

CAR-T-Zelltherapie – Grundlagen und Patientenidentifikation (Teil 1)

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-Zell-Programm
- 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

- **Grundlagen der CAR-T-Zelltherapie**
(Definition, Zahlen, Präparate, Indikation, Klinische Vorteile, Therapieschemata)
- **Einschätzung der Therapie**
(Was bedeutet es für den Patienten?)
- **Patientenidentifikation anhand eines praktischen Beispiels**
(Welche Patienten sollten bei einem CAR-T-Zellzentrum vorgestellt werden?)



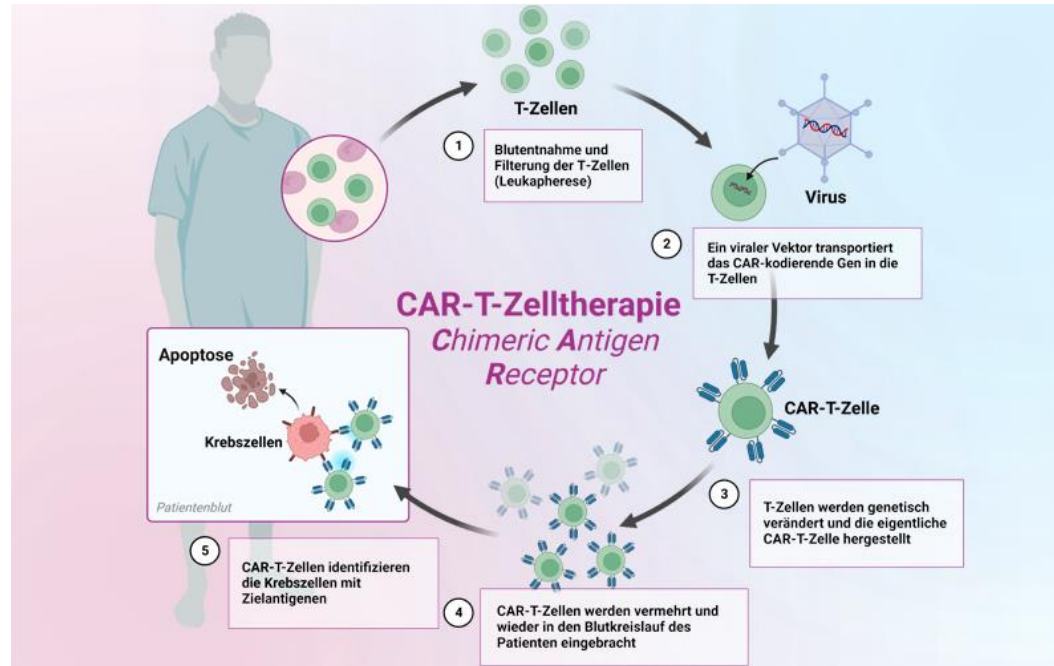
Grundlagen der CAR-T-Zelltherapie

Chimäre Antigen-Rezeptor-T-Zellen (CAR-T)



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

Chimäre Antigen-Rezeptor-T-Zellen (CAR-T)



CAR-T-Zelltherapie

Erster klinischer Einsatz



CAR-T: April 2012

- Akute Lymphatische Leukämie
- Refraktär gegen alle Chemotherapien
- Zu krank für Stammzelltransplantation
- Palliative Situation

