungssettings durch die Notwendigkeit, Gesundheitskosten zu senken, den Ressourceneinsatz zu optimieren und die Zufriedenheit sowie den Komfort für Betroffene zu erhöhen (Oluwole 2024). Es wird sicherlich noch einige Zeit dauern, bis die ambulante CAR-T-Zell-Therapie breit verfügbar ist und die Mehrheit der Betroffenen für eine ambulante Behandlung infrage kommt. Dennoch könnten viele der Hürden und Belastungen, denen Betroffene, Angehörige und Pflegepersonen begegnen, wenn die Behandlung stationär erfolgt, etwa die Trennung vom Zuhause und von Unterstützungsnetzwerken, überwunden oder zumindest gemindert werden, wenn die ambulante Behandlung zur Standardversorgung würde.

Psychosoziale Belastung

Der Begriff Belastung wurde vorgeschlagen, um die emotionalen Belastungen von Krebserkrankten zu beschreiben (Holland 2007). Belastung zeigt sich entlang eines Spektrums, das von Anpassungsstörungen bis hin zu diagnostizierbaren psychiatrischen Erkrankungen reicht. Eine einfache Möglichkeit, Belastung zu erfassen, ist die vom National Comprehensive Cancer Network (NCCN) empfohlene Einzelfrage, die es Betroffenen ermöglicht,

Modul V: Langfristige und psychosoziale Auswirkungen der CAR-T-Zell-Therapie

das Ausmaß ihrer Belastung auf einer Skala von 0 bis 10 anzugeben („Auf einer Skala von 0 bis 10: Wie würden Sie das Ausmaß Ihrer Belastung einschätzen?“). Ein selbst angegebener Punktwert von 4 oder höher ist ein Hinweis darauf, dass Fachkräfte des Gesundheitswesens zusätzliche Fragen stellen sollten, um die Ursache der Belastung zu klären, und Betroffene je nach Bedarf an psychosoziale oder unterstützende Versorgungsangebote überweisen sollten (Holland 2007).

Betroffene und ihre Pflegepersonen verschweigen häufig Missverständnisse hinsichtlich ihrer Prognose oder zögern, Fragen zu stellen, was ihre Fähigkeit beeinträchtigt, informierte Entscheidungen über ihre Versorgung zu treffen (Odejide 2020). Die aktualisierten EBMT-Leitlinien (Graham 2025) empfehlen, allen Patienten mit geplanter CAR-T-Zell-Behandlung eine routinemäßige psychologische Beurteilung oder Beratung vor Behandlungsbeginn anzubieten, die darauf ausgerichtet ist, Gedanken und Gefühle zur Behandlung zu besprechen und den Bedarf an fortlaufender Unterstützung festzustellen. Die EBMT-Empfehlungen betonen den Einsatz eines validierten Instruments für patientenberichtete Ergebnisse, um regelmäßig Informationen zu erheben und den Zustand der Patienten zu überwachen. Langfristig sollten Patienten und Angehörige ermutigt werden, an Selbsthilfegruppen (Graham 2025) teilzunehmen, die emotionale und moralische Unterstützung bieten sowie die Möglichkeit, Erfahrungen zu teilen und ein Gemeinschaftsgefühl zu fördern.

Die Einleitung von Besprechungen über Versorgungsoptionen, die auch Präferenzen für die Versorgung am Lebensende einschließen können, sollte idealerweise im Kontext prognostischer Informationen erfolgen, um informierte Entscheidungsfindung zu fördern (Gilligan 2017). Betroffene und ihre Pflegepersonen, die ihre Behandlungsziele kommunizieren, erhalten mit höherer Wahrscheinlichkeit eine Versorgung, die ihren Präferenzen entspricht. Zudem wird die Förderung einer patientenzentrierten Versorgung, die individuelle Präferenzen am Lebensende achtet, durch rechtzeitige Besprechungen zu Behandlungszielen erreicht, die früh im Versorgungsverlauf stattfinden (Odejide 2020).

Überleben nach Krebs

Als Überleben nach Krebs gilt der Zeitraum ab der Krebsdiagnose, der sich über die gesamte Lebensspanne erstreckt, mit einem Schwerpunkt auf der Gesundheit einer Person nach der Therapie, einschließlich des körperlichen, emotionalen und

Kasten 1: Gesundheitsfördernde Interventionen zur Unterstützung des Überlebens

- Gewichtsmanagement
- Regelmäßige körperliche Aktivität und/oder körperliche Betätigung
- Eine gesunde Ernährung
- Rauchentwöhnung
- Reduzierter Alkoholkonsum
- Suchen Sie soziale und emotionale Unterstützung im Familien- und Freundeskreis und bleiben Sie offen dafür, diese anzunehmen.

finanziellen Wohlbefindens. Daher sollte die Versorgung von Überlebenden als integraler Bestandteil in das Kontinuum der Krebsversorgung aufgenommen werden. Da Krebs selten allein durchlebt wird, schließen Rahmenkonzepte für das Überleben nach Krebs Angehörige, Freunde und Pflegepersonen ausdrücklich als Teil der Versorgung ein.

Zu den psychischen Folgen nach einer überstandenen Krebserkrankung zählen Depression und Angst, Posttraumatische Belastungsstörung (PTBS), Angst vor einem Rückfall und die Rückkehr in den Beruf, Sorgen über finanzielle Belastungen (Shapiro 2018), Frustration sowie Schwierigkeiten bei der Zukunftsplanung. Trotz der Häufigkeit dieser psychosozialen Probleme bleiben sie oft unerkannt und unbehandelt, obwohl Management-Interventionen wie Achtsamkeitspraxis und Stressreduktions-Therapie, die Steigerung der körperlichen Aktivität sowie Patientenaufklärung relativ leicht umzusetzen sind (Shapiro 2018).

Ältere Patienten sind in Realwelt-Studien häufig vertreten, und die Zahl älterer Patienten, die eine Krebserkrankung überleben, nimmt weiter zu. Diese besondere Personengruppe stellt die Gesundheitssysteme vor Herausforderungen, und nach ihren Zielen gefragt, können ältere Menschen angeben, dass sie Selbstständigkeit und den Erhalt kognitiver Fähigkeiten höher gewichten als eine Verlängerung der Lebenszeit. Der Einsatz validierter geriatrischer Beurteilungsinstrumente, die speziell dem Screening und der Identifikation von Problemen bei älteren Menschen dienen – etwa kognitive Defizite (z. B. der Modifizierte Mini-Mental-Status-Test) und/oder Gebrechlichkeit (z. B. die Klinische Frailty-Skala) – kann hilfreich sein, um Spätfolgen der Behandlung zu erkennen und altersgerechte Interventionen für diese Gruppe zu entwickeln.

Gesundheitsförderung ist eine Grundlage für bessere Gesundheit und Wohlbefinden, und dies gilt besonders für Krebsüberlebende. Auf Gesundheitsförderung abzielende Interventionen können helfen, die von

Modul V: Langfristige und psychosoziale Auswirkungen der CAR-T-Zell-Therapie

Krebsüberlebenden erfahrenen physiologischen und psychischen Probleme zu überwinden (Lopez 2021). Zum Beispiel verbessert körperliche Betätigung die körperliche und psychische Funktionsfähigkeit von Brustkrebsüberlebenden (Courneya 2002), Qigong erwies sich als wirksame pflegerische Intervention zur Verringerung von Abgeschlagenheit (Hong 2003), und Achtsamkeitstraining half Krebsüberlebenden nachweislich, besser mit Stress und Emotionen umzugehen und sich entspannter zu fühlen (Goei 2019). Bei ganzheitlicher Gesundheitsförderung wurde die Verfügbarkeit und Nutzung eines sozialen Netzwerks, das Quellen emotionaler Unterstützung umfasst, als wichtiger Faktor identifiziert, der direkt mit einer besseren gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL) bei erwachsenen Krebsüberlebenden zusammenhängt (Gudina 2021).

Studien zur Lebensqualität

Trotz therapeutischer Fortschritte kommt es bei einem erheblichen Teil der Betroffenen mit aggressiven hämatologischen B-Zell-Malignomen zu Rückfällen oder zu einer gegenüber der Behandlung refraktären Erkrankung. Viele dieser Betroffenen erleben eine ausgeprägte körperliche und psychische Symptomlast sowie eine beeinträchtigte Lebensqualität. Nach zwei oder mehr vorangegangenen Behandlungen mit anschließendem Rückfall ist die Angst vor einem erneuten Rückfall nachvollziehbar. Während Betroffene (und Pflegepersonen) selbstverständlich auf Heilung hoffen, bietet CAR-T realistisch und aus medizinischer Sicht derzeit in den meisten Fällen eine Krankheitskontrolle für eine unbestimmte Zeit.

Im Folgenden werden zentrale Punkte aus Studien zur Lebensqualität/HRQoL bei Betroffenen dargestellt, die eine CAR-T-Zell-Therapie erhalten haben. Obwohl Daten aus klinischen Studien vorliegen, werden Daten aus Settings der realen Welt benötigt, um eine informierte gemeinsame Entscheidungsfindung zu unterstützen.

- Die von Betroffenen unter CAR-T-Therapie erlebte Symptomlast ist während der Hospitalisierung (Woche 4 nach der Infusion) ausgeprägt und steht in engem Zusammenhang mit einer verminderten Lebensqualität. Die Prävalenz selbstberichteter Abgeschlagenheit lag in der Studiengruppe bei 89,7 %, 79,4 % berichteten über Schlafstörungen und 66 % über eine Appetitminderung. Das Autorenteam empfiehlt, die Interventionen zum Symptom-Management nach der Infusion zu verstärken (Dai 2025).
- Ähnlich verschlechterten sich Lebensqualität, Depression, Angst und körperliche Symptome eine Woche nach der Infusion, gefolgt von Verbesserungen der Lebensqualität, der psychischen Belastung und der körperlichen Symptome bis sechs Monate nach der CAR-T-Zell-Infusion (Johnson 2023).
- Die Lebensqualität verbesserte sich oder blieb im ersten Jahr nach CAR-T stabil. Eine aktive Erkrankung und eine höhere Zahl vorheriger Therapielinien waren jedoch mit einer Verschlechterung der Lebensqualität assoziiert. Die Gesamtoxitätslast nahm bis Tag 180 ab und nahm anschließend an Tag 360 wieder zu (Hoogland 2024).
- Die Verbesserung der HRQoL war nach 3, 6 und 12 Monaten klinisch relevant. Die Verbesserung der globalen HRQoL, der Abgeschlagenheit und der Angst war klinisch relevant, wenngleich 20–40 % der Patienten im Verlauf eine persistierende Abgeschlagenheit, psychische Belastung und kognitive Beschwerden aufwiesen (Perthus 2024), was den Bedarf an Unterstützung über die frühe Phase nach der Behandlung hinaus unterstreicht.
- Patientenberichtete Ergebnisse zeigten, dass die mediane Zeit bis zu einer anhaltenden Verschlechterung der Symptome bei mit Ciltacel behandelten Patienten im Vergleich zur Standardbehandlung signifikant länger war; obwohl die Gesundheits-Punktwerte innerhalb der ersten 6 Monate nach der Behandlung abnahmen, berichtete 12 Monate nach der Behandlung ein höherer Anteil der mit Ciltacel behandelten Patienten eine klinisch relevante Abnahme ihrer gesamten Symptomlast und eine klinisch relevante Zunahme ihres globalen Gesundheits-Punktwerts (Mina 2025).
- Selbstberichtete Ergebnisse etwa 18 Monate nach der Behandlung zeigten im Vergleich zur Gruppe mit Standard-Behandlungsschema signifikante und klinisch bedeutsame Verbesserungen bei Abgeschlagenheit, Schmerzen und körperlicher Funktionsfähigkeit. Ideo-cell verbesserte sowohl die Qualität als auch die Dauer des Überlebens bei stark vorbehandeltem, rezidiertem/refraktärem Multiplem Myelom. Nach CAR-T-Zell-Therapie kam es zu einer Verbesserung der Lebensqualität, wohingegen sie sich unter Standardbehandlung stabilisierte (Delforge 2024).

