

CAR-T-Zelltherapie – Überweisungsprozess und ambulante Nachsorge (Teil 2)

Kursleitung: Prof. Dr. med. Olaf Penack

Hinweis

- Diese CME ist Teil einer Reihe mit insgesamt 3 Kursen
- Jeder Kurs kann einzeln absolviert werden
- Es wird empfohlen, alle CME zu durchlaufen, ist jedoch nicht verpflichtend
- Insgesamt können bis zu 5 CME-Punkte erworben werden

Mehr Infos zur **CME-Reihe: hier klicken**

Mehr Infos zum gesamten **Angebot von Campus: hier klicken**

Vorstellung

Prof. Dr. med. Olaf Penack

Facharzt für Innere Medizin, Hämatologie und internistische Onkologie

- Leitung Klinisches CAR-T Zellprogramm

Oberarzt an der Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum, Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie



Interessenkonflikte

Die Kursleitung hat in den letzten 12 Monaten Zuwendungen (z. B. Vortragshonorare, Forschungsgelder oder Einkünfte aus Beratertätigkeiten) von folgenden Unternehmen erhalten:

Honorare oder Reisekosten:

- Gilead, Jazz, MSD, Neovii, Novartis, Pfizer, Therakos

Forschungsförderung:

- Incyte, Priothera

Berater für:

- Equillium Bio, Jazz, Gilead, Novartis, MSD, Omeros, Priothera, Sanofi, Shionogi, SOBI

Agenda

- **Patientenaufklärung zur CAR-T-Zelltherapie**
(Was sollte thematisiert werden? Welche Hintergrundinformationen sind wichtig?)
- **Patientenüberweisung ans Qualifikationszentrum**
(Wie findet der Kontakt statt, was muss vorbereitet werden?)
- **Ambulante Nachsorge**
(Worauf sollte geachtet werden?)



LeitMed
Campus

Patientenaufklärung zur CAR-T-Zelltherapie

Patientenaufklärung CAR-T-Zelltherapie

Was sollte thematisiert werden?

- Was ist CAR-T und wie funktioniert es?
- Wieviel Erfahrung gibt es mit CAR-T bisher bei der betreffenden Erkrankung?
- Wie sind die zu erwartenden Ergebnisse?
- Benefit: Welche Vorteile gibt es im Vergleich zu anderen Therapien?
- Risiko: Welche Nebenwirkungen gibt es? Wie werden die Nebenwirkungen behandelt?

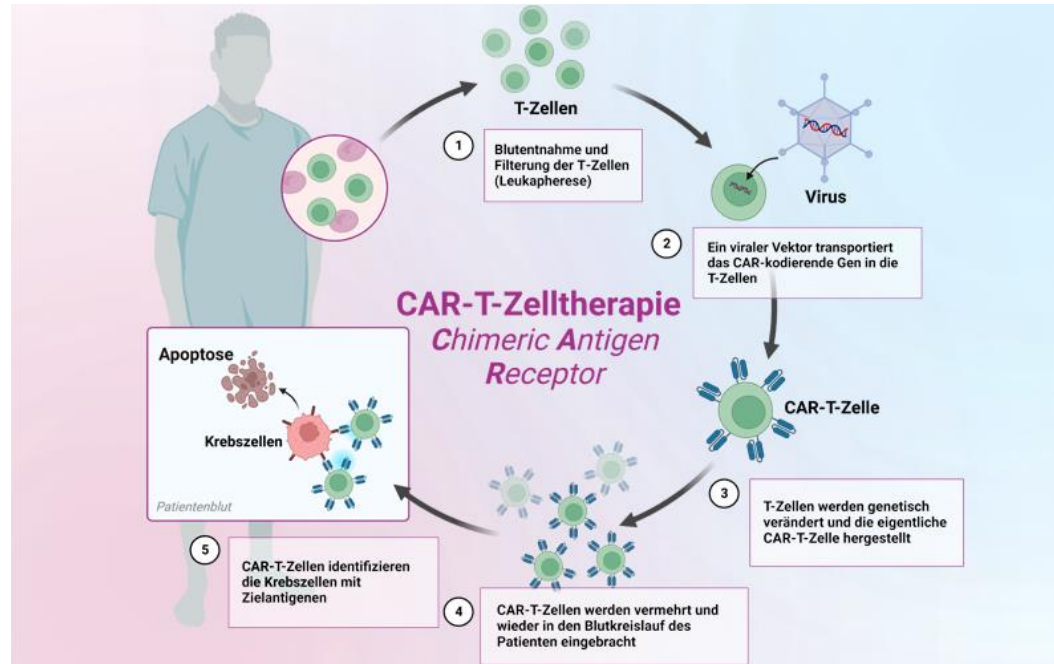
Was ist CAR-T?

Chimäre Antigen-Rezeptor-T-Zellen



- T-Zellen, die einen anderen Rezeptor auf der Oberfläche exprimieren
- Aktuell zugelassen:
 - CD19
 - BCMA (B-Zell-Rezeptoren)

Wie funktioniert CAR-T?