CAR-T-Zelltherapie

Erster klinischer Einsatz



**CAR-T:
April 2012**

**Mai 2012:
komplette
Remission**



CAR-T-Zelltherapie

Nach 10 Jahren



**Heilung:
Juni 2012**

**Immer noch
persistierende
CAR-T-Zellen**



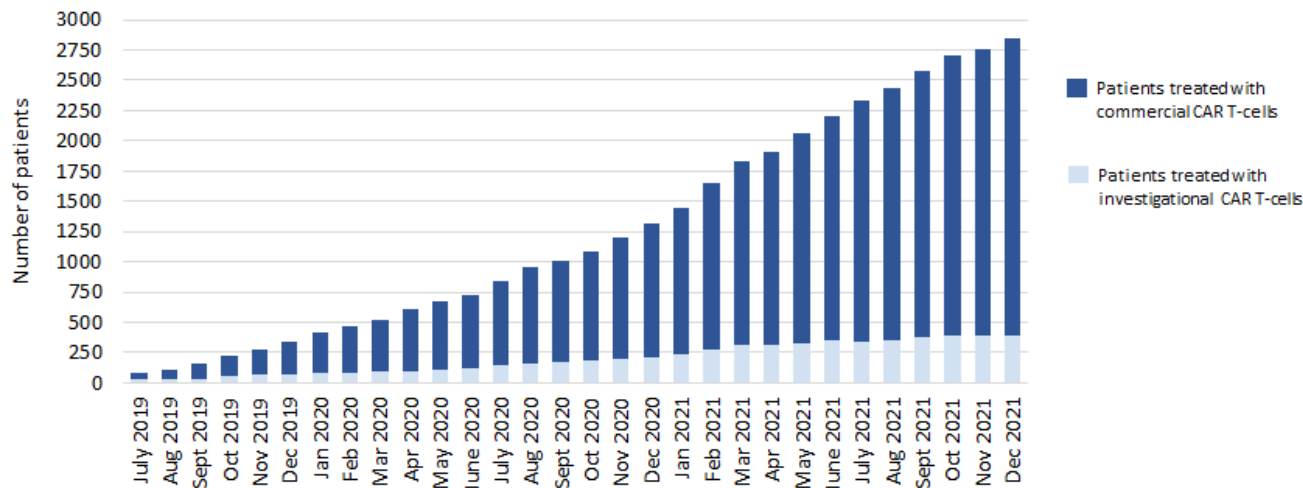
Zugelassene CAR-T-Zell-Präparate

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)
Axicaptogene 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)
Brexucaptogene autoleuce (Brexu-Cel)	CD19	Akute lymphatische Leukämie bei Patient:Innen ≥26 Jahre (2nd line) Mantelzell-Lymphom (2nd line nach Behandlung mit einem BTK-Inhibitor)
Idecaptogene vicleuce (Ide-Cel)	BCMA	Multipl. Myelom (4th line nach Behandlung mit Immunmodulator, Proteasomeninhibitor und anti-CD38)
Ciltacaptogene autoleuce (Cilta-Cel)	BCMA	Multipl. Myelom (4th line nach Behandlung mit Immunmodulator, Proteasomeninhibitor und anti-CD38)

Anzahl der CAR-T-Zell-Infusionen In Europa

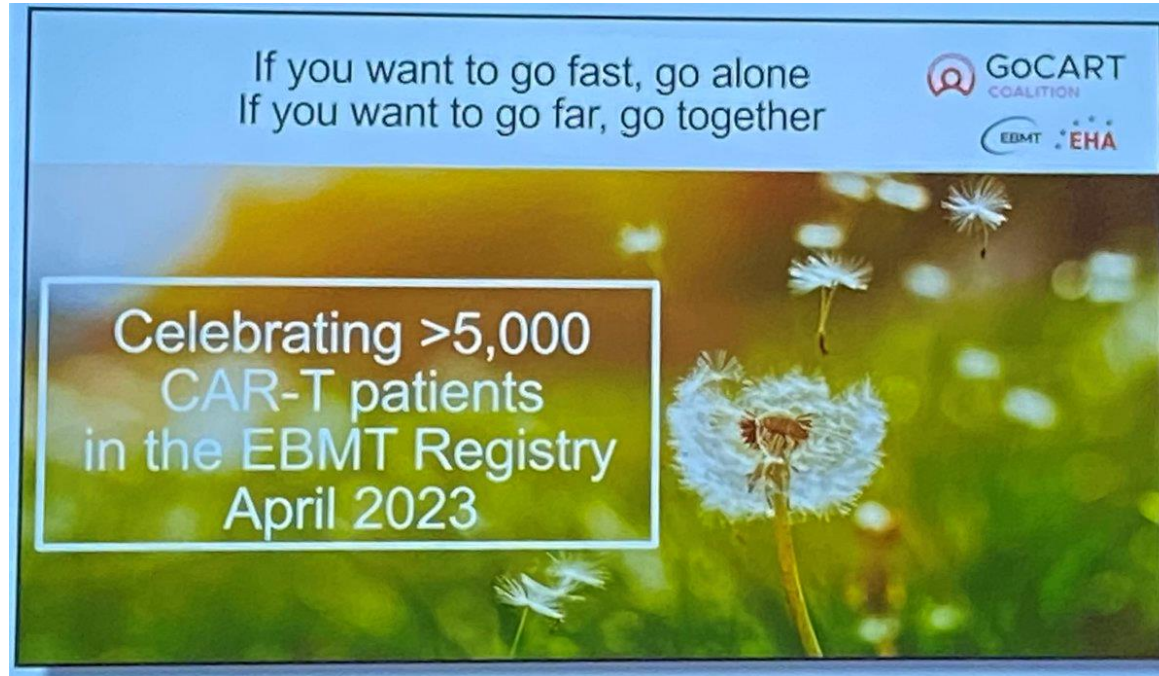
Number of CAR T-cell treated patients registered* in the EBMT Registry