Modul V: Langfristige und psychosoziale Auswirkungen der CAR-T-Zell-Therapie

Kasten 2. Interventionen zur Unterstützung von Patienten/Pflegepersonen im Umgang mit finanziellen Aspekten der Behandlung

- Offene Gespräche mit Patienten und Pflegepersonen über realistische und gesamte Behandlungskosten sollten zu Behandlungsbeginn stattfinden.
- Patienten sollten auf finanzielle Unterstützungsangebote hingewiesen und zu deren Inanspruchnahme ermutigt werden.
- Führen Sie bei Patienten und Pflegepersonen eine fortlaufende Beurteilung hinsichtlich psychosozialer Folgen der finanziellen Belastung der Behandlung, einschließlich der Angst vor einem Rückfall, durch und überweisen Sie bei Bedarf an eine entsprechende psychosoziale Betreuung.

Übernommen von: Buitrago, 2019

Die Bedürfnisse von Pflegepersonen berücksichtigen

In den meisten Einrichtungen müssen Personen, die CAR-T-Zellen erhalten, während der Erholungsphase eine Pflegeperson anwesend haben. Während sie einer Person, die Krebs überlebt hat, körperliche und emotionale Unterstützung leisten, erleben Pflegepersonen selbst häufig gesundheitliche Beeinträchtigungen und emotionale Belastung, etwa infolge der rezidierten/refraktären Erkrankung der erkrankten Person und der Unsicherheit bezüglich der Ergebnisse der CAR-T-Zell-Therapie (Barata 2021).

Die Bedürfnisse der Pflegeperson ändern sich mit den sich wandelnden Bedürfnissen der betreuten Person. Dennoch sind einige Probleme vorhersehbar, etwa Abgeschlagenheit, Schlaflosigkeit, Appetit- und Gewichtsverlust, Angstzustände sowie Einkommenseinbußen (Girgis 2013), und Pflegepersonen erleben häufig eine ausgeprägte Burnout-Symptomatik und emotionale Erschöpfung. Pflegepersonen nehmen trotz hoher Belastung Angebote der psychischen Gesundheitsversorgung seltener in Anspruch als erkrankte Personen. In der ersten veröffentlichten Studie zu Pflegepersonen von CAR-T-Behandelten war beispielsweise ein schlechterer Gesundheitszustand der erkrankten Person im Zeitverlauf mit stärkerer depressiver Symptomatik und höherer Belastung der Pflegeperson verbunden (Barata 2021). Ähnlich zeigte eine neuere Studie, dass Pflegepersonen von Beeinträchtigungen der Lebensqualität berichteten, die im Zeitverlauf unverändert blieben, etwa klinisch relevante Depressions- und Angstsymptome (Barata 2024). Allerdings hatten Pflegepersonen, die emotional besser mit der Prognose umgingen, weniger Angstsymptome, und jene, die sich an die Situation anpassen konnten, zeigten eine geringere

psychische Belastung. Insgesamt scheint die Betreuung eines Patienten, der eine CAR-T-Therapie erhält, die Lebensqualität von Pflegepersonen stark zu beeinträchtigen, und Pflegepersonen sollten proaktiv unterstützt werden.

Frühidentifizierung und Vermittlung an geeignete Unterstützungsangebote, etwa an den Sozialdienst oder die Psychologie, werden für Pflegepersonen empfohlen. Interventionen, die auf emotionale Unterstützungsstrategien abzielen, können die psychische Belastung von Pflegepersonen reduzieren (Treanor 2020); insbesondere Interventionen, die den emotionalen Umgang mit der Prognose fördern, können hilfreich sein (Barata 2024). Studienergebnisse unterstreichen die Notwendigkeit, das Wohlbefinden von Pflegepersonen, möglichst bereits vor der CAR-T-Zell-Therapie, in den Blick zu nehmen und mögliche längerfristige Effekte der CAR-T-Zell-Therapie auf Pflegepersonen nachzuverfolgen.

Finanzielle Aspekte der CAR-T-Zell-Therapie

Eine Besprechung des Überlebens nach einer CAR-T-Zell-Therapie wäre ohne die Erwähnung der Auswirkungen der Behandlungskosten auf den Patienten und die Familie nicht vollständig. Die Kosten sind hoch [siehe Modul 2] und finanzielle Sorgen können zu psychischen Folgen beitragen, die die mit der Behandlung verbundenen Ängste und Stressoren zusätzlich verstärken können (Buitrago 2019). Obwohl die unmittelbaren Behandlungskosten hoch sind, kann die Summe der Nebenkosten – etwa für Transport und Unterkunft, wenn die Behandlung nicht vor Ort erfolgt – unerschwinglich sein. Zu den Folgen der finanziellen Belastung durch Krebs gehören:

- Nichteinhaltung der Medikation
- Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, der psychischen Gesundheit sowie der Zufriedenheit mit sozialen Aktivitäten und Beziehungen
- Aufzehrung der Ersparnisse, Insolvenzanmeldung, die mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko verbunden ist (NCI, 2018).

Modul V: Langfristige und psychosoziale Auswirkungen der CAR-T-Zell-Therapie

Betroffene und ihre Familien sollten ermutigt werden, finanzielle Beratung in Anspruch zu nehmen, und Zugang zu Ressourcen erhalten, die Unterstützung bieten können (Kasten 2). Die Kostenübernahme der Behandlung und der damit verbundenen Ausgaben variiert stark zwischen Ländern und einzelnen Versicherern und sollte vor Einleitung der Behandlung geprüft werden.

Die Zukunft der CAR-T-Zell-Therapie hängt nicht nur von wissenschaftlichen Durchbrüchen ab, sondern auch von der Neuorganisation von Lieferketten und Logistik sowie einer Ausweitung der Herstellung von CAR-T-Produkten; all dies kann die Behandlungskosten positiv beeinflussen. Einer aktuellen Branchenanalyse zufolge bewegt sich die Industrie in Richtung eines Kostenniveaus von 30.000 US-Dollar pro CAR-T-Dosis (KPMG 2025), im Gegensatz zu den derzeit durchschnittlichen Behandlungskosten der ambulanten Behandlung von 414.393 US-Dollar. Die Empfehlungen zur Senkung der Kosten pro Dosis umfassen

- Optimierung von Behandlungszentren und Logistikkapazitäten: Kapazitäten regelmäßig prüfen und an die wachsende Nachfrage anpassen; gegebenenfalls Aufbau einer Point-of-Care- und/oder Vor-Ort-Herstellung von CAR-T-Zellen
- Operative Exzellenz erreichen: Betriebsabläufe optimieren und Flexibilität schaffen, um sich an zukünftige Technologien anpassen zu können
- Wirtschaftliche Tragfähigkeit sicherstellen: Kosten ausbalancieren und zugleich Qualität und Innovation bewahren (KPMG 2025).

Forschungsergebnisse deuten darauf hin, dass CAR-T-Therapien insgesamt eher wirksamer sind als Vergleichstherapien. Es wird mehr Nachweis benötigt, insbesondere aus Kosten-Effektivitätsstudien, um den Wert von CAR-T in unterschiedlichen Patientenpopulationen besser zu verstehen.

Modul V: Langfristige und psychosoziale Auswirkungen der CAR-T-Zell-Therapie

Literaturverzeichnis

- Bader T, Johnson BD, Hamadani M. Delayed neurotoxicity after axicabtrogene ciloleucel therapy in relapsed refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Bone Marrow Transplantation* 2021; 56:683-685
- Barata A, Dhawale T, Newcomb RA, et al. Quality of life and prognostic awareness in caregivers of patients receiving chimeric antigen receptor T cell therapy. *Transplantation and Cellular Therapy* 2024; 30:P452. E1-452.E11
- 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. AUSGABEDATUM: 10.1002/pon.5674
- Brudno JN, et al. Acute and delayed cytopenias following CAR T-cell therapy: an investigation of risk factors and mechanisms. *Leukemia, Lymphoma* 2022; 63:1849-1860
- 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, Kochenderfer JN. Long-term outcomes following CAR T cell therapy: what we know so far. *Nature Reviews Clinical Oncology* 2023; 20:359-371
- Cordas dos Santos DM, Tix T, Shouval R, et al. A systematic review and meta-analysis of nonrelapse mortality after CAR T cell therapy. *Nature Medicine* 2024; doi.org/10.1038/s41591-024-03084-6
- Courneya KS, Friedenreich CM, Sela RA, Quinney HA, Rhodes RE. Correlates of adherence and contamination in a randomized controlled trial of exercise in cancer survivors: an application of the theory of planned behavior and the five factor model of personality. *Ann Behav Med.* 2002;24(4):257-68.
- Dai H, Xu S, Wang Z, et al. Quality of life and symptom burden among hematologic malignancy patients undergoing CAR-T therapy: a cross sectional study. *Scientific Reports* 2025; 15:17763. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-02720-6>
- 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
- Delforge M, Patel K, Eliason L, et al. Health-related quality of life in patients with triple-class exposed relapsed and refractory multiple myeloma treated with idecabtagene vicleucel or standard regimens: patient-reported outcomes from the phase 3, randomized, open-label KarMMa-3 clinical trial. *Lancet Haematology* 2024; 11:e216-227
- Elsallab M, Ellithi M, Lunning MA, et al. Second primary malignancies after commercial CAR T-cell therapy: analysis of the FDA Adverse Events Reporting System. *Blood* 2024; 20:2099-2105
- 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
- Goei L-P. Preventing psychological symptoms and enhancing psychological well-being among adult cancer survivors through the mindfulness-based psychoeducation programme: a feasibility study. Unpublished Honours thesis. Alice Lee Centre for Nursing Studies, Young Loo Lin School of Medicine, National University of Singapore, Singapore; 2019
- Graham CE, Velasco R, Tomas AA, et al. Non-ICANS neurological complications after CAR T-cell therapies : recommendations from the EBMT Practice Harmonisation and Guidelines Committee. *Lancet Oncology* 2025; 26:e203-213
- Gudina AT, Cheruvu VK, Gilmore NJ, et al. Health related quality of life in adult cancer survivors: importance of social and emotional support. *Cancer Epidemiology* 2021; 29:74:101996
- Gust J. BCMA-CAR T-cell treatment-associated parkinsonism. *Blood* 2023; 142:1181-1183
- 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
- Hong EY. The effect of Yudongkong exercise in fatigue, difficulty of daily activities and symptoms of side effect in advanced gastric cancer patients receiving chemotherapy. PhD dissertation. Seoul, Korea: Yonsei University; 2003
- Hoogland AI, Barata A, Li X, et al. Prospective assessment of quality of life and patient-reported toxicities over the first year after chimeric antigen receptor T-cell therapy. *Transplantation and Cellular Therapy* 2024; 30:1219.e1-1219e11
- Karschnia P, Dietrich J. Neurological complications of CAR T cell therapy for cancers. *Nature Reviews Neurology* 2025; 21:422-431
- Jain T, Bar M, Kansagra AJ, et al. Use of chimeric antigen

