

MARCUS HENTRICH, MÜNCHEN

Therapie mit CAR-T-Zellen

Die CAR-T-Zelltherapie ist eine individuelle immunonkologische Therapie. Sie hat die Prognose einiger hämatologischen Krebserkrankungen deutlich verbessert, bringt aber auch ein besonderes Nebenwirkungsspektrum mit sich.

CAR-T-Zellen sind autologe T-Zellen, die mit Hilfe eines lenti- oder retroviralen Vektors gentechnisch modifiziert und mit einem Antigen-bindenden Rezeptor (chimeric antigen receptor, CAR) zur Erkennung einer Zielstruktur ausgestattet werden. Durch die extrazelluläre Domäne des CARs, die vom Single-chain variable fragment (scFv)-Segment der Antigen-Bindungsregion eines monoklonalen Antikörpers abgeleitet ist, werden Zielantigene wie z.B. CD19 oder B-cell maturation antigen (BCMA) auf Tumorzellen unabhängig vom endogen exprimierten T-Zell-Rezeptor (TCR) erkannt und gebunden. Somit benötigen sie keine Prozessierung und Präsentation des Zielantigens durch antigenpräsentierende Zellen.

GRUNDLAGEN

Neben der extrazellulären Bindungsdomäne gegen das jeweilige Zielantigen verfügt ein CAR über eine Transmembrandomäne, die den CAR in der Zelle verankert und dessen Stabilität sowie die Signalweiterleitung beeinflusst. Zudem besitzt ein CAR intrazelluläre Domänen, die Bestandteile des T-Zell-Rezeptors aufweisen, und in eine kostimulatorische Domäne (meist CD28 oder 4-1BB) und eine signalaktivierende Domäne (meist CD3 ζ) unterteilt werden¹ (Abb. 1). Durch Kostimulation soll die Immuntoleranz bzw. Anergie der T-Zellen gegenüber Tumorantigenen durch Proliferation und Aktivierung des CARs überwunden und die T-Zell-Effektorfunktion verstärkt werden. Die signalaktivierende

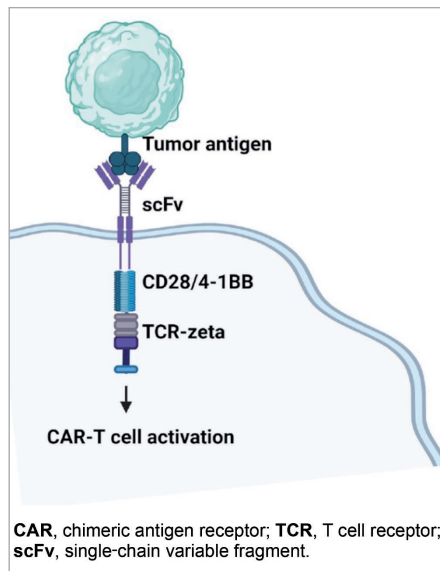


Abb. 1 Schematische Darstellung eines CARs¹

Domäne dient ebenfalls der Aktivierung der CAR-T-Zellen nach Bindung an das Antigen.

Die T-Zellen des Patienten werden durch Leukapherese gewonnen und in das verarbeitende Labor geschickt, wo die technisch sehr aufwendige Prozessierung mit anschließender Kryokonservierung erfolgt. Dieser Prozess dauert ca. 3 Wochen und nimmt somit deutlich weniger Zeit in Anspruch als noch vor einigen Jahren, da die Herstellung mittlerweile auch in Europa möglich ist.

Das kryokonservierte CAR-T-Zell-Konstrukt wird dann in die jeweilige Klinik transportiert, aufgetaut und dem Patienten, der zuvor eine lymphodepletierende Chemotherapie erhalten hat, transfundiert. Eine Therapie mit CAR-T-Zellen ist logistisch also sehr aufwendig und derzeit noch an ausgewählte Zentren gebunden.

INDIKATIONEN

Bei Erwachsenen sind CAR-T-Zell-Konstrukte derzeit zugelassen für Patienten mit bestimmten rezidierten/refraktären B-Zell-Lymphomen, mit Rezidiv eines multiplen Myeloms oder Rezidiv einer B-akuten lymphatischen Leukämie (Tab. 1).