Source: EBMT Registry, December 2021

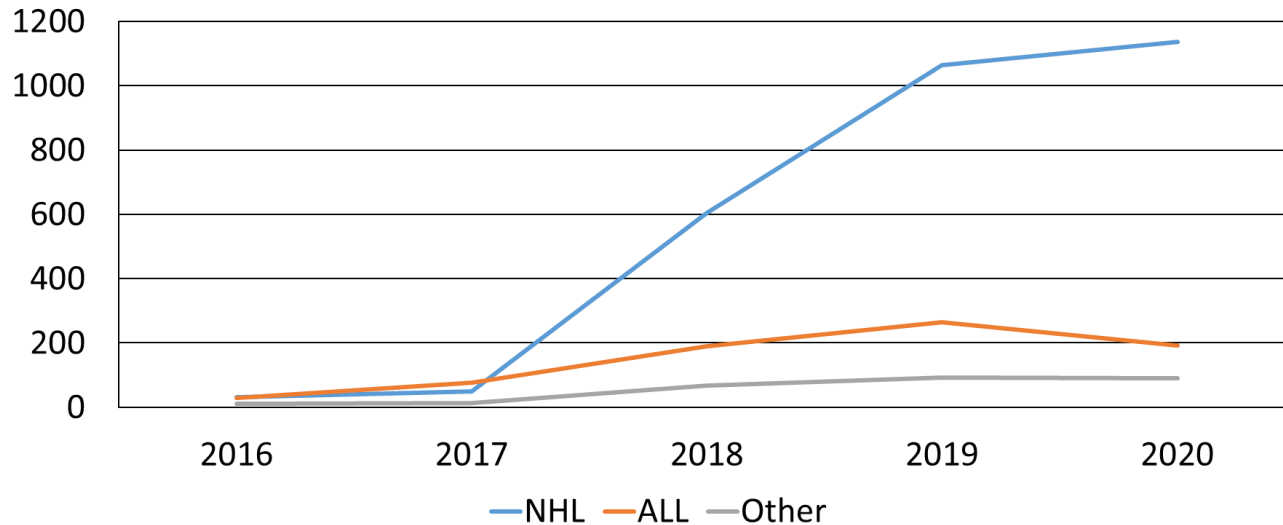
*Patients identified and marked with a CAR T-cell treatment, having at least minimal data on the diagnosis and treatment.

Anzahl der CAR-T-Zell-Infusionen In Europa



Hauptindikation der CAR-T-Zelltherapie

Non-Hodgkin-Lymphome



Klinische Vorteile durch CAR-T

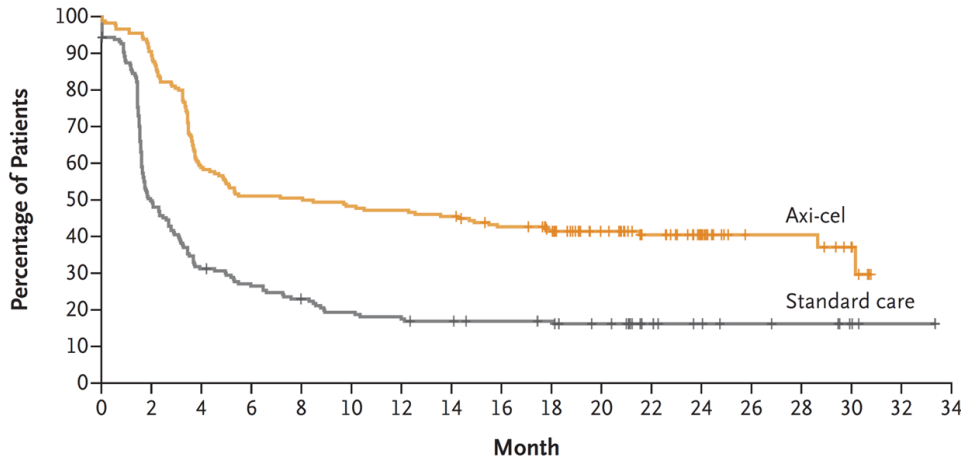
Beispiel 1: Randomisierte Studie Axi-Cel in der 2. Therapielinie bei DLBCL (Zuma7)

Relapse \leq 12 months after first-line

Comparator: standard care (chemoimmunotherapy followed by autoSCT)