Modul V: Langfristige und psychosoziale Auswirkungen der CAR-T-Zell-Therapie

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

Johnson PC, Dhawale T, Newcomb RA, et al. Longitudinal patient-reported outcomes in patients receiving chimeric antigen receptor T-cell therapy. *Blood Advances* 2023; 7:3541-3550

KPMG. The USD 30K CAR T therapy: a future within reach? 2025. Abrufbar auf: The USD 30k CAR-T therapy: a future within reach?. Zugriff im Juli 2025

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

Lopez V, Klainin-Yobas P. Health Promotion Among Cancer Patients: Innovative Interventions. 2021 Mar 12. In: Haugan G, Eriksson M, editors. *Health Promotion in Health Care – Vital Theories and Research* [Internet]. Cham (CH): Springer; 2021. Chapter 17. Abrufbar auf: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK585662/> doi: 10.1007/978-3-030-63135-2_17

Martin T, et al. Ciltacabtagene autoleucel, an anti-B-cell maturation antigen chimeric antigen receptor T-cell therapy, for relapsed/refractory multiple myeloma: CARTITUDE-1 2-year follow-up. *Journal of Clinical Oncology* 2023; 41:1265-1274

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

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

Mina R, Mylin AK, Yokioyama H, et al. Patient-reported outcomes following ciltacabtagene autoleucel or standard of care in patients with lenalidomide-refractory multiple myeloma (CARTITUDE-4): results from a randomized, open-label, phase 3 trial. *Lancet Haematology* 2025; 12:e45-e56

Munshi NC, et al. Idecabtagene vicleucel in relapsed and refractory multiple myeloma. *New Engl Journal of Medicine* 2021; 384:705-716

Neelapu SS, Tummala S, Kebriaei P, et al. Chimeric antigen receptor T=cell therapy – assessment and management of toxicities. *Nature Reviews Clinical Oncology* 2018; 15:47-62

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

Oluwole OO, Dholaria B, Knight TE, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy in the outpatient setting: an expert panel opinion from the American Society for Transplantation and Cellular Therapy. *Transplantation and cellular Therapy* 2024; 30:131-142

Perez A, Sagheer TA, Nahas GR, Linhares YPL. Outpatient administration of CAR T-cell therapy: a focused review with recommendations for implementation in community based centers. *Frontiers in Immunology* 2024; 15:1412002

Perthus A, Colin F, Charton E, et al. Remission after CAR T-cell therapy: Do lymphoma patients recover a normal life? *Hemasphere* 2024; 8:e72

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

Treanor J. Psychosocial support interventions for cancer caregivers: reducing caregiver burden. *Current Opinion in Supportive Palliative Care* 2020; 14:247-262

Xie C, Duan H, Liu H, et al. Promoting patient-centered care in CAR T therapy for hematologic malignancy: a qualitative meta-synthesis. *Supportive Care in Cancer* 2024; 32:591

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

Kurzinfo:

- Die CAR-T-Zell-Therapie stellt einen vorteilhaften Wandel in der Behandlung von refraktär-rezidivierender B-Zell-ALL bei Kindern und jungen Erwachsenen dar, wird jedoch mit einzigartigen, möglicherweise schweren Toxizitäten assoziiert
- Die Leukapherese von T-Zellen kann bei Kindern aufgrund ihrer Physiologie und der höheren Anfälligkeit für Hypothermie oder Hypokalzämie während des Vorgangs eine größere Herausforderung darstellen.
- Die frühzeitige Erkennung des Zytokin-Freisetzungssyndroms (CRS) kann bei pädiatrischen Patienten schwierig sein, ist jedoch wesentlich, um das Risiko von lebensbedrohlichen Folgen zu senken
- 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. Diese Verbesserungen der QoL dauerten während der gesamten 36-monatigen Nachbeobachtung an

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

- I. Einleitung
- II. Indikationen
 - A. Studienergebnisse
- III. Eignungskriterien für Patienten
 - 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 Patienten, Eltern und Pflegepersonen
 - D. Management von Infusionsreaktionen
- VI. Erkennung und Management von Behandlungstoxizitäten
- VII. Psychosoziale Folgen der CAR-T-Zell-Behandlung und Lebensqualität
- VIII. Längerfristige Komplikationen
 - A. Spätfolgen der Krebsbehandlung bei pädiatrischen Patienten
- IX. Finanzielle Aspekte der Behandlung
- X. Zukunftsperspektiven

Literaturverzeichnis

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 und die längerfristige Pflege.

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

Einleitung

Die akute lymphatische Leukämie (ALL) ist die häufigste Krebserkrankung bei Kindern und auf sie entfallen 75 % bis 80 % aller Fälle von akuter Leukämie bei Kindern (Chessells 2003). Die B-Zell-Vorläufer ALL (B-ALL) ist die häufigste Form der ALL, die mehr als 20 Unterarten unterschiedlicher Prävalenz je nach Alter umfasst. In den letzten Jahrzehnten wurde das Überleben bei pädiatrischer ALL signifikant verbessert, insbesondere dank des besseren Verständnisses der molekularen Genetik und Pathogenese der Krankheit, der Anwendung einer risikoangepassten Therapie sowie neuer zielgerichteter Wirkstoffe und der allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSCT) (NCIa 2021).

Bei ungefähr 2 % bis 3 % der Patienten ist die Krankheit refraktär, d. h. sie spricht nicht auf die Chemotherapie an, während es bei 15 % bis 20 % der Fälle zu einem Rückfall (Rezidiv) kommt. Die Stelle des Rezidivs und der Zeitraum von der Diagnose bis zum Rezidiv sind zwei wichtige Risikofaktoren, welche die Prognose und den weiteren Behandlungsansatz bestimmen (NCIa 2021). Bei B-ALL beeinflussen Mutationen in den Genen das Rezidiv, da diese Mutationen mit einer Resistenz gegenüber der Chemotherapie verbunden sind (Meyer 2013). Refraktäre/rezidivierende ALL innerhalb dieser Population ist schwer zu behandeln, wobei die Prognose historisch schlecht war. Dies gilt insbesondere für Patienten mit einer Philadelphia (Ph)-negativen Krankheit (NCIa 2021). Unter Verwendung des herkömmlichen Behandlungsansatzes wurde die Intensität der Chemotherapie bis zur Toleranzgrenze erhöht. Weitere Verbesserungen bei den Behandlungsergebnissen und die Verminderung von Nebenwirkungen bedürfen nun jedoch neuer Therapieansätze (Inaba 2020).

CAR-T-Zellen werden durch die genetische Modifizierung der eigenen T-Zellen des Patienten mithilfe von Leukapherese gewonnen. Die isolierten Zellen werden durch Virustransduktion oder einen nicht-viralen Gentransfer aktiviert und genetisch modifiziert (**Abbildung 1**). Nach der Modifizierung oder dem Re-Engineering exprimieren die CAR-T-Zellen einen modifizierten chimären Zelloberflächen-Rezeptor (CAR), der aus einer extrazellulären Domäne zur Antigenerkennung besteht. Dieser extrazelluläre Teil des CAR ermöglicht die

Erkennung eines bestimmten Antigens (wie CD19) und die Signalisierungsdomäne stimuliert die T-Zell-Proliferation, Zytolyse und Absonderung von Zytokinen, um die Zielzelle (wie B-Zelle) zu eliminieren (Mahadeo 2019) [siehe Modul 2 für detaillierte Informationen zum Herstellungsprozess von CAR-T-Zellen]

Indikationen

Die auf CD19 ausgerichtete chimäre Antigenrezeptor-(CAR)-T-Zell-Therapie ist eine therapeutische Strategie für pädiatrische B-ALL-Patienten mit refraktärer Erkrankung oder im zweiten oder nachfolgenden Rezidiv (NCIa 2021). Ein häufig angewandtes Ziel der CAR-modifizierten T-Zellen ist das CD19-Antigen, das von fast allen normalen B-Zellen und den meisten B-Zell-Malignomen exprimiert wird. Bisher wurde nur ein Produkt - Tisagenlecleucel (Tisacel, ein auf CD19 ausgerichteter Wirkstoff) - für Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene (AYA) bis zu 25 Jahre mit B-ALL mit refraktärer Erkrankung oder zweitem oder nachfolgendem Rezidiv zugelassen (Maude 2018). Da die CAR-T-Zellen an extramedulläre Stellen, wie das ZNS oder die Hoden, abwandern können, können sie nicht nur für Patienten mit isolierten Rezidiven im Knochenmark sondern auch für jene mit isolierten oder kombinierten extramedullären Rezidiven in Erwägung gezogen werden (Maude 2014). Derzeit schreitet die Entwicklung von CAR-T-Zell-Therapien für Kinder und AYA-Patienten nicht so schnell wie für Erwachsene voran.

Studienergebnisse

Die multizentrische Phase-2-Schlüsselstudie ELIANA, die bei pädiatrischen und AYA-Patienten mit rezidivierender/refraktärer B-ALL durchgeführt wurde, ergab die klinische Evidenz für die Zulassung einer auf CD19 ausgerichteten CAR-T-Zell-Therapie durch die US-amerikanische Arzneimittelzulassungsbehörde (FDA). Die wichtigsten Ergebnisse dieser Studie sind in **Tabelle 1** dargestellt.