Wieviel Erfahrung gibt es mit CAR-T?

In Europa

If you want to go fast, go alone
If you want to go far, go together

GoCART
COALITION

EBMT EHA

Celebrating >5,000
CAR-T patients
in the EBMT Registry
April 2023

Wofür wird CAR-T eingesetzt?

In Europa

Wirkstoff / Substanz (Kurzbezeichnung) Hersteller	Antigen	Zugelassene Indikationen (Therapielinie)
Tisagenlecleucel (Tisa-Cel)	CD19	Akute lymphatische Leukämie bei Patient:Innen ≤25 Jahre (3rd line, oder nach allogener Stammzelltransplantation) Diffus-Großzelliges B-Zell Lymphom (≥3rd line) Follikuläres Lymphom (≥3rd line)
Axicaptagene ciloleuce (Axi-Cel)	CD19	Diffus-Großzelliges B-Zell Lymphom (2nd line, nur bei Rückfall nach 1st line <12 Monate) Diffus-Großzelliges B-Zell Lymphom (≥3rd line) Follikuläres Lymphom (≥4th line)
Brexucaptagene autoleuce (Brexu-Cel)	CD19	Akute lymphatische Leukämie bei Patient:Innen ≥26 Jahre (2nd line) Mantelzell-Lymphom (2nd line nach Behandlung mit einem BTK-Inhibitor)
Idecaptagene vicleuce (Ide-Cel)	BCMA	Multipl. Myelom (4th line nach Behandlung mit Immunmodulator, Proteasomeninhibitor und anti-CD38)
Ciltacaptagene autoleuce (Cilta-Cel)	BCMA	Multipl. Myelom (4th line nach Behandlung mit Immunmodulator, Proteasomeninhibitor und anti-CD38)

Benefit: Welche Vorteile gibt es?

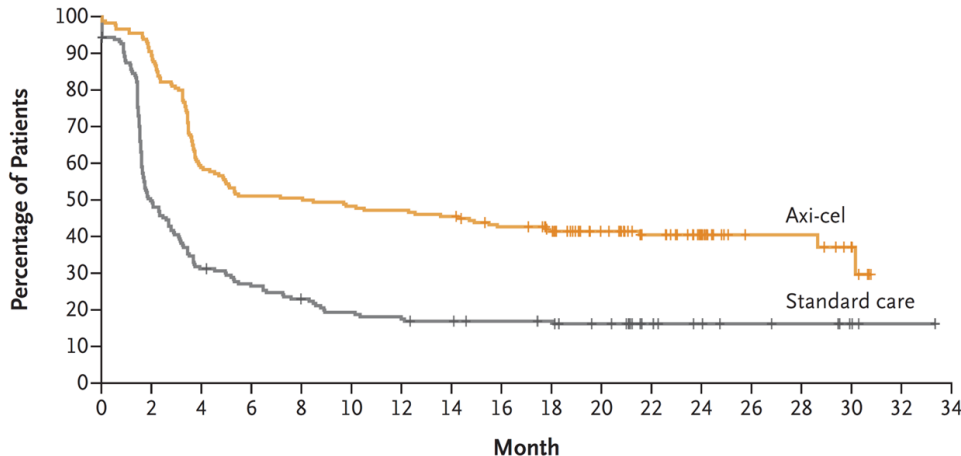
Beispiel 1: Randomisierte Studie Axi-Cel in der 2. Therapielinie bei DLBCL (Zuma7)

Relapse \leq 12 months after first-line

Comparator: standard care (chemoimmunotherapy followed by autoSCT)