Diffuses großzelliges B-Zell Lymphom

Patienten mit **diffus großzelliges B-Zell Lymphom** (DLBCL), die auf die Primärtherapie nicht ansprechen oder innerhalb eines Jahres nach Ende der Therapie einen Progress bzw. ein Rezidiv erleiden, haben eine sehr ungünstige Prognose. In zwei randomisierten Studien haben sich gegen CD19-gerichtete CAR-T-Zellen gegenüber dem alten Therapiestandard einer Hochdosistherapie (HDCT) mit autologer Stammzelltransplantation (ASCT) als signifikant überlegen erwiesen (Tab. 2).²⁻⁶ In der Studie ZUMA-7 führte eine Therapie mit Axicabtagen-Ciloleucel (Axi-cel) zu einer signifikant höheren Rate kompletter Remissionen (CR, 65% vs. 32%) sowie einem längeren ereignisfreien Überleben (Median 8.3 vs. 2.5 Monate) und Gesamtüberleben (Median nicht erreicht vs. 31.1 Monaten).²⁻³ Obwohl der Anteil von Patienten mit Grad ≥ 3 unerwünschten Ereignissen im Axi-cel-Arm höher war als im Vergleichsarm (94% vs. 82%), war die Lebensqualität signifikant besser als unter Standardtherapie.⁴ Während Lisocabtagen-Maraleucel (Liso-cel) ebenfalls zu einem signifikanten Vorteil

Name	Handels-name	Ziel-antigen	Costimulat. Domäne	Signal- bzw. Akti- vierungsdomäne	Indikation	Vorthérapien
Axicabtagen- Ciloleucel (Axi-cel)	Yescarta	CD19	CD28	CD3-zeta	DLBCL/HGBL r/r DLBCL/PMBCL r/r folliculäres Lymphom	refraktär/progredient ≤12 Mo* ≥ 2 ≥ 3
Lisocabtagen- Maraleucel (Liso-cel)	Breyanzi	CD19	4-1BB (CD137)	CD3-zeta	DLBCL/HGBL/PMBCL/ FL3B DLBCL/PMBCL/FL3B	refraktär/progr. ≤12 Mo* ≥ 2
Tisagenlecleucel (Tiso-cel)	Kymriah	CD19	4-1BB (CD137)	CD3-zeta	r/r DLBCL r/r FL B-ALL (Erw. bis 25 J)	≥ 2 ≥ 2 n. alloTx oder ≥ 2
Brexucabtagen autoleucel	Tecartus	CD19	CD28	CD3-zeta	r/r MCL B-Vorl. ALL ab 26. J	≥ 2 (einschl. BTKI) r/r
Ciltacabtagene autoleucel (Cilta-cel)	Carvycti	BCMA	4-1BB (CD137)	CD3-zeta	r/r multiples Myelom	≥ 1 **
Idecabtagen vi- cleucel (Ide-cel)	Abecma	BCMA	4-1BB (CD137)	CD3-zeta	r/r multiples Myelom	≥ 2 ***

R/r: rezidiert oder refraktär; DLBCL, diffuses großzelliges B-Zell Lymphom; HGBL, high grade B-Zell-Lymphom; PMBCL, primär mediastinales B-Zell-Lymphom; FL3B, folliculäre Lymphom Grad 3B; B-ALL, B-akute lymphatische Leukämie; MCL, Mantelzell-Lymphom

* nach Ende der primären systemischen Therapie

** darunter mind. 1 Proteasom-Inhibitor, 1 immunmodulatorische Substanz und refraktär auf Lenalidomid

*** darunter mind. 1 Proteasom-Inhibitor, 1 immunmodulatorische Substanz und 1 CD38-AK und Progress unter der letzten Therapie

Tab. 1 CAR-T-Zell-Konstrukte mit Zulassung in D für die Therapie Erwachsener (Stand 03/25)