N=180 in each arm

Event-free Survival

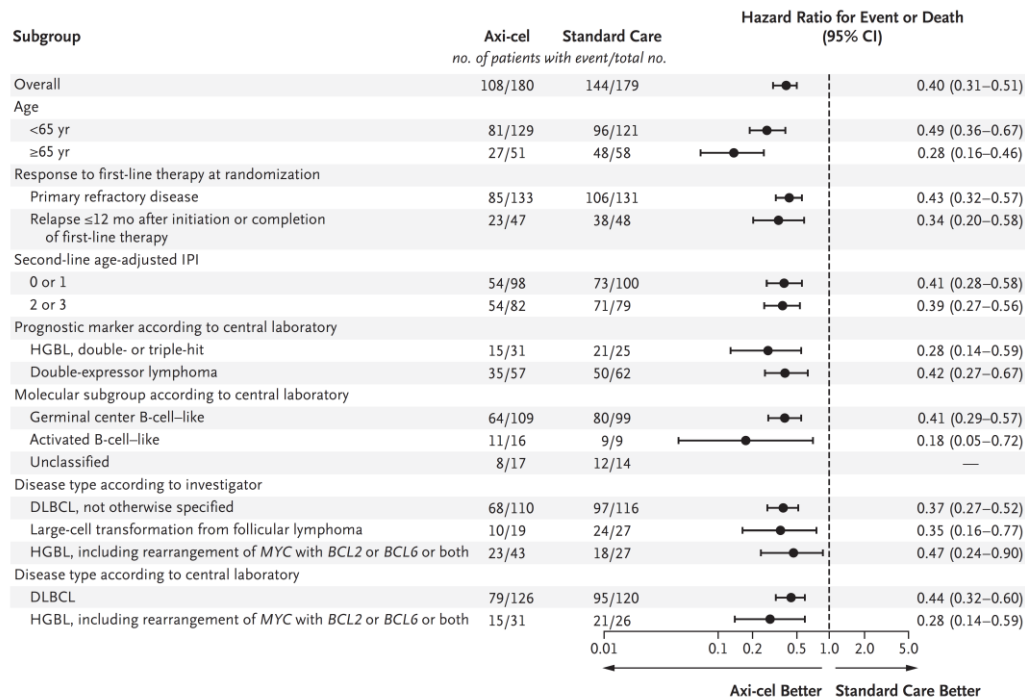


	No. of Patients	Median Event-free Survival (95% CI) mo
Axi-cel	180	8.3 (4.5–15.8)
Standard Care	179	2.0 (1.6–2.8)