Während der Nachbeobachtung im Rahmen der ELIANA-Studie bot Tisa-cel eine allgemeine Remissionsrate von 81 %, wobei 59 % der Kinder und AYA-Patienten nach 12 Monaten weiterhin rezidivfrei waren. Das Gesamtüberleben nach 3 Jahren betrug 63 % (Laetsch 2022).

Der mittlere Zeitraum bis zum Eintritt eines Zytokin-



Abbildung 1. Schritte bei der Verabreichung der CAR-T-Zell-Therapie. Die CAR-T-Zell-Therapie ist eine Art der Behandlung, bei der die T-Zellen des Patienten in einem Labor verändert werden, damit sie sich an Krebszellen binden und diese abtöten. Diese Veränderung umfasst die Einführung eines Gens für einen Rezeptor, den chimärischen Antigenrezeptor (CAR), in die T-Zellen. Millionen von CAR-T-Zellen werden im Labor gezüchtet und dem Patienten per Infusion verabreicht. Die CAR-T-Zellen können sich an ein Antigen auf den Krebszellen binden, um sie zu zerstören.

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

Tabelle 1. Wichtige Ergebnisse aus der Phase-2-Studie ELIANA bei pädiatrischen, jugendlichen und jungen erwachsenen Patienten (N=75)

Variable	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	

Freisetzungssyndroms (CRS; siehe unten), einer lebensbedrohlichen Toxizität, innerhalb dieser Population betrug 3 Tage (Bereich: 1 bis 51 Tage) und die mittlere Dauer belief sich auf 8 Tage, wobei 47 % auf die Intensivstation aufgenommen werden mussten. Der Großteil der neurologischen Ereignisse trat während des CRS oder kurz nach dessen Abklingen auf und wurde durch eine unterstützende Behandlung versorgt. Die andauernde Persistenz der CAR-T-Zellen wurde mehr als 1 Jahr nach der Infusion bei den Patienten mit einem Ansprechen auf die Behandlung beobachtet (Maude 2018).

In der Nachbeobachtungsstudie ELIANA wurden keine neuen unerwünschten Ereignisse und keine behandlungsbedingte Mortalität beobachtet. Der Anteil von Patienten mit Ereignissen von Grad 3 oder 4 ging im Laufe der Zeit zurück und die häufigsten Ereignisse von Grad 3 oder 4, die 1 Jahr nach der Infusion auftraten, waren eine Infektion (Laetsch 2022).

Eignungskriterien für Patienten

Die Eignungskriterien für die CAR-T-Zellen sollten denen entsprechen, die in klinischen Studienprotokollen, staatlich genehmigten Indikationen oder den Empfehlungen des Herstellers angegeben sind

Die Einwilligungserklärung für die Behandlung soll die Risiken und Nutzen in Verbindung mit einer Leukapherese und Lymphodepletion, behandlungsbedingte Nebenwirkungen und Komplikationen, die überbrückende Chemotherapie, die intensivmedizinische Betreuung und die Anti-IL-6-Therapie beschreiben (Mahadeo 2019). Die als Kandidaten für eine CAR-T-Zell-Therapie identifizierten Patienten, die nicht an einer klinischen Studie teilnehmen,

sollten so schnell wie möglich zwecks einer finanziellen Beratung überwiesen werden, um Verzögerungen beim Behandlungsbeginn zu vermeiden.

Voruntersuchung auf Infektionen

Eine Voruntersuchung auf Infektionskrankheiten innerhalb von 30 Tagen vor der Leukapherese wird empfohlen. Zu diesen Tests zählen Untersuchungen auf:

- 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)
- Zytomegalievirus (CMV) IgG und IgM (MD Anderson 2021)

Die Mehrzahl der Patienten, die CAR-T-Zellen erhält, bekommt eine Fludarabin-basierte Chemotherapie vor der CAR-T-Zell-Infusion verabreicht. Fludarabin führt zur Immunsuppression und kann das Risiko für opportunistische Infektionen erhöhen. Zudem erhöhten die CAR-T-Zellen, die auf B-Zellen abzielen, das Infektionsrisiko aufgrund der B-Zell-Aplasie. Daher sollte eine Infektionsprophylaxe gemäß den Versorgungsstandards der Einrichtung angewendet werden.

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

Vorbereitung auf die Verabreichung von CAR-T-Zellen

Leukapherese

Um ein optimales Ansprechen sicherzustellen und Toxizitäten zu vermindern, sind die Eigenschaften des Patienten und der Erkrankung, wie der Therapie- und Erkrankungsverlauf, wesentliche Faktoren bei der Festlegung des zeitlichen Ablaufs der Leukapherese und der Art der Brückentherapie (Laetsch 2021).

Die vorzeitige Entnahme von T-Zellen, die für bis zu 30 Monate vor Herstellungsbeginn aufbewahrt werden können, sollte bei Patienten mit einem hohen Risiko für ein mangelndes Ansprechen auf die Behandlung in Erwägung gezogen werden. Denn es gibt Beweise dafür, dass die Fähigkeit der T-Zellen zur Proliferation mit zunehmender Exposition gegenüber der Chemotherapie abnimmt (Das 2019). In einigen Einrichtungen wird die frühzeitige Entnahme bei Patienten mit einer Hochrisikokrankheit nach dem ersten Versuch einer Salvage-Therapie nach dem Rezidiv durchgeführt.

Die vom Hersteller empfohlenen Leitlinien für die Leukapherese legen nahe, dass eine absolute Lymphozytenzahl von $>100/\mu\text{l}$ akzeptabel ist; allerdings stellt eine Zahl von $>500/\mu\text{l}$ oder eine periphere CD3-Zahl von $>150/\mu\text{l}$ die ausreichende Entnahme von T-Zellen sicher (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 darstellen (Ceppi 2018). Pädiatrische Patienten sollten einem Test vor der Entnahme unterzogen werden, um sicherzustellen, dass sie aus medizinischer Sicht für das Verfahren infrage kommen. Sie sollten hämodynamisch stabil und frei von unkontrollierten Infektionen sein (Mahadeo 2019). Während des Verfahrens sollten die Patienten engmaschig auf Hypotonie, Hypokalzämie und mit dem Katheter verbundene Schmerzen überwacht werden. Dies gilt insbesondere für Kleinkinder und junge Kinder, die mitunter nicht in der Lage sind, ihre Symptome zu verbalisieren.

Der Auswaschzeitraum (Zeitraum zwischen der letzten Verabreichung eines Therapeutikums oder GvHD-Wirkstoffs und der Entnahme von T-Zellen) unterscheidet sich je nach Art der verabreichten Behandlung/Medikamente, liegt in der Regel jedoch bei 4 bis 8 Wochen und bis zu 12 Wochen.

Unerwünschte Ereignisse in Verbindung mit der Leukapherese

Während der Leukapherese wird Citrat als Antikoagulans verwendet. Die Citrat-Antikoagulation gilt grundsätzlich

als sicher und schwere Nebenwirkungen sind selten. Allerdings kann es zu metabolischen Komplikationen, wie einer Citrat-Toxizität, kommen. Die Symptome einer Citrat-Toxizität müssen sofort erkannt und behandelt werden. In der Regel sind Symptome eine periorale Taubheit, Parästhesie der Hände und Füße, Muskelkrämpfe, Übelkeit und Erbrechen. Bei Kindern mit geringem Körpergewicht können Bauchschmerzen und Ruhelosigkeit die ersten und einzigen Anzeichen sein. Mitunter ist die intravenöse oder orale Supplementation mit Calcium erforderlich.

[Siehe Modul 3 für eine vollständige Beschreibung des Modifizierungsverfahrens der T-Zellen.]

Überbrückende Chemotherapie

Die Mehrzahl der Patienten benötigt eine Brückentherapie zur Aufrechterhaltung der Krankheitskontrolle. Das primäre Ziel ist die Senkung der Krankheitslast und Minimierung der Toxizität, welche die CAR-T-Zell-Infusion verzögern oder verhindern könnte. Die Art der angewandten Brückentherapie hängt von der Krankheitslast, vorherigen Behandlungen und dem Auswaschzeitraum der Chemotherapie ab. Patienten mit einer rasch fortschreitenden Erkrankung benötigen mitunter eine Intensivtherapie, die mit einem höheren Infektions- und Organtoxizitätsrisiko in Verbindung gebracht wird. Außerdem sollte eine zyklische, intrathekale, auf das zentrale Nervensystem ausgerichtete Behandlung während der Brückentherapie in Erwägung gezogen werden (Laetsch 2021). Eine Strahlentherapie kann auch als Brückentherapie eingesetzt werden, um die Krankheitslast zu kontrollieren, insbesondere, wenn die Erkrankung Stellen betrifft, wo lokale Entzündungen durch infiltrierende CAR-T-Zellen Auswirkungen auf die Nervenfunktion haben könnten (d. h. Rückenmark, Sehnerv) (Laetsch 2021).

Lymphodepletion

Wie bei Erwachsenen ermöglicht die Chemotherapie zur Lymphodepletion mit Fludarabin und Cyclophosphamid das Einwachsen und Ausbreiten von adoptiv transplantierten CD19-CAR-T-Zellen. In der Regel beträgt die empfohlene Dosis von Fludarabin $30 \text{ mg/m}^2 \times 4$ Tage und die Dosis von Cyclophosphamid $500 \text{ mg/m}^2 / \text{Tag} \times 2$ Tage. Ein Vergleich der Dosisstärke von Cyclophosphamid im Hinblick auf die Sicherheit und Wirksamkeit (hohe Dosis Cyclophosphamid von 3 gm/m^2 und $\leq 1,5 \text{ mg/m}^2$) legt nahe, dass die Dosisstärke der Konditionierungstherapie eine positive Auswirkung auf das Ansprechen hat, ohne dass die Toxizität gesteigert wird (Curran 2019). Die Patienten sollten am Tag, an dem mit der Lymphodepletion begonnen wird, erneut untersucht werden, um mögliche neue Komplikationen zu identifizieren. Dazu gehört die Untersuchung auf Infektionen und eine neue Organtoxizität (Mahadeo 2019).

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

Zwischen der Therapie zur Lymphodepletion und der CAR-T-Zell-Infusion sollte ein Zeitfenster von 2 bis 5 Tagen liegen, wenngleich es erforderlich sein kann, bis zu 14 Tage zu warten, wenn eine Infektion oder klinische Instabilität die Infusion verzögert.

Verabreichung und Überwachung der CAR-T-Zell-Infusion

Institutionelle Überlegungen

Die in diesem Abschnitt enthaltenen Informationen befassen sich spezifisch mit der Verabreichung der CAR-T-Zell-Therapie innerhalb der pädiatrischen Population. Modul 3 enthält Informationen, die für ältere Patienten (Jugendliche und junge Erwachsene) geeigneter sind.