Studie	Therapie	Indikation	N	ORR	CR	EFS /PFS	OS	Referenz
ZUMA-7	Axi-cel vs. HDCT/ ASCT	r/r DLBCL oder HGBCL, 2. Linie	359	83% vs. 50%	65% vs. 32%	EFS: 8,3 vs. 2,0 Mo (HR 0,40) PFS: 14,7 vs. 3,7 Mo (HR 0,49)	Median n.r. vs. 31,1 Mo; 4 J.: 54,6% vs. 46,0% (HR 0,73)	Locke 2022 ² Westin 2023 ³
TRANSFORM	Liso-cel vs. HDCT/ ASCT	Aggressive B-NHL, 2. Linie	184	79% vs. 44%	61% vs. 36%	EFS 12 Mo: 10,1 vs. 2,3 mo (HR 0,31) PFS n.r. vs. 6,2 Mo (HR 0,42)	Median n.r. vs. 16,4 Mo (HR 0,51); 36 Mo: 62,8% vs. 51,8%	Kamdar 2022 ⁵ Kamdar 2024 ⁶
BELINDA	Tisa-cel vs. HDCT/ ASCT	Aggressive B-NHL, 2. Linie	322	46,3 vs. 42,5%	28,4 vs. 27,5 Wo	EFS: 3,0 vs. 3,0 Mo	n.r.	Bishop 2022 ⁷
KarMMA-3	Ide-cel vs. Standard	Multiples Myelom, 2-4 Vorthérp.	386	71% vs. 42%	39% vs. 5%	PFS: 13,3 vs. 4,4 Mo (HR 0,49)	n.r.	Rodriguez- Otero 2023 ⁸
CCARTI- TUDE-4	Cilta-cel vs. PvD or DPd	Multiples Myelom, 2. Linie*	419	84,6% vs. 67,3%	73,1% vs. 21,8%	PFS 12 Mo: 75,9% vs. 48,6%; medianes PFS n. erreicht vs. 11,6 Mo (HR 0,26)	n.r.	San Miguel 2023 ⁹

HDCT/ASCT, high dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation; DLBCL, diffuses großzelliges B-Zell Lymphom; HGBL, high grade B-Zell-Lymphom;

r/r DLBCL, rezidierte/refraktäre DLBCL innerhalb von 12 Monaten nach Ende der Primärtherapie

* darunter mind. 1 Proteasom-Inhibitor, 1 immunmodulatorische Substanz und refraktär auf Lenalidomid;

PvD, Pomalidomid, Bortezomib, Dexamethason; DPd, Daratumumab, Pomalidomid, Dexamethason; n.r., not reported; HR, Hazard ratio

Tab. 2 Ergebnisse aus randomisierten Studien zum Einsatz einer Therapie mit CAR-T-Zellen

im ereignisfreien Überleben (EFS) und progressionsfreien Überleben (PFS) sowie zu einem numerischen Vorteil im Gesamtüberleben führte,^{5,6} zeigte sich nach Therapie mit Tisagenlecleucel (Tiso-cel) kein Vorteil gegenüber einer HDCT mit ASCT.⁷

Bereits vor diesen randomisierten Studien waren die drei genannten CAR-T-

Zell-Konstrukte für Patienten mit Rezi-div nach mindestens 2 Vorthérapien auf Basis von Ergebnissen aus Phase 2-Studien zugelassen worden und stellen in dieser Situation eine wichtige Therapieoption dar.

Multiples Myelom

Für die Therapie von Patienten mit re-

zidiertem/refraktären (r/r) multiplem Myelom sind zwei Anti-BCMA-CAR-T-Zell-Produkte zugelassen: Idecabtagen vicleucel (Ide-cel) und Ciltacabtagene autoleucel (Cilta-cel). In einer randomisierten Phase III-Studie führte Ide-Cel bei Pat. mit 2-4 Vorthérapien zu einem PFS von 13,3 Monaten mit 39% kompletten Remissionen gegenüber

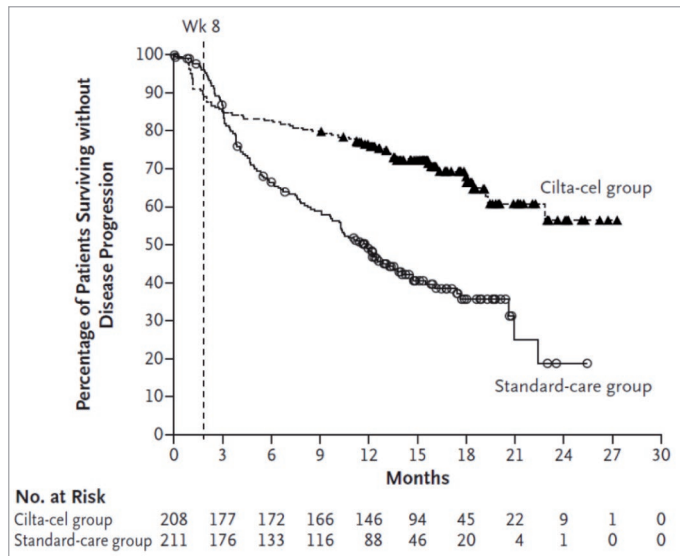


Abb. 2 Progressionsfreies Überleben bei Patienten mit Multiplem Myelom und 1-3 Vortherapien⁹