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

Klinische Vorteile durch CAR-T

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

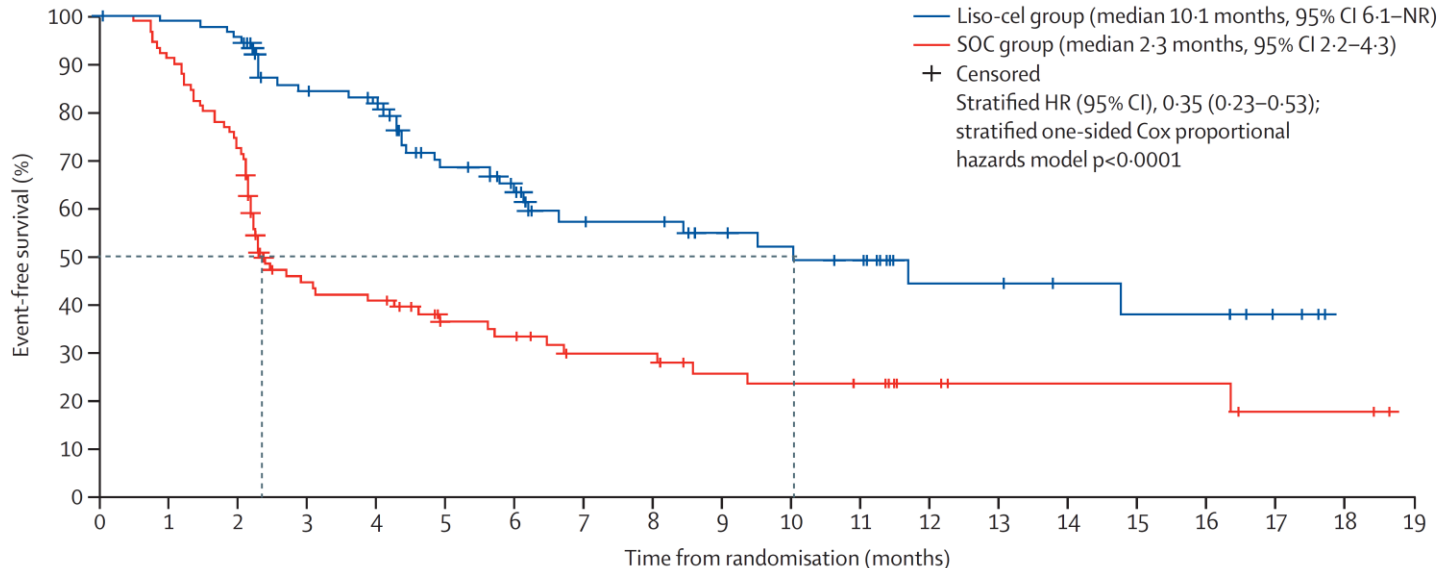


Quelle: Locke FL et al., N Engl J Med 2022;386:640–54

Klinische Vorteile durch CAR-T

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

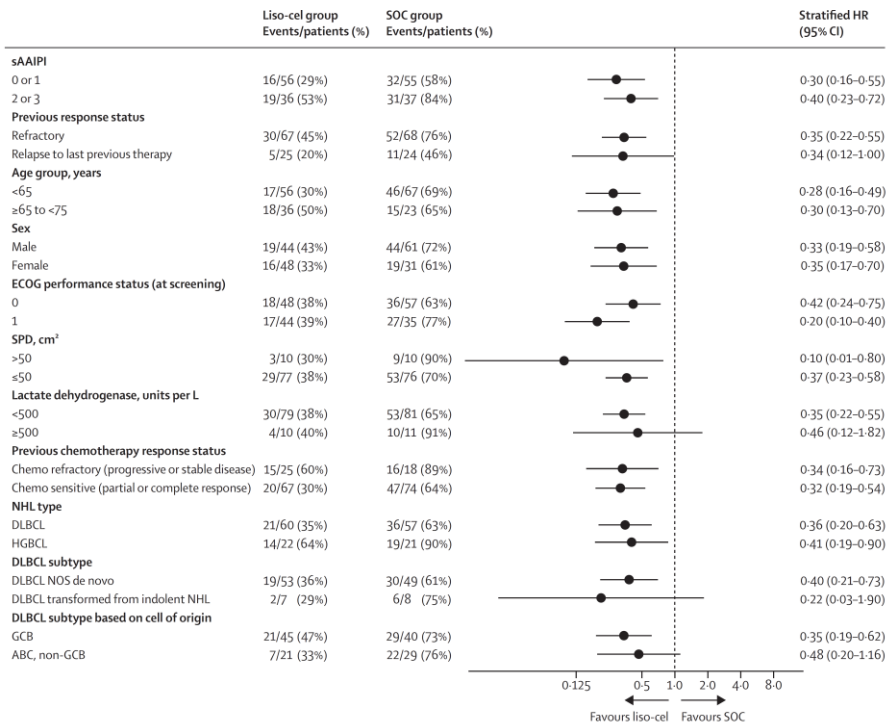
Ereignisfreies Überleben



Klinische Vorteile durch CAR-T

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

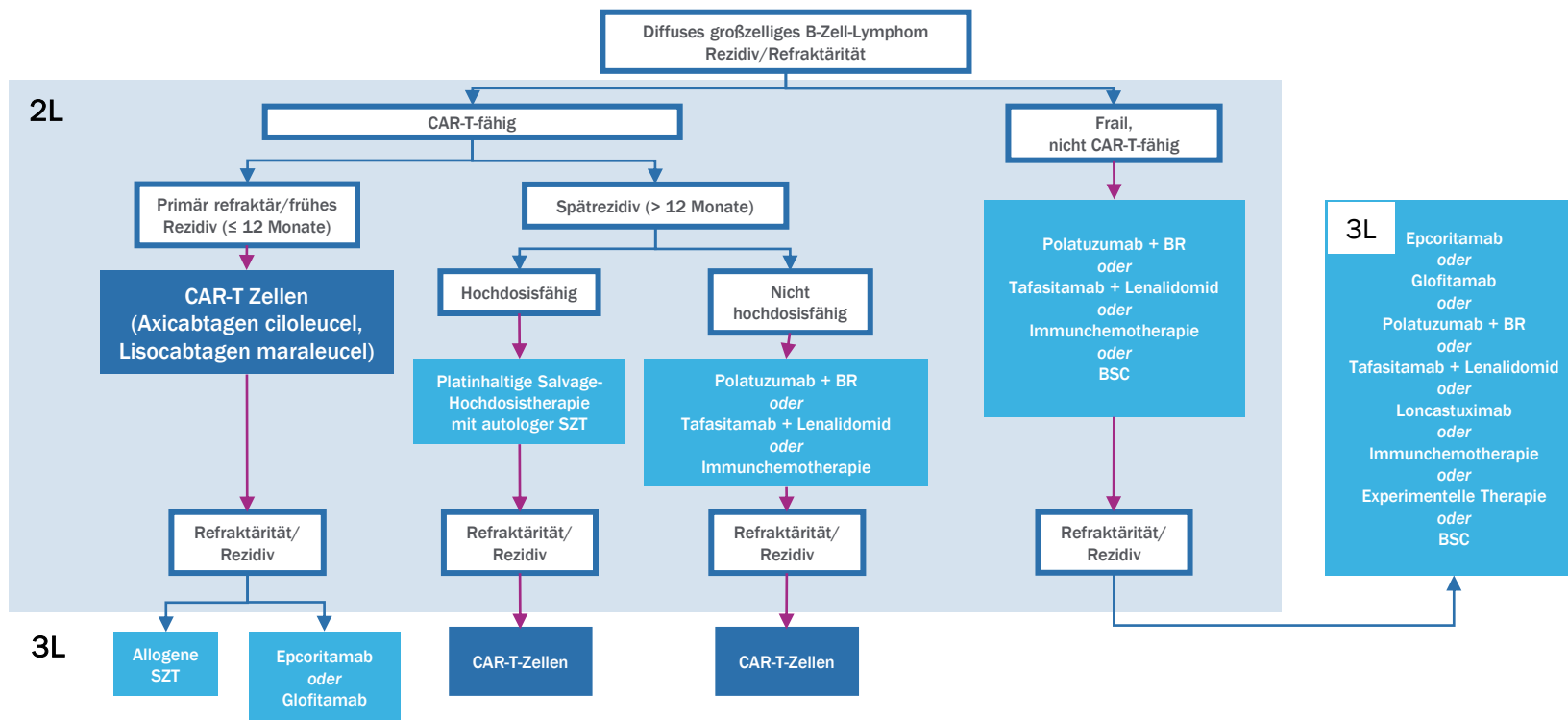
Ereignisfreies Überleben



Quelle: Kamdar M et al., Lancet 2022; 399: 2294-308

Onkopedia-Leitlinie 2024

CAR-T-Zelltherapie mit Axicabtagene Ciloleucel beim 2L DLBCL mit Frührezidiv



2L: Zweitlinie; 3L: Drittlinie; BR: Bendamustin und Rituximab; BSC: Best Supportive Care; CAR: Chimeric Antigen Receptor; DLBCL: diffus-großzelliges B-Zell-Lymphom; SZT: Stammzelltransplantation