N=180 in each arm

Event-free Survival



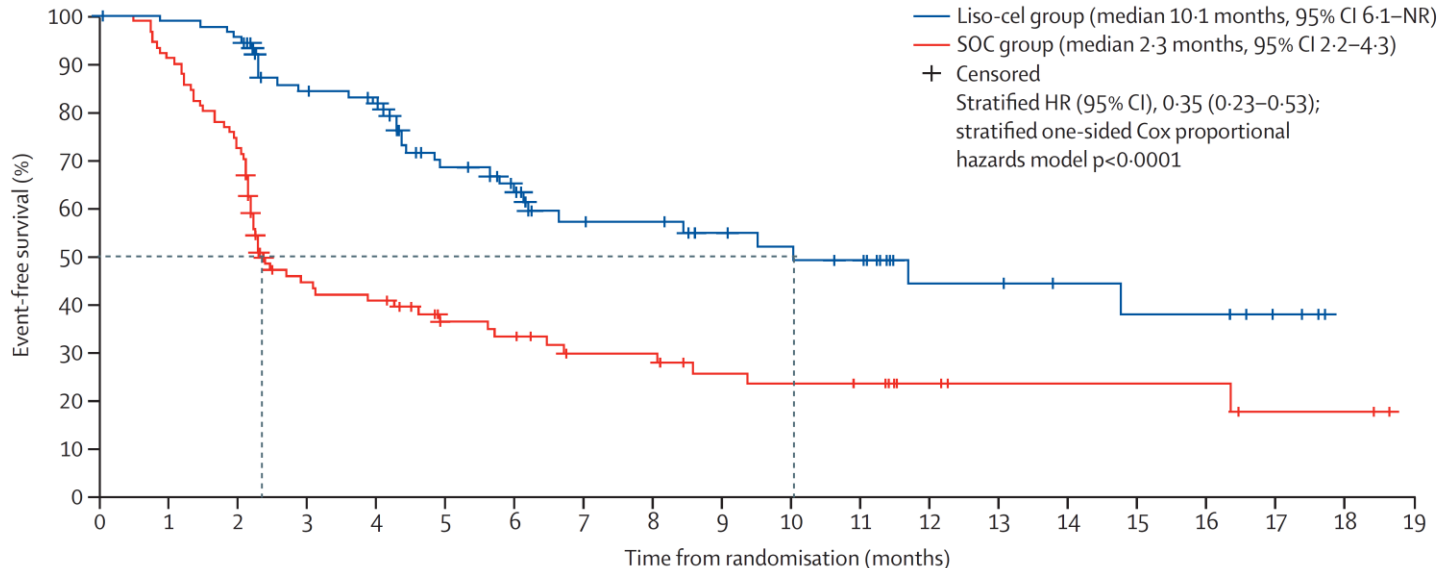
	No. of Patients	Median Event-free Survival (95% CI) mo
Axi-cel	180	8.3 (4.5–15.8)
Standard Care	179	2.0 (1.6–2.8)

Stratified hazard ratio for event or death, 0.40 (95% CI, 0.31–0.51)
P<0.001

Benefit: Welche Vorteile gibt es?

Beispiel 2: Randomisierte Studie Liso-Cel in der 2. Therapielinie bei DLBCL (Transform)

Ereignisfreies Überleben



Risiko: Welche Nebenwirkungen gibt es?

- Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome, CRS)
- Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitäts Syndrom (ICANS)
- CAR-T-assoziierte Zytopenien (ca. 10%)
- Langandauernde B-Zell-Aplasie (> 95%)

Wann können Nebenwirkungen auftreten?

Stationärer Aufenthalt ca. 17 Tage:

- Tag -5 bis -3 Lymphodepletion mit Fludarabin und Cyclophosphamid
- Pause
- Tag 0 = CAR-T-Infusion
- Tag +3 bis +8 gehäuftes Auftreten von CRS und ICANS
- Tag + 10 Entlassung

CRS Grad	
0	15%
1	15%
2	60%
3	6%
4	3%

ICANS Grad	
0	60%
1	15%
2	15%
3	10%
4	<2%

Intensivstation	
ja	10%
nein	90%

NRM ~ 2%

Wie werden Nebenwirkungen behandelt?

1. CRS

Fieber	≥ 38° C	≥ 38° C	≥ 38° C	≥ 38° C
Mit				
Hypotension	-	Kein Katecholamin	1 Katecholamin (+/- Vasopressin)	>1 Katecholamin (außer Vasopressin)
und/oder				
Hypoxie	-	O ₂ -Bedarf ≤ 6l NB	O ₂ -Bedarf >6l NB/NIV/Maske	PAP-Bedarf/ Intubationsindikation
	↓	↓	↓	↓
	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4

Wie werden Nebenwirkungen behandelt?

2. ICANS

Grad 1

Grad 2

Grad 3

Grad 4

	Immer: kalkulierte Antibiose, supportive Maßnahmen, Antipyretika, Volumentherapie			
Maßnahmen	Volumentherapie	Bolus 500-1000ml kristalloides Volumen	Verlegung Intensivstation.	Verlegung Intensivstation.
	Breitspektrum-Antibiotika-Therapie	Tocilizumab	Tocilizumab	Tocilizumab + Methylprednisolon 1000mg i.V. / 24h
	Antipyretische Therapie	Persistenz Hypoxie nach 4 Gaben Toci: Dexta i.v.10mg alle 6h	Dexamethason 10mg alle 6h, ggf. Erhöhung auf 20mg alle 6h	Mechanische Ventilation, bei Bedarf Intubation
	Fieber > 24h → Grad 2	<u>Sonderfall Axi-Cil:</u> sofort Dexamethason 10mg (1x)		Bei Nichtansprechen alternative Immunsuppression erwägen
Diagnostik	Immer: Fokussuche, Ausschlussdiagnostik, VP 2-stündlich/Monitoring, ICE Score 4-stündlich Organtoxizitäten: Transaminasen, Bilirubin, Kreatinin, Harnstoff, Flüssigkeitsbilanz, Urinproduktionsrate, spez. Gewicht d. Urins, BGA			
	VP 2-stündlich ICE-Score 4-stündl.	Wie Grad 1 + EKG sO ₂	Indikation Echokardiographie prüfen	Ggf Diagnostik Hämophagozytische Lymphohistiozytose
Anwendung Tocilizumab: Tocilizumab 8 mg/kg KG in 100ml 0,9% NaCl über 1h i.v. (Einzeldosis max. 800mg) ggf. nach 8 h bei persistierendem CRS wiederholen, max. 4 Gaben				



LeitMed
Campus

Patientenüberweisung ans
Qualifikationszentrum

Patientenüberweisung

Was sollte thematisiert werden?