Die Entscheidung über die Verabreichung einer CAR-T-Zell-Therapie im Rahmen eines stationären oder ambulanten Krankenhaussettings erfordert Überlegungen zum Toxizitätsprofil des verwendeten Produkts, dem klinischen Status des Patienten und der Fähigkeit der Einrichtung, eine umfassende und unverzügliche ambulante Betreuung zu bieten, sowie die Fähigkeit des Patienten, Zugang zu jener Versorgung zu erhalten (Mahadeo 2019). Die Vorteile einer Verabreichung im Rahmen eines stationären Krankenhausaufenthalts sind unter anderem die leichtere Überwachung des Patienten, was die Früherkennung und sofortige Behandlung von unerwünschten Ereignissen vereinfacht. Die frühzeitige Erkennung von unerwünschten Ereignissen ist auch möglich, wenn der Patient ambulant behandelt wird und in der Nähe des Behandlungszentrums bleibt und die Betreuungspersonen Informationen über das Erkennen von Symptomen erhalten und verstehen sowie die erforderlichen Kenntnisse besitzen und diese sicher anwenden können, um Gesundheitsfachkräfte bei Bedarf schnell zu kontaktieren. Ambulant verabreichte Infusionen können sich positiv auf die Lebensqualität (QoL) des Patienten auswirken und dabei helfen, die Gesamtkosten und insbesondere jene, die beim stationären Krankenhausaufenthalt anfallen, zu senken.

Klinische Forscher von der Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators Network Hematopoietic Stem

Cell Transplantation Subgroup und vom MD Anderson Cancer Center CAR T Cell Therapy-Associated Toxicity Program haben zusammengearbeitet, um umfassende Konsensusleitlinien zur Versorgung von Kindern, die eine CAR-T-Zell-Therapie erhalten, herauszugeben. Diese Leitlinien können auf Mahadeo 2019 abgerufen werden.

Management von Patienten, die CAR-T-Zellen erhalten

CAR-T-Zellen werden als tiefgefrorenes Produkt übermittelt, sodass der Zeitpunkt der Infusion je nach dem Zustand des Kindes flexibel ist.

Interventionen vor Beginn der Infusion sind unter anderem:

- Bildgebung des Gehirns
- Basis-EKG
- Die Verfügbarkeit eines zentralvenösen Zugangs 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
- Möglicherweise Filgrastim-Produkte in Erwägung ziehen, 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

Tabelle 1. Der Aufklärung dienende Anweisungen für die Überwachung zuhause

Zu ergreifende Maßnahmen für die Überwachung zuhause:	Bitte bei Eintritt eines der folgenden Ereignisse sofort die Notaufnahme aufsuchen:
Orale Aufnahme von Flüssigkeiten fördern Verfügbarkeit von Anweisungen zur Selbstversorgung und der Kontaktdaten der Gesundheitsfachkraft Körpertemperatur mindestens zweimal täglich oral messen	Oral gemessene Körpertemperatur von $\geq 38^{\circ}\text{C}$ Messung einer Hypotonie, definiert als: --Alter: 1-10 Jahre: systolischer Blutdruck $< [70 + (2 \times \text{Alter in Jahren})]$ mmHg --Alter > 10 Jahre: systolischer Blutdruck < 90 mmHg Präsenz von Tumoren oder ruckartigen Bewegungen in den Extremitäten

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

Bitte siehe [Modul 4](#) und/oder die Versorgungsstandards der Einrichtung für detaillierte Informationen zur Verabreichung dieser Therapie und ihrer Überwachung.

Aufklärung von Patienten, Eltern und Pflegepersonen

Die Einbeziehung von Eltern oder anderen Pflegepersonen ab Beginn des CAR-T-Zell-Prozesses ist wichtig, um Risiken zu minimieren und die Sicherheit sowie das Wohlbefinden des Patienten zu gewährleisten ([Tabelle 1](#)).

Management von Infusionsreaktionen

Die Symptome einer Citrat-Toxizität müssen sofort erkannt und behandelt werden. In der Regel sind Symptome eine periorale Taubheit, Parästhesie der Hände und Füße, Muskelkrämpfe, Übelkeit und Erbrechen. Bei Kindern mit geringem Körpergewicht können Bauchschmerzen und Ruhelosigkeit die ersten und einzigen Anzeichen sein. Mitunter ist die intravenöse oder orale Supplementation mit Calcium erforderlich. Zur Sicherheit sollten Sauerstoff- und Absauggeräte sowie Notfallmedikamente zum Zeitpunkt der Infusion bereit gehalten werden. Die Prämedikation sollte gemäß Richtlinie der Einrichtung oder Empfehlung des Herstellers 30 bis 60 Minuten vor der Infusion verabreicht werden. Bei leichtgewichtigen Kindern sollte eine Untersuchung auf blutbasiertes Priming gemäß der Richtlinie der Einrichtung durchgeführt werden.

Erkennung und Management von Behandlungstoxizitäten

Die frühzeitige Erkennung von Toxizitäten bei der CAR-T-Zell-Therapie und insbesondere vonm CRS und Immuneffektorzell-assoziierten Neurotoxizitätssyndrom (ICANS) bei pädiatrischen Patienten macht die Identifizierung von Veränderungen gegenüber den Ausgangswerten (Baseline) bei der Herzfrequenz, dem Blutdruck, der Körpertemperatur sowie der Reizbarkeit, der Stimmung und den kognitiven Fähigkeiten erforderlich (Mahadeo 2019). Die frühzeitige Erkennung und Intervention bei diesen Toxizitäten kann ihre Morbidität und mögliche Mortalität senken. Die in diesem Abschnitt enthaltenen Informationen befassen sich spezifisch mit der Verabreichung der CAR-T-Zell-Therapie an Kleinkinder und Kinder. Die Informationen in [Modul 4](#) über die Überwachung und das Management von Toxizitäten sind mitunter für Jugendliche und junge Erwachsene besser geeignet.

Im Allgemeinen stehen die Risikofaktoren für Toxizitäten und insbesondere CRS und ICANS mit einer höheren leukämischen Krankheitslast vor der Infusion sowie der Dosis, Aktivierung und Ausbreitung von CAR-T-Zellen in Zusammenhang (Schultz 2020).

Table 2. ASTCT Grading for CRS

CRS-Parameter	CRS Grade 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	Keiner	IV-Flüssigkeitsgabe erforderlich, jedoch keine Vasopressoren	Ein Vasopressor erforderlich, mit oder ohne Vasopressin	Mehrere Vasopressoren erforderlich (ausgenommen Vasopressin)
UND/ODER ²				
Hypoxie	Keiner	Erfordert Low-Flow- O_2 über Nasenbrille ³ oder Blow-by	Erfordert O_2 über High-Flow-Nasenbrille, Gesichtsmaske, Non-Rebreather-Maske oder Venturi-Maske	Erfordert O_2 unter positivem Druck (z. B. CPAP, BiPAP, Intubation und mechanische Beatmung)

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 Sauerstofffraktion (fraction of inspired oxygen); i.v.: intravenös; LFT: Leberfunktionstest. Das CRS-Grading sollte mindestens zwei Mal täglich und bei Veränderungen des Patientenstatus durchgeführt werden. ¹Fieber wird definiert als Temperatur von $\geq 38^{\circ}\text{C}$, die keiner anderen Ursache zuzuschreiben ist. Wenn das Fieber durch Antipyretika oder Tocilizumab oder Kortikosteroide gesenkt wird, ist die Beurteilung des Schweregrads des CRS nicht länger erforderlich; die Feststellung des Schweregrads des CRS wird stattdessen durch Hypotonie und/oder Hypoxie bestimmt. ²Der Schweregrad des CRS wird durch das schwerere Ereignis bestimmt: Hypotonie oder Hypoxie ohne andere Ursache. Ein Patient mit einer Körpertemperatur von $39,5^{\circ}\text{C}$, Hypotonie mit einem Vasopressor und Hypoxie mit Niedrig-Fluss-Nasalkanüle wird beispielsweise als CRS Grad 3 klassifiziert. ³Eine 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

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

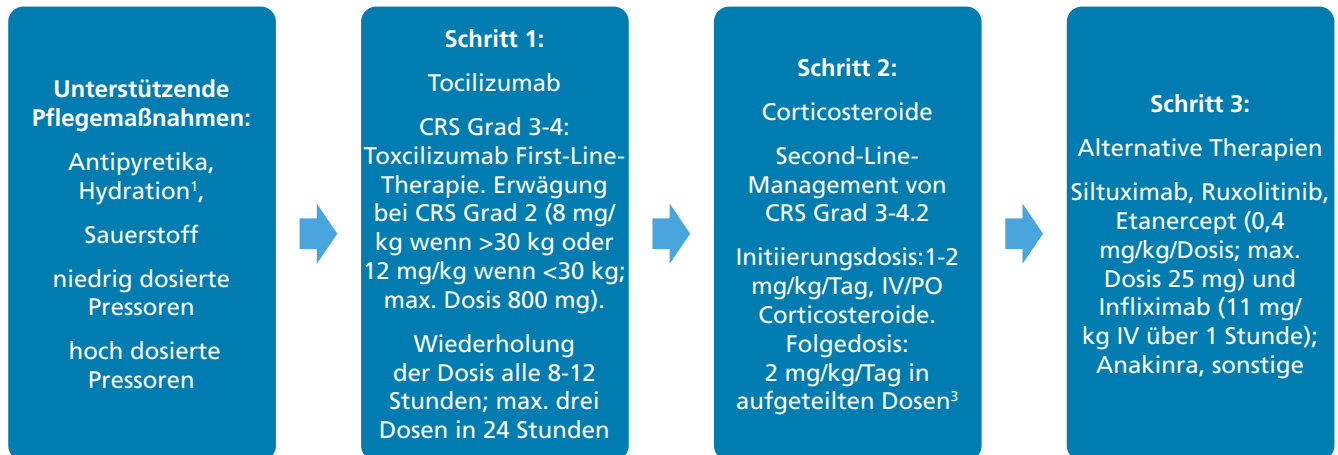


Abbildung 2. Schrittweise Behandlungsvorschläge für das Management des Zytokin-Freisetzungssyndroms.. ¹ Definiert als mehrfacher Flüssigkeitsbolus für die Blutdruckunterstützung. Hydrationsstatus sollte eng überwacht werden, um Überhydratation und assoziierte Komplikationen zu vermeiden. ² CRS Grad 3-4 definiert als hämodynamische Instabilität trotz i.v. 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 i.v. bis zu alle 6 Stunden. Weitere pharmakologische Optionen sind in Erwägung zu ziehen. CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom (cytokine release syndrome); i.v.: intravenös; PO: oral (per mouth). Übernommen von: Laetsch 2021

Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS)

CRS ist eine systemische Entzündungsreaktion, die durch die schnelle und übermäßige Freisetzung von Zytokinen entsteht. Es steht in Zusammenhang mit einer Reihe von Symptomen von Fieber bis hin zu Funktionsstörungen mehrerer Organe. CRS tritt in der Regel zwischen 1 und 14

Tagen nach der CAR-T-Zell-Infusion auf und seine Dauer liegt gewöhnlich zwischen 1 und 10 Tagen. Wenngleich die frühzeitige Erkennung von CRS bei pädiatrischen Patienten schwierig sein kann, senkt die frühe Diagnose und die unverzügliche Behandlung das Risiko von lebensbedrohlichen Folgen. CRS ist beinahe ausschließlich von Fieber $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$, einer hämodynamischen Instabilität

Table 3. Cornell Assessment of Pediatric Delirium (revised)

	Never 4	Rarely 3	Sometimes 2	Often 1	Always 0	Score
1. Does the child make eye contact with the caregiver?						
2. Are the child's actions purposeful?						
3. Is the child aware of his/her surroundings?						
4. Does the child communicate needs and wants?						
	Never 0	Rarely 1	Sometimes 2	Often 3	Always 4	Score
5. Is the child restless?						
6. Is the child inconsolable?						
7. Is the child underactive/very little movement while awake?						
8. Does it take the child a long time to respond to interactions?						
Total						
Score: Grade 1 ICANS = 0 (no impairment); Grade 2 ICANS = 1 - 8 and awakens spontaneously; Grade 3 ICANS = 1 - 8 awakens in response to a voice; Grade 4 ICANS = ≥ 9						
Sources: Traube 2014; Laetsch 2021						

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

und Hypoxämie gekennzeichnet.