EHA/EBMT-Guidelines

Welche Patienten kommen für eine CAR-T-Zelltherapie infrage?

Kriterien	EHA/EBMT-Empfehlung
Erfüllung der jeweiligen Indikationskriterien	
Alter	Kein Alterslimit
Performance Status	ECOG < 2, Karnofsky > 60 %, Lansky > 60 %
Lebenserwartung	Mind. 6–8 Wochen
Hohe Tumorlast	Nutzen-Risiko-Bewertung erforderlich
Krankheitsverlauf	Fehlen einer aktiven Malignität, die eine Behandlung erfordert mit Ausnahme von gutartigen Hauttumoren oder Karzinomen <i>in situ</i> (z. B. Gebärmutter, Harnblase, Brust).
Vorherige allo-SZT	Keine Kontraindikation
Vorherige Behandlung mit zielgerichteter Therapie gegen dasselbe Ziel wie CAR-T-Zelltherapie (z. B. CD19)	Keine Kontraindikation, aber Escape als Ursache des Progresses sollte ausgeschlossen werden
Immunsuppressive Vortherapie	Ggf. Kontraindikation
Bakterielle, virale oder Pilzinfektionen	Kontraindikation bei aktiver Infektion
Vorherige Erkrankungen des ZNS	Ggf. Kontraindikation



Einschätzung der Therapie

Einschätzung der Behandlung

- Grundsätzlich besser verträglich als bisherige Therapien Chemotherapie-refraktärer hämatologischer Malignome: autologe und allogene Stammzelltransplantation
- Therapie bei Patient:innen mit krankheitsbedingt eingeschränktem Allgemeinzustand möglich
- Therapie möglich bei älteren Patient:innen, die für Stammzelltransplantationen nicht in Frage kommen
- Überwachung der Sicherheit von CAR-T-Zellen jedoch von großer Bedeutung

Typische Nebenwirkungen

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

Behandlungsablauf und Toxizität

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%

Management 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

Management CRS

Grad 1

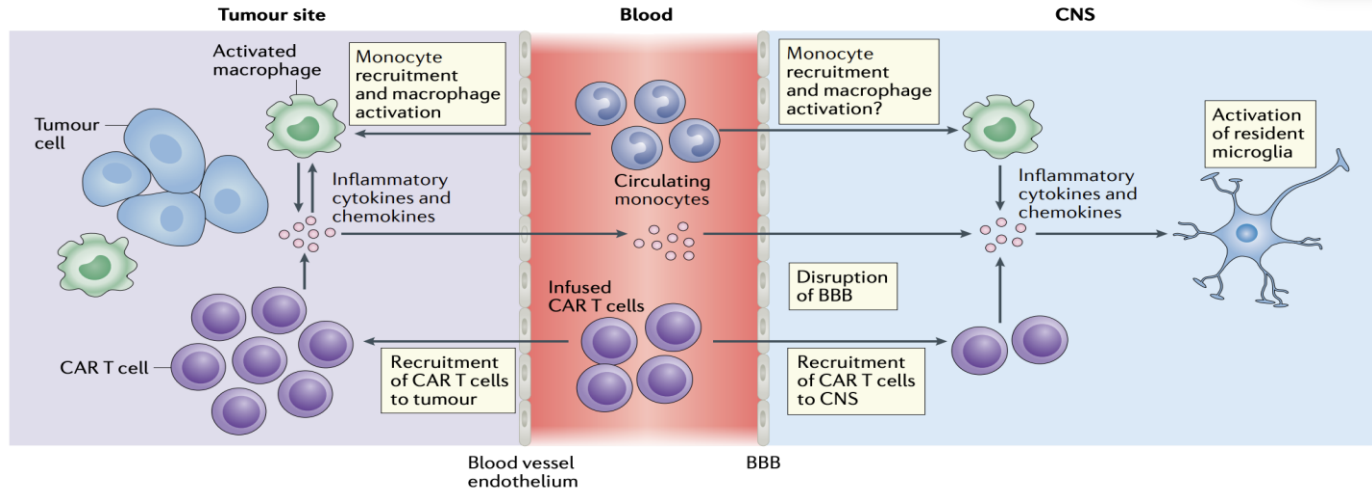
Grad 2

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: Dexa 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				