- Gegenseitiges Zuhören – Kommunikation
- Lernkurve Patienteneignung
- Rolle von Tumorboards

Patientenüberweisung

Was sollte thematisiert werden?

- Herausforderung: Personalaufwand
- Herausforderung: Fallzahlen

Patientenüberweisung

Wie findet der Kontakt statt, was muss vorbereitet werden?

- Einfacher Kontakt per E-Mail oder telefonisch
- Keine Vorbereitung nötig
- Besser einmal zu viel Kontakt aufnehmen als einmal zu wenig



LeitMed
Campus

Ambulante Nachsorge

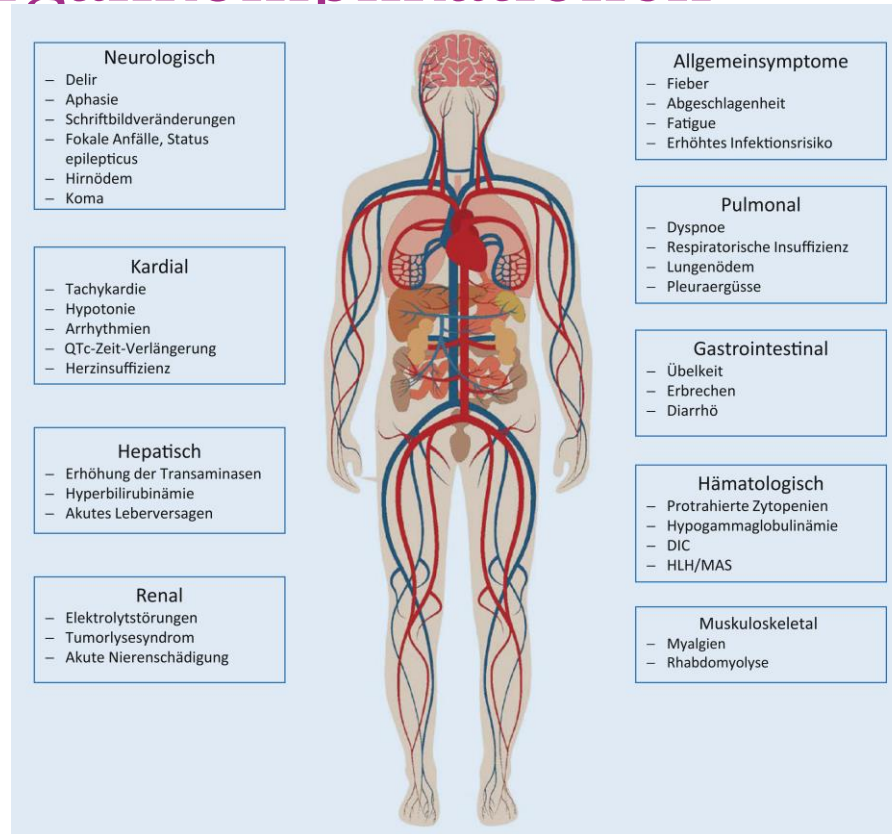
Nachsorge nach CAR-T-Zelltherapie

- Stationäre Überwachung mindestens 10 Tage nach Infusion
- Patienten-Notfallausweis ist zwingend bei Entlassung auszuhandigen.
- Ambulante Nachsorge wöchentlich bis 4 Wochen nach Gabe zwingend am CAR-T-Standort
- Dann 14-tägig bis 3 Monate nach Gabe, weiterhin alle 3 Monate im ersten Jahr in der Regel
- Integrierte Versorgung zwischen zuweisendem Hämatologen und CAR-T-Standort möglich