4,4 Monaten und einer CR-Rate von 5% unter einer Standardtherapie und ist für Patienten nach mindestens 2 Vortherapien zugelassen (Tabelle 2).⁸ Cilta-Cel ist hingegen bereits als Zweitlinientherapie zugelassen für Patienten mit r/r Myelom, sofern die Vorbehandlung eine immunmodulatorische Substanz (IMiD) und einen Proteasominhibitor (PI) eingeschlossen hat und die Patienten unter der letzten Therapie progredient sowie gegenüber Lenalidomid refraktär sind. Hintergrund sind Ergebnisse der randomisierten CARTITUDE-4-Studie, im Rahmen derer Cilta-cel bei Patienten mit 1-3 Vortherapien im Vergleich zu einer Standardtherapie zu einer signifikant höheren CR-Rate (73,1% vs. 21,8%), einer höheren Rate an MRD-Negativität (60,6% vs. 15,6%) und zu einer signifikanten Verlängerung des PFS geführt hatte (Abb. 2).⁹

Andere Indikationen

In Europa sind die CD19-CAR-T-Zell-Präparate Axi-cel und Tisa-cel auch zur Dritt- und Viertlinientherapie bei Patienten mit follikulärem Lymphom zugelassen, Brexucabtagen autoleucel

zudem für die Drittlinientherapie bei Patienten mit Mantelzelllymphom. Im Rahmen klinischer Studien werden CAR-T-Zellen auch bei soliden Tumoren sowie bei rheumatologischen und neurologischen Erkrankungen geprüft mit zum Teil beeinträ-

ckenden Ergebnissen insbesondere bei Autoimmunerkrankungen.

NEBENWIRKUNGEN

Zu den häufigen und relevanten Nebenwirkungen einer Therapie mit CAR-T-Zellen zählen das Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS), das Immuneffektorzell-assoziierte Neurotoxizitätssyndrom (ICANS), Infektionen und Zytopenien, die das Risiko für schwere Infektionen weiter erhöhen.

Das Nebenwirkungsprofil der zugelassenen Produkte ist insgesamt ähnlich, weist jedoch einige graduelle Unterschiede auf. Beispielsweise ist der Anteil an Patienten, die ein ICANS $\geq$ Grad 3 entwickeln, unter Therapie mit Axi-cel höher, als bei Anwendung von Liso-cel oder Tisa-cel.

ZYTOKIN-FREISETZUNGSSYNDROM

Ein CRS tritt als akutes bis subakutes Krankheitsbild in der Regel 2-3 Tage nach Therapie, zum Teil aber auch bereits an Tag 1, selten verzögert nach wenigen Wochen auf. Es ist Ausdruck der Freisetzung proinflammatorischer Zytokine wie Interleukin-6, Interleukin-1 oder TNF α . Leitsymptome sind

Fieber nicht-infektiöser Ursache, Müdigkeit, Übelkeit, grippeähnliche Symptome mit Kopf- und Gliederschmerzen, Hypotonie oder Atemnot mit Hypoxie. Bei aggressiven B-Zell-Lymphomen bzw. DLBCL ist die Inzidenz eines CRS hoch (ca. 90% unter Axi-cel, ca. 60% unter Tisa-cel und 50% unter Liso-cel), schwergradige Verläufe ($\geq$ Grad 3) sind jedoch deutlich seltener. Es gibt sowohl Patienten-assoziierte Risikofaktoren für das Auftreten eines CRS wie z.B. eine hohe Tumorlast oder Komorbiditäten, wie auch behandlungsassoziierte Faktoren wie die Art des CAR-Targetantigens (CD19 > CD22/BCMA) oder die Dosis der transfundierten CAR-T-Zellen (2×10^6 – 2×10^8 /kg KG).¹⁰

Therapie der Wahl ist die Gabe des IL-6-Rezeptor-Antagonisten Tocilizumab. Bei unzureichender Wirkung kommen Kortikosteroide und gegebenenfalls Anakinra zum Einsatz. Die Graduierung und Therapie des CRS richtet sich nach nationalen und internationalen Leitlinien.¹⁰⁻¹⁴