CAR-T-Zelltherapie und ICANS



1. Schädigung der Blut-Hirn-Schranke
2. Endothelaktivierung
3. Astrozytenschwellung
4. Invasion von Immunzellen
5. Neuronale Schädigung durch Zytokine
6. Excitotoxizität



**Hirnödem,
Thrombose,
Hämolyse,
Enzephalopathie**

CAR-T-Zelltherapie und ICANS

CRS: 60-90%, Fieber, Hypotonie, Hypoxie, Organversagen

ICANS: 20-50%

Beginn: Tag 3-10 nach CAR-T

Klinisches Bild:

- Verwirrtheit, Aufmerksamkeitsstörung
- Desorientiertheit
- Vigilanzminderung
- Frontale Dysinhibition
- Aphasie, Apraxie, Dyslexie
- Tremor
- Sensomotorische Defizite
- Epileptische Anfälle
- Hirnödem
- Intrakranielle Blutungen
- Tod

Risikofaktoren:

- CRS
- Tumorlast
- neurologische Vorerkrankung (NFL)
- Thrombozytopenie
- CAR-T-Zell-Typ (CD28 > 4-1BB CAR)
- Tumorerkrankung (ALL)
- Infundierte CAR-T-Zellzahl
- Präkonditionierung


Diagnostik: ICE-Score, CT/MRT, EEG, LP

Differentialdiagnostik: ZNS-Infektion, Progress, Medikamenten-UAW


Therapie: Cortison, ggf. Tocilizumab, ggf. Anakinra, ASM, Monitoring, antipyretische Therapie, ITS-Behandlung mit Hirndrucktherapie

Management ICANS


ICE Score	7-9	3-6	0-2	0
Bewußtseins-trübung	wach	erwacht auf Ansprache	wach nach Berührung	Nicht/nur durch starke taktile Stimuli erweckbar (Stupor, Koma)
Krampfanfall	-	-	- Fokaler/generalisierter Anfall, selbst-limitierend - EEG -Veränderungen, die nach Intervention sistieren	Lebensbedrohliche Krampfanfälle (> 5 min), serielle Anfälle ohne Rückkehr zur Ausgangsbewußtseinslage
Motorische Störung	-	-	-	Hemiparese, Paraparese
Intrakranielle Druckerhöhung Hirnödem	-	-	Fokal/lokales Ödem (Neurobildgebung)	Diffuses Ödem (Neurobildgebung), Abduzensparese, Stauungspapille, Beuge-/Strecksynergismen o. Cushing Triade: (Hypertonie/Bradycardie /Dyspnoe)




Grad 1



Grad 2



Grad 3



Grad 4

Management ICANS

	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
	Immer ab Grad 1: ICS und GCS alle 4h, Volumentherapie			
Maßnahmen	<p>Wenn -Risiko: Krampfprophylaxe: Levetiracetam 500mg/12h - <u>Yescarta</u>: Dexamethason 10mg(1x) erwägen</p>	<p>Wenn CRS: +Tocilizumab</p>	<p>Wenn -<u>Krampf</u>: Clonazepam 1mg i.v. und weiter mit Levetiracetam 500mg/12h - <u>Papillenödem</u>: ggf. Acetazolamid 1000mg i.v., dann 5mg/kg/12h - <u>CRS</u>: +Tocilizumab - <u>Yescarta</u>: Methylprednisolon 1000mg i.V /24h erwäg.</p>	<p>Wenn -<u>CRS</u>: +Tocilizumab -<u>Papillenödem/Hirndruckzeichen</u>: Hirndrucksenkende Maßnahmen (i.e. Acetazolamid, Mannitol) in Absprache mit Neurochirurgie. - <u>kein Ansprechen</u>: alternative Immunsuppression erwägen (Anakinra,Siltuximab)</p>
Diagnostik	<p>CAVE Schriftprobe! Evaluation Aspirationsrisiko</p>	<p>Bildgebung** Neuro-Konsil EEG LP</p>	<p>Siehe Grad 1/2</p>	<p>Siehe Grad 1/2</p>
<p>*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</p> <p>**Bildgebung: cMRT mit KM, falls nicht zeitnah verfügbar cCT mit KM, ggf. CT-Angiographie zum Ausschluss Hirnödem, Blutung und Hirndruck, Ggf. MRT Myelon bei V.a. spinaler Symptomatik. Falls EEG nicht sofort verfügbar: Prophylaxe erwägen mit Absetzen n. A. epileptischen Geschehens</p>				