In der Vergangenheit wurde eine Reihe von Bewertungssystemen in klinischen Studien zu CAR-T-Zell-Therapien verwendet, was Vergleiche der Inzidenz von CRS und der Ergebnisse erschwert. Eine Expertengruppe der American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) entwickelte einen Satz an einheitlichen Beurteilungskriterien, was zu einer universelleren CRS-Beurteilungsskala führte (**Tabelle 2**). Kein einzelner standardmäßiger klinischer Labortest kann den Beginn eines schweren CRS prognostizieren. Die Berichte über schweres CRS (Grad ≥ 3) schwanken stark. Der Schweregrad des CRS ist großteils von der Krankheitslast zum Zeitpunkt der CAR-T-Zell-Infusion abhängig: Eine niedrigere Krankheitslast wird mit einer geringeren Inzidenz und einem niedrigeren Schweregrad von CRS in Zusammenhang gebracht.

Der Schweregrad des CRS sollte mindestens einmal alle 12 Stunden und häufiger beurteilt werden, wenn sich der klinische Status des Patienten verändert (Mahadeo 2019).

Der Algorithmus zum Management von mit CRS verbundenen Symptomen definiert ein Prodrom

(CRS Grad 1) als Fieber ($\geq 38.0^\circ\text{C}$) mit oder ohne konstitutionelle Symptome, Abgeschlagenheit oder Anorexie. Eine Beobachtungstherapie zum Ausschluss einer Infektion, empirische Antibiotika gemäß den lokalen Versorgungsstandards und die symptomatische Unterstützung mit Antipyretika und intravenösen Flüssigkeiten werden in der Regel angewendet. Patienten, die ambulant betreut werden, sollten in das Krankenhaus aufgenommen werden, wenn es zu einem CRS eines niedrigen Grads kommt, darunter beim Auftreten des ersten Fiebers (Laetsch 2021). Wenngleich i.v. Flüssigkeiten frühzeitig für das Management von CRS verwendet werden, können Flüssigkeitseinlagerungen aufgrund eines Kapillarlecks den Schweregrad von respiratorischen Komplikationen erhöhen. Daher wird die frühzeitige Anwendung von Vasopressoren anstelle von i.v. Flüssigkeiten empfohlen. Ein schweres CRS kann mit ähnlichen Symptomen wie eine hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH)/ ein Makrophagenaktivierungssyndrom (MAS), wie lang anhaltendem Fieber, Zytopenien, Koagulopathie und Leberfunktionsstörung, einhergehen. Einige Einrichtungen haben damit begonnen, eine Behandlung mit Tocilizumab

Table 4. Management Recommendations for ICANS in Pediatric Patients

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
-Supportive care with aspiration precautions and IV hydration -Withhold oral intake of food, medicines, fluids and assess swallowing -Substitute oral medications and/or nutrition with IV if swallowing impaired -Avoid medications that cause CNS depression -Low doses of lorazepam (0.05 mg/kg) IV every 8 hrs or haloperidol (0.05 mg/kg) IV every 6 hrs with careful monitoring -Neurology consultation -Fundoscopic exam to assess for papilledema -MRI of the brain with/without contrast and diagnostic lumbar puncture -EEG -Consider anti-IL-6 therapy if ICANS associated with CRS	-Supportive care/ neurological assessment -Administer anti-IL-6 if associated with CRS -Dexamethasone 0.5 mg/kg IV every 6 hrs or methylprednisolone 1-2 mg/kg per day if not associated with CRS -Consider transfer to PICU	-Supportive care/ neurological assessment -PICU transfer -Administer anti-IL-6 if associated with CRS -Dexamethasone 0.5 mg/kg IV every 6 hrs, increase to 20 mg IV every 6 hrs if required or methylprednisolone 1-2 mg/kg per day divided every 6-12 hrs around the clock if symptoms worsen if not associated with CRS -Continue corticosteroid treatment until improvement to grade 1, then taper or stop -Consider repeat neuro-imaging (CT or MRI)	-Supportive care/ neurological assessment -PICU monitoring; consider mechanical ventilation -Neurosurgical evaluation -Consider repeat CT scans -Obtain chemistry panels frequently, adjust medication and provide osmotherapy to prevent rebound cerebral edema, renal failure, hypovolemia and/or hypotension and electrolyte abnormalities -Anti IL-6 therapy -Consider high-dose corticosteroids -Continue corticosteroid until improvement to grade 1, then taper -Treat patients with convulsive status epilepticus accordingly

Grading of neurotoxicity should include patient history, physical examination and Cornell Assessment of Pediatric Delirium (CAPD) assessment performed at least twice a day and when a change in clinical status is observed.

CNS, central nervous system; CRS, cytokine release syndrome; CT, computer tomography; EEG, electroencephalogram; hrs, hours; ICANS, immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome; MRI, magnetic resonance image; IV, intravenous; PICU, pediatric intensive care unit
Adapted from: Mahadeo 2019

frühzeitig im Rahmen des Managementalgorithmus für CRS einzuleiten. Siltuximab wurde als Rescue-Medikament für refraktäres CRS und bei Patienten mit Tandem-CD19/CD22-CAR-T-Zell-Therapien aufgrund des hohen Risikos für die Entstehung von CRS/ICANS bei diesen Kindern und AYA-Patienten angewendet (Galan-Gomez 2025). Ein vorgeschlagenes Muster für die Behandlung von CRS kann **Abbildung 2** entnommen werden.

Neurotoxizität

Pädiatrische Patienten mit ALL können an zurückbleibenden neurokognitiven Beeinträchtigungen aufgrund früherer neurotoxischer Therapien leiden. Diese Beeinträchtigungen können zu einem weiteren Funktionsrückgang nach der CAR-T-Zell-Therapie führen. Mithilfe von speziell entwickelten Instrumenten zur Beurteilung der Neurotoxizität bei Kindern und Jugendlichen haben Forscher eine Reihe von Neurotoxizitätssymptomen identifiziert, darunter Schmerzen, depressive Stimmung, visuelle und akustische Halluzinationen, Unansprechbarkeit und Desorientierung bei Eintritt des CRS, das daraufhin ohne irreversible Neurotoxizität abklang (Shalabi 2018).

Die mit CAR-T-Zellen assoziierte Neurotoxizität wird als Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (ICANS) bezeichnet. Zu den frühen Symptomen zählen Tremor, Dysgraphie und leichte Schwierigkeiten mit der expressiven Sprache. Es wurde nachgewiesen, dass die expressive Aphasie mit einer schweren neurologischen Toxizität in Verbindung steht [siehe Modul 4 für detaillierte Informationen zu ICANS]. Die frühe Erkennung und Behandlung von ICANS sind wesentlich, um lebensbedrohliche Komplikationen zu vermeiden. Das Cornell Assessment of Pediatric Delirium (CAPD) ist ein validiertes Screeningtool für die Erkennung von Delirien unter Kindern und Jugendlichen und wird für die Beurteilung der Symptome von ICANS empfohlen (**Tabelle 3**). Dieses Beurteilungsinstrument basiert auf der Beobachtung und Interaktion mit dem Kind und kann in weniger als 2 Minuten durchgeführt werden. Ein Punktwert von >8 auf dem CAPD deutet auf ein Delirium hin. Eine Tendenz bei den Punktwerten bei einzelnen Patienten ist wichtig: Zunehmende Punktwerte können als Hinweis für den Schweregrad des ICANS verwendet werden.

Das Frontline-Management einer Neurotoxizität in Verbindung mit einer CAR-T-Zell-Therapie ist die unterstützende Versorgung, welche prophylaktische Antikonvulsiva, wie Levetiracetam für 30 bis 60 Tage nach der Verabreichung der CAR-T-Zellen vorsieht, sowie die radiografische Bildgebung und eine Lumbalpunktion, um andere Ursachen für die neurologische Funktionsstörung auszuschließen (Laetsch 2021; Hucks 2019) (**Tabelle 4**). Die Patienten sollten im ersten Monat bei einer ambulanten

Betreuung zweimal die Woche bzw. bei einem stationären Krankenhausaufenthalt täglich untersucht werden.

Psychosoziale Folgen der CAR-T-Zell-Behandlung und Lebensqualität

Die Diagnose einer lebensbedrohlichen Krankheit kann für Kinder und ihre Familien außerordentlich belastend sein und das Familienleben und Routinen stören. Sie bringt in der Regel zudem langwierige Behandlungen, Krankenhausaufenthalte und die Ungewissheit über die Zukunft mit sich. Die Beurteilung der Lebensqualität (QoL) ist eine wichtige Ergebnismessung bei Kindern mit Krebs - nicht nur langfristig, sondern auch während der Therapien (Savage 2009). Sie spielt bei der Beurteilung neuer Krebstherapien eine zunehmend wichtige Rolle (Laetsch 2019). In einem Teil der ELIANA-Studie beurteilten die Prüfarzte die Auswirkung von Tisa-cel auf die von Patienten berichtete QoL bei 58 Patienten im Alter zwischen 8 und 23 Jahren (Laetsch 2019). Die Ergebnisse zeigten schnelle Verbesserungen breit gefasster Aspekte der von Patienten berichteten QoL, beginnend ab Tag 28, welche auch nach 6, 9 und 12 Monaten weiterhin bestanden. Diese Verbesserungen betrafen insbesondere die physischen Funktionen, wenngleich nur 50 % der Patienten einen normativen mittleren Punktwert dafür nach 12 Monaten erreichten. Bei Patienten mit schwerem CRS oder Neurotoxizität zeigte sich eine Verzögerung bei der Verbesserung der QoL, jedoch gab es bedeutende Verbesserungen für diese Patienten nach 3 bis 6 Monaten. Der Zeitrahmen für die Verbesserung der QoL war kürzer als bei der traditionellen Behandlung gegen rezidivierende/refraktäre ALL, welcher Monate der Chemotherapie, gefolgt von HSCT und dem Potenzial für eine GvHD und andere lebensbedrohliche Toxizitäten einschließen kann.