Ambulante Nachsorge

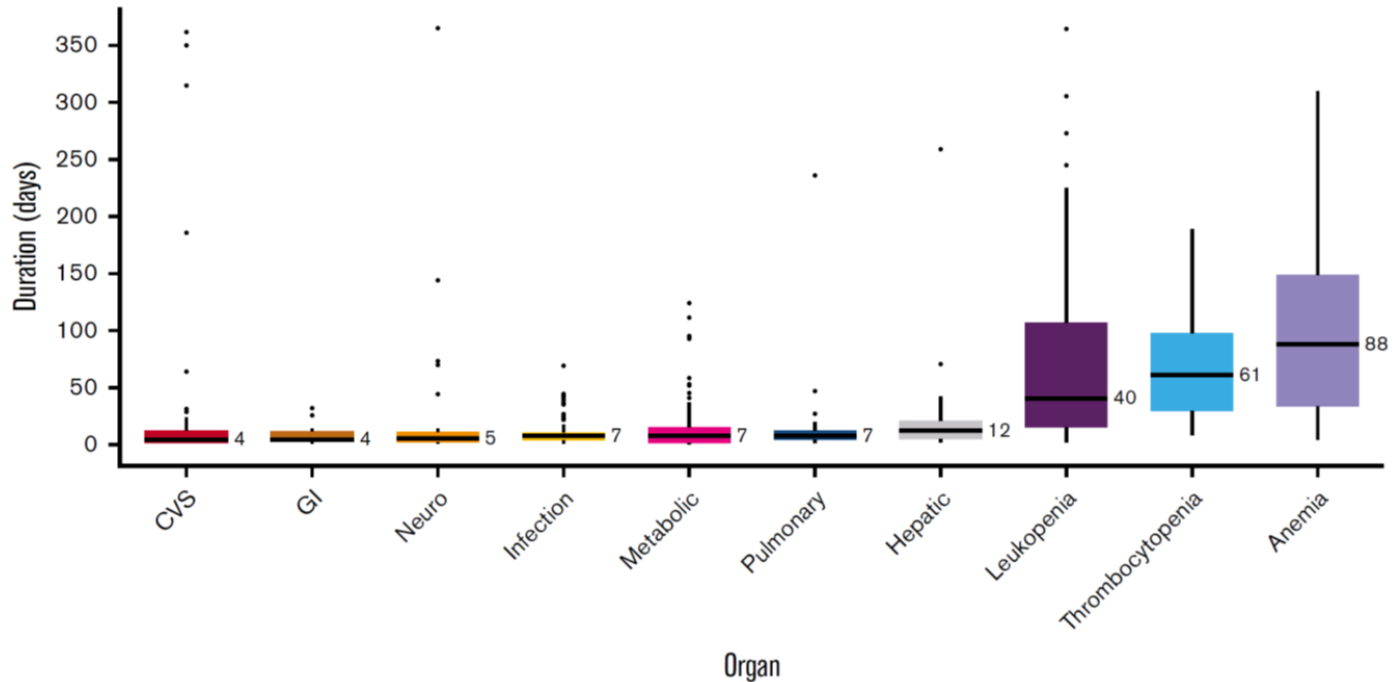
- CAR-T-spezifisch
- Vorherige Therapie
- Co-Morbiditäten
- Alter
- Psychische Faktoren
- Soziale Faktoren

Mögliche Organkomplikationen



Mögliche Langzeitkomplikationen

Vor allem Zytopenien können länger anhalten



Patientenaufklärung post-stationär

Verhalten	<ul style="list-style-type: none">• Aufenthalt des Patienten in räumlicher Nähe zum Zentrum (maximal 2 Stunden Fahrzeit) für vier Wochen nach CAR-T-Zell-Therapie• Keine aktive Teilnahme am Straßenverkehr• keine Bedienung von Maschinen• kein Umgang mit gefährlichen Substanzen o.ä. für acht Wochen nach CAR-T-Zell-Transfusion• Schulung über die Bedeutung der Symptome mit sofortiger notfallmäßiger Vorstellung in der Klinik• Mitführen des CAR-T-Zell-Notfallpasses
Warnsymptome	<ul style="list-style-type: none">• Fieber, Schüttelfrost• Atembeschwerden, schneller oder unregelmäßiger Herzschlag Starke Übelkeit oder Erbrechen, Durchfall• Verwirrtheit, Schwindelgefühl oder Benommenheit, starke Müdigkeit oder Schwäche, Zittern oder unkontrollierte Bewegungen• Kopfschmerzen• Getrübter Bewusstseinszustand, Krampfanfälle
Aufklärung über Screening auf ICANS zu Hause – Frageliste für Angehörige	<ul style="list-style-type: none">• Haben Sie Kopfschmerzen?• Ist Ihnen übel oder müssen Sie erbrechen?• Sehen oder hören Sie merkwürdige ungewohnte Dinge (z.B. Stimmen, Geräusche, Lichtblitze, Figuren), die Personen in Ihrer Umgebung nicht wahrnehmen können?• Haben Sie Probleme beim Sprechen?• Verspüren Sie ein Zittern oder ungewöhnliche Zuckungen (z.B. in den Händen)?• Haben Sie Probleme beim Schreiben?• Haben Sie Taubheitsgefühle (z.B. an den Händen und Füßen) bemerkt?• Haben Sie Schwierigkeiten, wach zu bleiben?