ICANS

Ein ICANS entwickelt sich meist 5-6 Tage, sehr selten auch spät bis zu 4 Wochen nach Gabe der Therapie, oft gleichzeitig mit einem CRS oder mit kurzem zeitlichen Verzug.¹⁰ Unter Therapie mit Axi-cel tritt ein ICANS bei bis zu 64% aller Patienten auf, die Rate schwerwiegender Verläufe ($\geq$ Grad 3) liegt jedoch unter 30%. Neurologische Störungen reichen von leichten Symptomen wie Schläfrigkeit oder leichter Desorientiertheit bis hin zu ausgeprägter Verwirrtheit, Dysphasie, Aphasie, Krampfanfällen und Störungen der motorischen Funktion, sofern keine adäquate Therapie erfolgt. Für die Beurteilung eines ICANS wird der 10 Punkte Immune Effector Cell Ence-

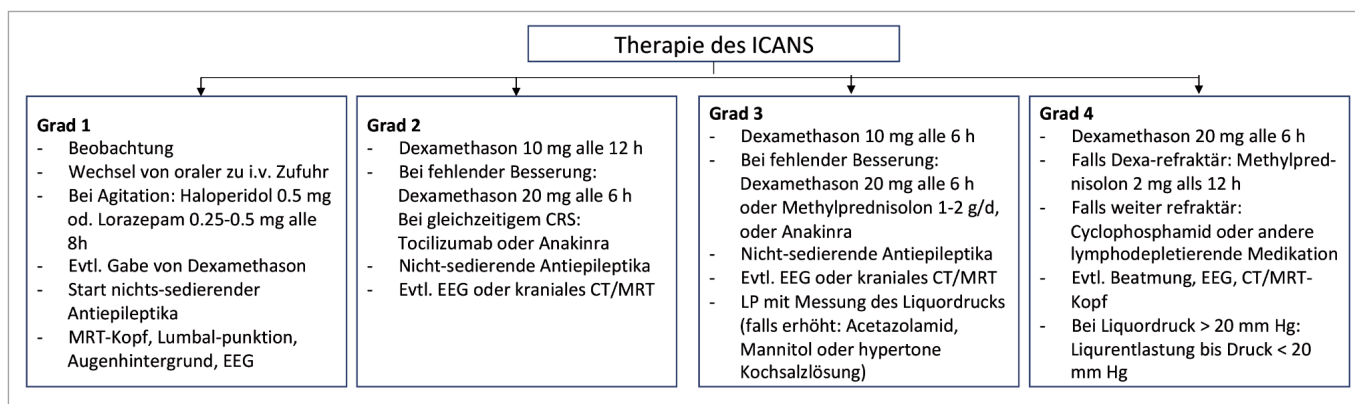


Abb. 3 Empfehlungen zur Therapie des ICANS¹³; ASTCT-Graduierung siehe¹²

phalopathy Score (ICE-Score) herangezogen.¹²⁻¹⁴ Die Therapie basiert auf Gabe von Kortikosteroiden (primär Dexamethason) und richtet sich nach dem Schweregrad (Abb. 3). Gegebenenfalls ist auch die Gabe nicht sedierender antiepileptischer Medikamente wie z.B. Levetiracetam sinnvoll. Liegt gleichzeitig ein CRS vor, erfolgt die Behandlung entsprechend der in Leitlinien vorgegebenen Algorithmen einer CRS-Therapie.

INFEKTIONEN

Neben der T-Zell-Suppression durch die lymphodepletierende Vortherapie und ggfls. Therapie eines CRS/ICANS mit Dexamethason weisen Patienten nach CAR-T-Zell-Therapie eine massive B-Zell-Suppression auf. Hieraus ergibt sich deutlich erhöhtes Risiko für bakterielle, virale und fungale Infektionen.¹¹⁻¹⁵ Obligat sind eine PjP-Prophylaxe mit Cotrimoxazol und eine HSV/VZV-Prophylaxe mit Aciclovir/Valaciclovir. Zudem sollte ein CMV-Monitoring erfolgen und der IgG-Spiegel überwacht werden mit Substitution von Immunglobulinen, wenn der IgG-Serumspiegel unter 4 g/l (400 mg/dl) abfällt. Wichtig ist zudem ein ausreichender Impfstatus zumindest gegen Covid-19, Influenza und Pneumokokken.