Die Analyse der Nachbeobachtungsstudie ELIANA verglich Ausgangsbeurteilungen der QoL (Baseline) mit mindestens einer Beurteilung nach Baseline. Die Ergebnisse legen eine bedeutungsvolle Verbesserung der

Box 1. Common late effects of pediatric cancer treatment

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

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

gesundheitsbezogenen QoL nahe, die bereits 3 Monate nach der Infusion eintritt und sich in den darauffolgenden 36 Monaten weiter verbessert (Laetsch 2022).

Steineck (2024) beurteilte die Bedürfnisse einer unterstützenden Versorgung während der CAR-T-Zell-Therapie aus Sicht von Kindern und ihren Eltern. Die meisten Familien gaben an, dass die Entscheidung, mit der CAR-T-Zell-Therapie fortzufahren, klar war, die Symptome verträglich waren und die Herausforderungen, denen sie sich gegenüberstehen, hauptsächlich auf emotionale und finanzielle Belastungen in Verbindung mit einem Umzug und der Unvorhersehbarkeit des Umgangs mit einer neuen Therapie zurückzuführen waren. Für Familien, die der Anwendung neuer Krebstherapien zustimmen, besteht das Risiko einer Belastung durch die Entscheidungsfindung, die Symptome und die Ungewissheit. Unterstützende Versorgungspraktiken, welche die Auswirkung dieser

der andauernden B-Zell-Aplasie und chronische Folgen von Neurotoxizität. Eine Studie beurteilte rückwirkend die Ergebnisse unter Berücksichtigung einer mittleren Nachbeobachtungsdauer von 6,7 Jahren. In dieser Kohorte kam es bei 2 Patienten zu einer neuen primären Krebserkrankung (papilläres Schilddrüsen- und Gallengangskarzinom), bei 4 zu einer neuen neurologischen Störung (darunter Konzentrations-/Aufmerksamkeits- und Gedächtnisschwierigkeiten sowie Schwierigkeiten bei der Problemlösung), bei 1 zu einer signifikanten Infektion und bei 17 zu anderen Erkrankungen (z. B. nicht-maligne Tumore, Endokrinopathien, chronische Graft-versus-Host-Reaktion) (Yates 2025). Wenngleich die Stichprobengröße der Studie klein war, erscheint nicht, dass diese Toxizitäten gegenüber jenen von pädiatrischen Patienten überwiegen, die eine Transplantation ohne vorherige CAR-T-Zell-Therapie hatten.

Tabelle 6. Erkenntnisse aus der langfristigen Nachbeobachtung pädiatrischer

Studie	N	Erkenntnisse
Mittleres Alter bei der Diagnose: 5 Jahre Mittlerer Zeitraum seit der Diagnose: 30 Jahre (Mulrooney 2019)	980	Wesentlich verbreitete/r Wachstumshormonmangel, Hypogonadismus und Neuropathie; 5,4 gesundheitliche Probleme des Grads 1-4; 3,2 gesundheitliche Probleme des Grads 2-4 (muskuloskelettale und endokrine Erkrankungen)
Mittleres Alter bei der Diagnose: 21 Jahre Mittlerer Zeitraum von der Diagnose bis zur letzten Nachbeobachtung: 8,2 Jahre (Muffy 2020)	1069	Hohe Inzidenz von endokrinen (28,7 %) und Herzerkrankungen (17 %), avaskulärer Nekrose (9,6 %), Leberkrankheit (6,5 %), Atemwegserkrankungen (6,2 %), Krampfanfällen und/oder Schlaganfall (4,3 %), Nierenerkrankung (3,1 %) und sekundären Neoplasien (1,4 %) nach 10 Jahren.

Risikofaktoren minimieren und die Hoffnung, das Vertrauen und die Selbstwirksamkeit fördern, stellen Möglichkeiten zur Verbesserung der klinischen Versorgung sowie der Lebensqualität der Patienten und der Eltern dar.

Längerfristige Komplikationen

Es gibt wenig Daten zur längerfristigen Nachbeobachtung von pädiatrischen Empfängern einer CAR-T-Zell-Therapie. Ein bedauerlicher Grund für diesen Mangel an Daten ist die hohe und relativ frühe Rezidivrate innerhalb dieser Population. Patienten, die eine Remission mithilfe der CAR-T-Zell-Therapie erreichen, erhalten daraufhin eine zusätzliche Behandlung, darunter HSCT. Eine Langzeitstudie, die Patienten über 4,8 Jahre beobachtete, berichtete über ein Gesamtüberleben von 10,5 Monaten. Patienten mit vollständigem Ansprechen erhielten daraufhin eine konsolidierende allogene HSCT. Bei den Patienten, die diese nicht erhielten, kam es zu einem Rezidiv (Shah 2021).

Einige langfristige Folgestudien untersuchten potenzielle spätere unerwünschte Ereignisse wie sekundäre Malignome, Fruchtbarkeit, Komplikationen infolge

Laut einer weltweiten Umfrage, zu der 22 Experten für pädiatrische Zelltherapie Beiträge leisteten, wurden keine Fälle von darauffolgenden CAR-T-Zell-Malignomen, einschließlich Insertionsmutagenese, in einem pädiatrischen B-ALL-Setting gemeldet. Sollte ein Risiko für ein sekundäres T-Zell-Malignom bestehen, ist die Inzidenz wahrscheinlich sehr gering (Lamble 2024). Wenngleich sekundäre CAR-induzierte Malignome keine wesentliche Herausforderung für Kinder und AYA-Patienten im ersten Jahrzehnt der CAR-Anwendung darstellten, empfehlen die Autoren aufgrund der Schwere dieses Risikos, dass die laufende Überwachung und longitudinale Nachbeobachtung klinischer Standard bleiben sollten.

Das Management von On-target- und Off-tumor-Wirkungen sollte zwischen den behandelnden und den überweisenden Einrichtungen gut koordiniert sein, wenn der Patient nach der CAR-T-Zell-Therapie wieder an die lokalen Dienstleister überwiesen wird. Die Patienten sollten in der Regel in den ersten 6 bis 12 Monaten monatlich auf eine minimale Resterkrankung (MRD) und das Fortbestehen der per Infusion verabreichten CAR-T-Zellen untersucht werden. Da es bisher keine zugelassene Methode für die direkte Feststellung des Fortbestehens von CAR-T-Zellen gibt, wird eine B-Zell-Aplasie, eine On-target-

Wirkung der CAR-T-Zellen, als Ersatz verwendet (Laetsch 2021). Ein Rückgang der B-Zell-Aplasie vor Ablauf von 6 Monaten nach der CAR-T-Zell-Infusion ist wahrscheinlich ein Anzeichen für ein erhöhtes Rezidivrisiko.

Neben einer risikobasierten Untersuchung auf medizinische Spätfolgen sollte das aktuelle Gesundheitsverhalten berücksichtigt und die Patienten zur Umsetzung gesundheitsfördernder Verhaltensweisen aufgefordert werden. Bildungsanstrengungen mit Schwerpunkt auf einem gesunden Lebensstil umfassen:

- Vermeidung von Rauchen, übermäßigem Alkoholkonsum sowie Konsum illegaler Substanzen
- Förderung einer gesunden Ernährungsweise und eines aktiven Lebensstils

Spätfolgen der Krebsbehandlung bei pädiatrischen Patienten

Wenngleich es vielen Patienten, die eine Krebserkrankung in ihrer Kindheit überlebt haben, gut geht und sie nur wenige bis gar keine gesundheitlichen Probleme infolge ihrer Krebstherapie haben, kommt es bei einigen Überlebenden später in ihrem Leben zu Nebenwirkungen der Behandlung (**Kasten 1**). 60 % bis über 90 % der Erwachsenen, die als Kind wegen einer Krebserkrankung behandelt wurden, entwickeln eine oder mehrere chronische Erkrankungen und 20 % bis 80 % erleben als Erwachsene schwere oder lebensbedrohliche Komplikationen (NCIb 2021). Die Prävalenz von Spätfolgen nimmt mit dem Verlauf der Zeit nach der Krebsdiagnose zu. Bis zum Alter von 50 Jahren betrug die kumulative Inzidenz von selbstberichteten schweren, einschränkenden, lebensbedrohlichen oder tödlichen gesundheitlichen Problemen 53,6 % unter den Erwachsenen, die als Kind eine Krebserkrankung überlebten, gegenüber 19,8 % in einer aus Geschwistern bestehenden Kontrollgruppe (Armstrong 2014).

Wenngleich Fortschritte in der Behandlung das Gesamtüberleben verbessern konnten, bleibt die spätere Morbiditätslast für pädiatrische ALL-Patienten hoch (Mulrooney 2019). Die Prävalenz von Spätfolgen der Krebsbehandlung nimmt mit dem Verlauf der Zeit nach der Krebsdiagnose zu (**Tabelle 6**). Unter den Erwachsenen, die während ihrer Kindheit eine Krebsbehandlung erhielten, tragen die Spätfolgen zu einer höheren Morbiditätslast bei, darunter: 60 % to more than 90 % of survivors develop one or more chronic health conditions.

- 60 % bis über 90 % der Überlebenden entwickeln eine oder mehrere chronische Erkrankungen.
- 20 % bis 80 % der Überlebenden erleben schwere oder lebensbedrohliche Komplikationen als Erwachsene.
- Die Ansammlung von Morbiditäten ist bei jungen Erwachsenen, die eine Krebserkrankung in der

Kindheit überlebt haben, im Vergleich zu der ihrer Geschwister und der allgemeinen Bevölkerung beschleunigt. Die Ansammlung von chronischen Erkrankungen lässt auf das Risiko für eine frühzeitige Mortalität schließen (Ebenshade 2023).

Mithilfe von Interviews fanden die Autoren heraus, dass sich die maßgeblichen Themen für Überlebende um die erfolgreiche Anpassung an das Leben mit Spätfolgen, eine Veränderung der Wahrnehmung der eigenen Gesundheit gemeinsam mit einem gestiegenen Körperbewusstsein, die langfristigen Auswirkungen auf Beziehungen zu Gleichaltrigen, die Unterschiede in der eigenen Wahrnehmung der Identität als Überlebender und jener durch andere sowie den unerfüllten Bedarf, diese Themen zu verarbeiten, drehen (Andres-Jensen 2020)..