Antiinfektiva-Prophylaxe

	EBMT recommendation	Comment
Neutropenia	G-CSF to shorten duration of neutropenia from 14 days post-infusion can be considered	Avoid if patient has CRS or ICANS There are theoretical concerns regarding macrophage activation
Antibacterial prophylaxis	Not recommended*	Can be considered in case of prolonged neutropenia and should be based on local guidelines e.g. with levofloxacin or ciprofloxacin
Anti-viral	Valaciclovir 500 mg bid or aciclovir 800mg bd	Start from LD conditioning until one year post-CAR T-cell infusion and/or until CD4 ⁺ count >0.2x10 ⁹ /L
Anti-pneumocystis	Co-trimoxazole 480 mg once daily or 960 mg three times each week To start from LD conditioning until one-year post-CAR-T cell infusion and/or until CD4 ⁺ count >0.2x10 ⁹ /L	Can be started later depending on centre guidelines. In case of co-trimoxazole allergy, pentamidine inhalation (300 mg once every month), dapsone 100 mg daily or atovaquone 1500 mg once daily are other agents to consider
Systemic anti-fungal prophylaxis	Not recommended routinely; however, consider in patient with prolonged neutropenia and on corticosteroids	In patients with prior allo-HCT, prior invasive aspergillosis and those receiving corticosteroids, posaconazole prophylaxis should be considered
IV Immunoglobulin	Routine in children, consider in adults who have had infections with encapsulated organisms	Clinical evidence does not support routine use in adults following allo-HCT

Impfempfehlung nach CAR-T (Charité)

Impfung	> d+100	6 Mon.	7 Mon.	8 Mon.	1 Jahr	2 Jahre	Auffrischung	Kommentar
Influenza	x				x	x	Jährlich	
Tetanus		x	x	x	x		10 Jahre	Kombi- Impfung
Diphtherie		x	x	x	x		10 Jahre	
Keuchhusten/ Pertussis		x	x	x	x		Nein	
Poliomyelitis		x	x	x	x		Nein	
Hämophilus		x	x	x	x		Nein	
Pneumokokken		PCV13	PCV13	PCV13	PPV23		Nein	
Meningokokken ACWYb und Bb		x			x		Nein	
Hepatitis B		x			x		Nach Titer	
Varicella zoster		x		x			Nein	
Papillomviren (HPV)				x	x	x	Nein	

Nachsorge bei CAR-T-Zelltherapie

Datenbasis

- Wie lange persistieren CAR-T?
- Wann sind Impfungen sinnvoll?
- Pathophysiologie und Therapie der Zytopenie?
- Seltenerer Nebenwirkungen?
- Kardiovaskuläres Risiko?
- Sekundäre Malignome?

Bisher keine solide
Datenbasis



PASS
Datensammlung
sehr wichtig!

PASS Datensammlung

CIC: Hospital UPN: Date of the first cell therapy infusion..... - -
(Do not write here the date of any HSCT) yyyy mm dd

Cell Therapy - MED - A

Registration to month 6

CENTRE IDENTIFICATION

EBMT Code (CIC):

Hospital: Unit:

Contact person.....

e-mail:

PASS Datensammlung

Toxicities

	No	Yes	Grade	Date of diagnosis	Related to cell therapy	Ongoing at last assessment	Date of resolution
Cytokine storm	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	-..... -	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No: -
Neurotoxicity	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	-..... -	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No: -
Grade IV Organ toxicity as per WHO							
Liver	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	-..... -	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No: -
Lungs	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	-..... -	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No: -
Heart	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	-..... -	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No: -
Kidney	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	-..... -	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No: -
Other, specify	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	-..... -	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No: -
Bone marrow aplasia/failure	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	-..... -	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No: -
Other, specify	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	-..... -	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No: -

PASS Datensammlung

- Datenerfassung PASS:
 - Tag 0
 - 3,6 Monate
 - Jährliches Follow-up 5 Jahre
- Diagnose
- Zelltherapieprodukt, Dosis, Datum
- Ansprechen
- Tox: aGVHD, cGVHD
- Sekundär malignome
- Überleben
- Todesursache



LeitMed
Campus

Zusammenfassung

Zusammenfassung

Patientenaufklärung zur CAR-T-Zelltherapie:

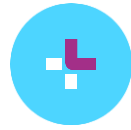
- Was ist CAR-T und wie funktioniert es?
- Erfahrung und zu erwartende Ergebnisse, Benefit und Risiko

Patientenüberweisung ans Qualifikationszentrum:

- Enge Zusammenarbeit und gute Kommunikation

Nachsorge:

- Therapie-assoziierte Toxizitäten
- Soziale und psychische Faktoren
- Sekundärer Immunglobulinmangel



LeitMed
Campus

Vielen Dank für Ihre Teilnahme.