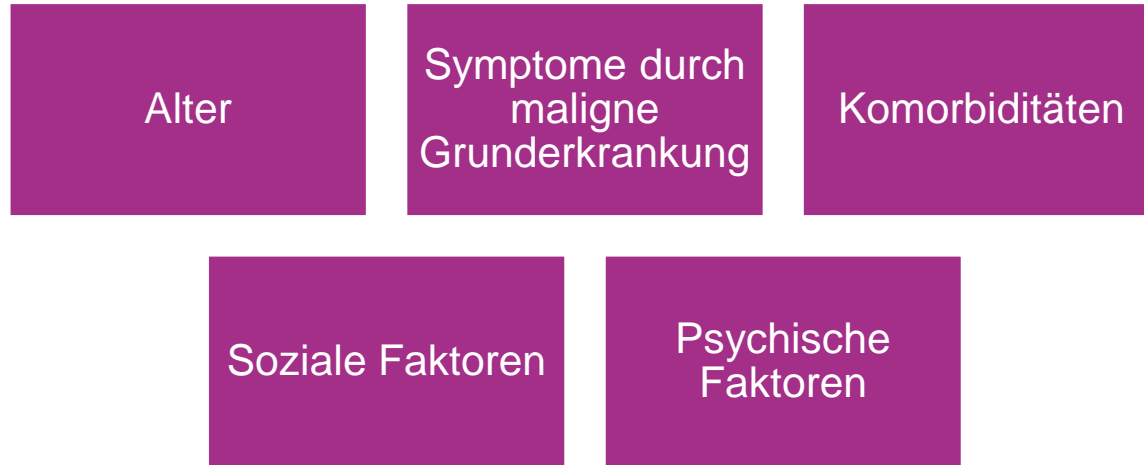


Patientenidentifikation anhand eines praktischen Beispiels

B-Zell- Malignome

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 (≥ 3 rd line) Follikuläres Lymphom (≥ 3 rd line)
Axicaptogene ciloleucel (Axi-Cel)	CD19	Diffus-Großzelliges B-Zell Lymphom (2nd line, nur bei Rückfall nach 1st line < 12 Monate) Diffus-Großzelliges B-Zell Lymphom (≥ 3 rd line) Follikuläres Lymphom (≥ 4 th line)
Brexucaptogene autoleucel (Brexu-Cel)	CD19	Akute lymphatische Leukämie bei Patient:Innen ≥ 26 Jahre (≥ 2 nd line) Mantelzell-Lymphom (≥ 2 nd line nach Behandlung mit einem BTK-Inhibitor)
Idecaptogene vicleucel (Ide-Cel)	BCMA	Multiples Myelom (≥ 4 th line nach Behandlung mit Immunmodulator, Proteasomeninhibitor und anti-CD38)
Ciltacaptogene autoleucel (Cilta-Cel)	BCMA	Multiples Myelom (≥ 4 th line nach Behandlung mit Immunmodulator, Proteasomeninhibitor und anti-CD38)

Fitness CAR-T



Fitness CAR-T

Praktisches Beispiel: Refraktäres DLBCL

Tisagenlecleucel	03/2020
Alter	80 Jahre (kurz vor 81. Geburtstag)
Komorbiditäten	Vorhofflimmern
Krankheitssymptome	Keine, ECOG 0
Psychische Faktoren	Stabil
Soziale Faktoren	Aktiv, Ehefrau

Fitness CAR-T

Praktisches Beispiel: Refraktäres DLBCL

Diagnose:

- Therapierefraktäres Diffus-großzelliges B-Zell-Lymphom (Erstdiagnose 10/2020)
- Stadium: initial III
- Lokalisationen ED: LK zervikal, nuchal, mesenterial, paraaortal, iliakal

10/20-03/21 6x R-CHOP21 - CR

07/22 Progress

07-11/22 4x R-Gem/Ox

11/22 Progress

12/22 Axi-Cel

Fitness CAR-T

Praktische Überlegungen

Alter	Höheres Alter möglich
Komorbiditäten	Zytopenien (erhöhtes Infektrisiko) CRS (Herz, Lunge) Neurotox. (Neurolog. Erkrankung)
Krankheitssymptome	Erhöhtes Risiko für NW
Soziale Faktoren	Aktiv NW, Infekte

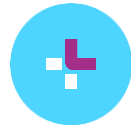


LeitMed
Campus

Zusammenfassung

Zusammenfassung

- CAR-T-Zelltherapie: Zahlen stark zunehmend
- Relativ gut verträgliche Therapie
Aber: Besondere Nebenwirkungen und aufwendiges Management
- Enge Kommunikation mit CAR-T-Zell-Zentrum sinnvoll



LeitMed
Campus

Vielen Dank für Ihre Teilnahme.

Weitere CME aus dieser Reihe:

CAR-T-Zelltherapie – Überweisungsprozess und ambulante Nachsorge (Teil 2), Start: Ende Juni 24

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.
- Hayden PJ et al. *Ann Oncol* 2022;33(3):259–275.
- 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.
- Locke FL et al. *Nat Med* 2024;30(2):507–518.
- 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.
- Onkopedia-Leitlinie „Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom“. Stand Januar 2024. Online verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@guideline/html/index.html> (Januar 2024).
- 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.

Literaturverzeichnis (4/5)

- 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.
- 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.; Santomasso, 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.
- Santomasso, 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.

Literaturverzeichnis (5/5)

- 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.
- 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.