Finanzielle Aspekte der CAR-T-Zell-Behandlung

Whittington und Kollegen (2018) führten eine Schätzung des langfristigen Überlebens und Werts für Tisa-cel bei pädiatrischen Patienten mit B-ALL durch. Die Autoren verglichen Tisa-cel mit Clofarabin in Hinblick auf die gewonnenen Lebensjahre, die qualitätskorrigierten Lebensjahre und die inkrementellen Kosten pro Lebensjahr unter Berücksichtigung der zusätzlichen Kosten, wie Preisaufschlag durch das Krankenhaus, Vorbereitung, Verabreichung und Management von unerwünschten Ereignissen beider Wirkstoffe. Ihre Analyse legt nahe, dass Tisa-cel einen klinischen Nutzen in Bezug auf das qualitätskorrigierte und das Gesamtüberleben im Vergleich zu Clofarabin bietet, wobei es erscheint, dass der Preis für Tisa-cel angesichts der über die Lebenszeit von Patienten beobachteten Vorteile angemessen ist. Eine ähnliche Kosten-Nutzen-Analyse kam zu dem Schluss, dass Tisa-cel einen angemessenen Wert bietet, wenn es die Remission bei einem wesentlichen Anteil von Patienten ohne Transplantation aufrechterhalten kann. Wenn alle Patienten eine Transplantation benötigen würden, um in Remission zu bleiben, wäre es bei Beachtung der akzeptablen Schwellenwerte nicht kosteneffizient (Lin 2018).

Zukunftsperspektiven

Das Wiederauftreten der Erkrankung ist ein erhebliches Problem bei pädiatrischen Patienten und hängt damit zusammen, dass ALL-Zellen CD19 nicht mehr exprimieren (Antigenverlust oder Immunevasion), ebenso mit der Nichtpersistenz von CAR-T-Zellen und CD19-Rezidiven. Bei Kindern und AYA-Patienten mit fortgeschrittener ALL wird eine Beurteilung der CAR-T-Zell-Produkte durchgeführt, die auf die Proteine CD19 und CD22 abzielen, die von

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

den ALL-Zellen häufig überexprimiert werden. Auf diese Weise sollen die klinischen Ergebnisse verbessert und eine Therapieresistenz sowie Immunevasion überwunden werden (Martinez-Gamboa 2025). Patienten ohne Ansprechen auf die CAR-T-Zellen (20 %) oder mit Rezidiv innerhalb der ersten 2 Jahre nach der Infusion, die etwa 40 % bis 50 % der Patienten ausmachen und die Lücke zwischen einem frühzeitigen Ansprechen und dem langfristigen Überleben bestätigen, stellen die Forscher weiterhin vor Herausforderungen (Dourthe 2025).

Die Packungsbeilage von Tisa-cel sieht breite Dosierungsbereiche vor und in realen Anwendungskontexten wurden mehrere Dosen untersucht. Eine Analyse der Zelldosis ergab, dass höhere Dosen von Tisa-cel nicht mit einer erhöhten Toxizität in Zusammenhang stehen, jedoch ein besseres Gesamtüberleben, ereignisfreies Überleben und rezidivfreies Überleben boten (Stefanski 2023). Ein weiterer Forschungsbereich ist die Anwendung von allogenen und anderen Standardstrategien für die CAR-T-Zell-Therapie, um eine Kontaminierung mit Tumorzellen zu vermeiden und die Qualität der entnommenen T-Zellen zu verbessern. Allerdings birgt diese Strategie das Risiko einer Graft-versus-Host-Reaktion und Immunabstoßung.

CAR-T-Zell-Produkte wurden im Rahmen anderer Blutkrebserkrankungen bei Kindern und AYA-Patienten untersucht. Reale Erfahrungen belegen beispielsweise den Nutzen von Tisa-cel bei pädiatrischen Patienten mit B-Zell-Lymphom. Eine retrospektive Analyse ergab positive Behandlungsergebnisse bei diesen Patienten, für die es nur wenige andere Behandlungsoptionen gibt. Die allgemeine Ansprechrate wurde bei 10 Patienten beobachtet, wobei 7 eine vollständige Remission hatten. Die Mehrzahl der Patienten litt an CRS, nur 2 (15 %) an CRS Grad 3, während es bei einem Patienten zu einer Neurotoxizität Grad 3 kam. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass Tisa-cel bei Kindern und AYA-Patienten mit rezidivierendem/refraktärem B-Zell-Lymphom sicher und wirksam sein kann (Bender 2024).

Geforscht wird außerdem an der Entwicklung neuer Therapien, die die eigenen Immunsystemzellen des Patienten neu programmieren, sodass sie auch andere Krebsarten als Blutkrebserkrankungen abtöten können. Bisher galten solide Tumore grundsätzlich als behandlungsresistent gegenüber CAR-T-Zellen. In Bezug auf Patienten mit inoperablem, metastasierendem oder rezidivierendem Synovialsarkom, einer seltenen Form eines Weichteiltumors, untersuchen klinische Studien eine andere Art der genetisch modifizierten T-Zelle, die als T-Zell-Rezeptor (TCR)-modifizierte T-Zelle bezeichnet wird. CAR-T-Zellen werden für eine weitere pädiatrische Krebserkrankung (Neuroblastom) entwickelt. Zudem wird die Möglichkeit untersucht, dass solide Tumore auf CAR-T-Zell-Therapien ansprechen, wenn sie mit einem anderen

Wirkstoff kombiniert werden, der die T-Zell-Funktion anregt.

Verschiedene Faktoren stellen derzeit Herausforderungen für die Entwicklung von pädiatrischen CAR-T-Zell-Produkten dar, darunter die komplexe Logistik bei der Herstellung, der beschränkte Zugang zu Kliniken, die beschränkten Eignungskriterien sowie finanzielle Beschränkungen (Martinez-Gamboa 2025). Bei klinischen Studien mit Kindern und AYA-Populationen fällt die Aufnahme von Patienten, das Studiendesign und die Finanzierung schwer. Nach der Beseitigung dieser Hindernisse könnte es möglich sein, die CAR-T-Zell-Therapie in der pädiatrischen Onkologie voranzutreiben, die Behandlungsergebnisse zu verbessern und den gleichberechtigten Zugang zu diesen neuen Behandlungen sicherzustellen (Martinez-Gamboa 2025).

Referenzen

- 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
- Bender JD, Damodharan S, Capitini CM et al. Real-world use of tisagenlecleucel in children and young adults with relapsed or refractory B-cell lymphomas. *Blood Advances* 2024; 8:4164-4168
- Ceppi 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; 134(26): 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
- Dourthe ME, Baruchel A. CAR T-cells for acute leukemias in children: current status, challenges, and future directions. *Cancer and Metastasis Reviews* 2025; 44:47
- Ebenshade AJ, Lu L, FDriedman DL et al. Accumulation of chronic disease among survivors of childhood cancer predicts early mortality. *Journal of Clinical Oncology* 2023; 41:3629-3641
- Galan-Gomez V, Gonzalez-Martinez B, Alonso-Saladrigues A et al. Siltuximab for the treatment of early complications after chimeric antigen receptor T-cell therapy for acute lymphoblastic leukemia in children, adolescents, and young adults. *Experimental Hematology & Oncology* 2025; 14:49
- 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; 9:10. <https://doi.org/10.1038/s41408-018-0164-6>
- Inaba H, Mullighan CG. Pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2020; 105:2524-2539
- Laetsch TW, Maude SL, Rives S et al. Three-year update of tisagenlecleucel in pediatric and young adult patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia in the ELIANA trial. *Journal of Clinical Oncology* 2022; 41:1664-1669
- 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; 50. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2021.100848>
- 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
- Lamble AJ, Schultz LM, Nguyen K et al. Risk of T-cell malignancy after CAR T-cell therapy in children, adolescents, and young adults. *Blood Advances* 2024; 8:3544-3548
- 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
- Martinez-Gamboa DA, Hans R, Moreno-Cortes E et al. CAR T-cell therapy landscape in pediatric, adolescent and young adult oncology – A comprehensive analysis of clinical trials. *Critical Review in Oncology/Hematology* 2025; 209:104648
- 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*

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

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

Muffy 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 (NCIa). 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. Abruf im August 2021

National Cancer Institute (NCIb). 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>. Abruf im Juni 2021

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

Schultz LM, Baggott C, Prabhu S et al. Disease burden impacts outcomes in pediatric and young adult B-cell acute lymphoblastic leukemia after commercial tisagenlecleucel: results from the Pediatric Real World CAR Consortium (PRWCC). Blood 2020; 136(Suppl 1):14-15

Shah NN, Lee DW, Yates B et al. Long-term follow-up of CD19 CAR T-cell therapy in children and young adults with B-ALL. Journal of Clinical Oncology 2021; 39. <https://doi.org.eaccess.tum.edu/10.1200/JCO.20.02262>

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

Stefanski HE, Eaton A, Baggott C et al. Higher doses of tisagenlecleucel are associated with improved outcomes: a report from the pediatric real-world CAR consortium. Blood Advances 2023; 7:541-548

Steineck A, Silbert S, Palm K et al. Weathering the storm when the end of the road is near: A qualitative analysis of supportive care needs during CAR T-cell therapy in pediatrics. Pediatric Blood Cancer 2024; 71:e31092

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

Yates B, Hoang C, Little L et al. Long-term follow up post CAR T-cell therapy in children and young adults with B-cell acute lymphoblastic leukemia. Transplantation and Cellular Therapy 2024; 30:S337-S352 (Abstract Nr. 463)

Begriffsverzeichnis

Begriff		Definition
Antigen-präsentierende Zellen (APCs)	Zellen	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)
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 Glycoproteinen, welche die Differenzierung von Stammzellen fördern, besonders in Blut-Granulozyten und Makrophagen, was ihre Vermehrung zu Kolonien in Zellkulturen anregt
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
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
Genotoxisch		Schädlich für genetisches Material
Humanes Leukozyten-Antigen (HLA):		hoch-polymorphes Molekül, das für die Antigenpräsentation, der 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
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
Haupthistokompatibilitäts-komplex (MHC)		die Immunreaktion kontrollierende Eiweiße, die von einem Genlokus verschlüsselt sind, welcher eine Familie von hoch-polymorphen Genen umfasst.
Neoantigene (oder Tumorantigene)		Antigen-Eiweiße, die von Stoffwechselwegen gebildet werden (z.B.: der Arzneimittelstoffwechsel)
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
Objektive Ansprechrare (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
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
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.

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)



Diese Broschüre entstand mit der Unterstützung von Bristol Myers Squibb, Gilead Kite und Janssen-Cilag AG, einem Unternehmen von Johnson & Johnson.



Datum der Erstellung: 11.2025.

Urheberrecht© 2025

The Haematology Nurses & Healthcare Professionals Group

Alle Rechte vorbehalten.