Weitere CME aus dieser Reihe:

CAR-T-Zelltherapie – Grundlagen und Patientenidentifikation (Teil 1), verfügbar bis 26.05.2025

CAR-T-Zelltherapie – Best-Practice und Patientenmanagement in Qualifikationszentren (Teil 3), Start: November 24

Literaturverzeichnis (1/5)

- Brudno, J.N.; Kochenderfer, J.N. Recent advances in CAR T-cell toxicity: Mechanisms, manifestations and management. *Blood Rev.* 2019, 34, 45–55, doi:10.1016/j.blre.2018.11.002.
- Cao, G.; Lei, L.; Zhu, X. Efficiency and safety of autologous chimeric antigen receptor T-cells therapy used for patients with lymphoma: A systematic review and meta-analysis. *Medicine* 2019, 98, e17506, doi:10.1097/MD.00000000000017506.
- Chou, C.K.; Turtle, C.J. Assessment and management of cytokine release syndrome and neurotoxicity following CD19 CAR-T cell therapy. *Expert Opin. Biol.* 2020, 20, 653–664, doi:10.1080/14712598.2020.1729735.
- Davila, M.L.; Riviere, I.; Wang, X.; Bartido, S.; Park, J.; Curran, K.; Chung, S.S.; Stefanski, J.; Borquez-Ojeda, O.; Olszewska, M.; et al. Efficacy and toxicity management of 19-28z CAR T cell therapy in B cell acute lymphoblastic leukemia. *Sci. Transl. Med.* 2014, 6, 224ra225, doi:10.1126/scitranslmed.3008226.
- Ghorashian, S.; Kramer, A.M.; Onuoha, S.; Wright, G.; Bartram, J.; Richardson, R.; Albon, S.J.; Casanovas-Company, J.; Castro, F.; Popova, B.; et al. Enhanced CAR T cell expansion and prolonged persistence in pediatric patients with ALL treated with a low-affinity CD19 CAR. *Nat. Med.* 2019, 25, 1408–1414, doi:10.1038/s41591-019-0549-5.
- Giavridis, T.; van der Stegen, S.J.C.; Eyquem, J.; Hamieh, M.; Piersigilli, A.; Sadelain, M. CAR T cell-induced cytokine release syndrome is mediated by macrophages and abated by IL-1 blockade. *Nat. Med.* 2018, 24, 731–738, doi:10.1038/s41591-018-0041-7.

Literaturverzeichnis (2/5)

- Gust, J.; Hay, K.A.; Hanafi, L.A.; Li, D.; Myerson, D.; Gonzalez-Cuyar, L.F.; Yeung, C.; Liles, W.C.; Wurfel, M.; Lopez, J.A.; et al. Endothelial activation and blood-brain barrier disruption in neurotoxicity after adoptive immunotherapy with CD19 CAR-T cells. *Cancer Discov.* 2017, 7, 1404–1419, doi:10.1158/2159-8290.CD-17-0698.
- Hay, K.A.; Hanafi, L.A.; Li, D.; Gust, J.; Liles, W.C.; Wurfel, M.M.; Lopez, J.A.; Chen, J.; Chung, D.; Harju-Baker, S.; et al. Kinetics and biomarkers of severe cytokine release syndrome after CD19 chimeric antigen receptor-modified T-cell therapy. *Blood* 2017, 130, 2295–2306, doi:10.1182/blood-2017-06-793141.
- Jacobson, C.A.; Chavez, J.C.; Sehgal, A.R.; William, B.R.; Munoz, J.; Salles, G.A.; Casulo, C.; Munshi, P.N.; Maloney, D.G.; De Vos, S.; et al. Interim analysis of ZUMA-5: A phase II study of axicabtagene ciloleucel (axi-cel) in patients (pts) with relapsed/refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (R/R iNHL). *J. Clin. Oncol.* 2020, 38, 8008.
- Jacobson, C.A.; Hunter, B.D.; Redd, R.; Rodig, S.J.; Chen, P.H.; Wright, K.; Lipschitz, M.; Ritz, J.; Kamihara, Y.; Armand, P.; et al. Axicabtagene ciloleucel in the non-trial setting: Outcomes and correlates of response, resistance, and toxicity. *J. Clin. Oncol.* 2020, 38, 3095–3106, doi:10.1200/JCO.19.02103.
- Lee, D.W.; Santomasso, B.D.; Locke, F.L.; Ghobadi, A.; Turtle, C.J.; Brudno, J.N.; Maus, M.V.; Park, J.H.; Mead, E.; Pavletic, S.; et al. ASTCT consensus grading for cytokine release syndrome and neurologic toxicity associated with immune effector cells. *Biol. Blood Marrow Transpl.* 2019, 25, 625–638, doi:10.1016/j.bbmt.2018.12.758.

Literaturverzeichnis (3/5)

- Locke, F.L.; Ghobadi, A.; Jacobson, C.A.; Miklos, D.B.; Lekakis, L.J.; Oluwole, O.O.; Lin, Y.; Braunschweig, I.; Hill, B.T.; Timmerman, J.M.; et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): A single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol.* 2019, 20, 31–42, doi:10.1016/S1470-2045(18)30864-7.
- Maude, S.L.; Frey, N.; Shaw, P.A.; Aplenc, R.; Barrett, D.M.; Bunin, N.J.; Chew, A.; Gonzalez, V.E.; Zheng, Z.; Lacey, S.F.; et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2014, 371, 1507–1517, doi:10.1056/NEJMoa1407222.
- Maude, S.L.; Laetsch, T.W.; Buechner, J.; Rives, S.; Boyer, M.; Bittencourt, H.; Bader, P.; Verneris, M.R.; Stefanski, H.E.; Myers, G.D.; et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2018, 378, 439–448, doi:10.1056/NEJMoa1709866.
- Osborne, W.; Marzolini, M.; Tholouli, E.; Ramakrishnan, A.; Bachier, C.R.; McSweeney, P.A.; Irvine, D.; Zhang, D.; Al-Hajj, M.A.; Pule, M.A.; et al. Phase I Alexander study of AUTO3, the first CD19/22 dual targeting CAR T cell therapy, with pembrolizumab in patients with relapsed/refractory (r/r) DLBCL. *J. Clin. Oncol.* 2020, 38, 8001.
- Palomba, M.; Garcia, J.; Wang, L.; Dehner, C.; Chung, K.; Maloney, D. TRANSCEND: Lisocabtagene maraleucel (liso-cel; JCAR017) healthcare resource utilization in patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). *Blood* 2018, 132, 3545.

Literaturverzeichnis (4/5)

- Parker, K.R.; Migliorini, D.; Perkey, E.; Yost, K.E.; Bhaduri, A.; Bagga, P.; Haris, M.; Wilson, N.E.; Liu, F.; Gabunia, K.; et al. Single-cell analyses identify brain mural cells expressing CD19 as potential off-tumor targets for CAR-T immunotherapies. *Cell* 2020, 10.1016/j.cell.2020.08.022, doi:10.1016/j.cell.2020.08.022.
- Pennisi, M.; Jain, T.; Santomaso, B.D.; Mead, E.; Wudhikarn, K.; Silverberg, M.L.; Batlevi, Y.; Shouval, R.; Devlin, S.M.; Batlevi, C.; et al. Comparing CAR T-cell toxicity grading systems: Application of the ASTCT grading system and implications for management. *Blood Adv.* 2020, 4, 676–686, doi:10.1182/bloodadvances.2019000952.
- Santomaso, B.D.; Park, J.H.; Salloum, D.; Riviere, I.; Flynn, J.; Mead, E.; Halton, E.; Wang, X.; Senechal, B.; Purdon, T.; 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, doi:10.1158/2159-8290.CD-17-1319.
- Schuster, S.J.; Bishop, M.R.; Tam, C.S.; Waller, E.K.; Borchmann, P.; McGuirk, J.P.; Jager, U.; Jaglowski, S.; Andreadis, C.; Westin, J.R.; et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 2019, 380, 45–56, doi:10.1056/NEJMoa1804980.
- Stahl, K.; Schmidt, B.M.W.; Hoepfer, M.M.; Skripuletz, T.; Mohn, N.; Beutel, G.; Eder, M.; Welte, T.; Ganser, A.; Falk, C.S.; et al. Extracorporeal cytokine removal in severe CAR-T cell associated cytokine release syndrome. *J. Crit. Care* 2020, 57, 124–129, doi:10.1016/j.jcrc.2020.02.010.

Literaturverzeichnis (5/5)

- Teachey, D.T.; Lacey, S.F.; Shaw, P.A.; Melenhorst, J.J.; Maude, S.L.; Frey, N.; Pequignot, E.; Gonzalez, V.E.; Chen, F.; Finklestein, J.; et al. Identification of predictive biomarkers for cytokine release syndrome after chimeric antigen receptor t-cell therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Discov.* 2016, 6, 664–679, doi:10.1158/2159-8290.CD-16-0040.
- Topp, M.; Van Meerten, T.; Houot, R.; Minnema, M.; Milpied, N.; Lugtenburg, P.; Thieblemont, C.; Wermke, M.; Song, K.; Avivi, I.; et al. earlier steroid use with axicabtagene ciloleucel (Axi-Cel) in patients with relapsed/refractory large B cell lymphoma *Blood* 2019, 134, 243.
- Wang, M.; Munoz, J.; Goy, A.; Locke, F.L.; Jacobson, C.A.; Hill, B.T.; Timmerman, J.M.; Holmes, H.; Jaglowski, S.; Flinn, I.W.; et al. KTE-X19 CAR T-cell therapy in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 2020, 382, 1331–1342, doi:10.1056/NEJMoa1914347.
- Yakoub-Agha, I.; Chabannon, C.; Bader, P.; Basak, G.W.; Bonig, H.; Ciceri, F.; Corbacioglu, S.; Duarte, R.F.; Einsele, H.; Hudecek, M.; et al. Management of adults and children undergoing chimeric antigen receptor T-cell therapy: Best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE). *Haematologica* 2020, 105, 297–316, doi:10.3324/haematol.2019.229781.