ZYTOPENIEN

Sehr häufig entwickeln sich zum Teil lang anhaltende Zytopenien als Ausdruck eines Immuneffektor-Zell-assoziierten Hämatotoxizität (ICAHT). Anhand des sog. CAR-HEMATOTOX scores kann anhand von 5 Kriterien (Zahl der Thrombozyten, Zahl der Neutrophilen, Hämoglobin, CrP, Ferritin) eine Niedrig- von einer Hochrisikogruppe unterschieden werden.¹⁶ Die zwei Gruppen weisen große Unterschiede in Bezug auf die Zytopeniendauer (3-6 Tage vs. 9-14 Tage) und die Rate schwerer Infektionen (5-8% vs. 30-40%) auf. Neben der Gabe von Blutprodukten, kann eine Therapie mit hämatopoetischen Wachstumsfaktoren (G-CSF, Erythropoetin) sinnvoll sein und im Zweifelsfalle auch die Reinfusion eines autologen Stammzell-Back-Ups.

EINSATZ BEI HIV

Menschen mit HIV (PLWH) weisen auch unter einer modernen ART ein ca. 10-20-erhötes Risiko für die Entwicklung eines aggressiven B-Zell-Lymphoms auf.^{17,18} In der westlichen Welt sind Non-Hodgkin-Lymphome die häufigste AIDS-assoziierte Todesursache. Da eine HIV-Infektion in den bisherigen klinischen Studien zur CAR-T-Zell-Therapie ein Ausschlusskriterium darstellte, beschränken sich die

Erfahrungen mit dieser Therapie bei PLWH und DLBCL auf kleinere Fallserien und retrospektive Analysen.^{19,20} Eingesetzt wurde bisher nur das mithilfe eines Gamma-Retrovirus transgenisierte CAR-T-Zellprodukt Axicabtagen-Ciloleucel (Axi-cel). Aus den vorliegenden Berichten geht hervor, dass eine Therapie mit CAR-T-Zellen bzw. mit Axi-cel auch bei PLWH gut machbar ist. Von sechs Patienten mit HIV-DLBCL, die mit Axi-Cel behandelt wurden, war bei vieren keine Viruslast nachweisbar und die mediane CD4-Zellzahl lag bei 221/μl (52-629).¹⁹ Es ergaben sich keine Hinweise auf eine im Vergleich zum Einsatz bei Personen ohne HIV verminderte Wirksamkeit oder auf erhöhte Toxizitätsraten. In einer US-Amerikanischen Kohortenstudie wurden 21 PLWH analysiert, die wegen eines DLBCL (n=19) oder anderen Lymphomen (n=2) mit Axi-cel (n=20) oder Brexu-cel (n=1) behandelt wurden. Die mediane Zahl CD4+ T-Helferzellen vor CAR-T-Zelltherapie betrug 228/μl (0-252) und bei 8 von 10 Patienten war keine Viruslast nachweisbar. Auch in dieser Auswertung zeigten sich in Bezug auf Toxizität und Wirksamkeit der Therapie keine Unterschiede zum Einsatz von CART bei PLWH im Vergleich zum Einsatz bei Lymphom-Patienten ohne HIV.²⁰

Die Verwendung von Axi-cel bei HIV-DLBCL wurde von den Kostenträgern bisher jedoch zumeist abgelehnt mit der Argumentation, dass es hierzu keine Erfahrungen aus klinischen Studien gibt. Dieser Einschätzung stehen jahrzehntelange Erfahrungen sowie Empfehlungen nationaler und internationaler Leitlinien entgegen, denen zufolge sich die antineoplastische Therapie bei PLWH nicht unterscheiden sollte von den Therapien, die bei Patienten ohne HIV etabliert sind.^{17,18} In spezialisierten Tumorboards sollte auf diese Empfehlungen unbedingt hingewiesen und Ausnahmen sollten gut begründet werden.

Bemerkenswerter- und erfreulicherweise stellt eine HIV-Infektion bei den aktuellen ZUMA-Folgestudien zum Einsatz einer CAR-T-Zelltherapie bei DLBCL und anderen Lymphom-Entitäten (ZUMA-22, -23 und -25) kein Ausschlusskriterium mehr dar.

Auch die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) und die Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI) haben sich in entsprechenden Stellungnahmen dafür eingesetzt, HIV-positiven Patienten mit DLBCL den Zugang zu einer CAR-T-Zell-Therapie zu ermöglichen.²¹

Prof. Marcus Hentrich
Rotkreuzklinikum München
III. Medizinische Abteilung –
Hämatologie/Onkologie

E-Mail: Marcus.Hentrich@swmbrk.de

Literatur

- 1 Poojary R, Song AF, Shine S, et al. Investigating chimeric antigen receptor T cell therapy and the potential for cancer immunotherapy (Review). *Mol Clin Oncol* 2023;19:95
- 2 Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene ciloleucel as second-line therapy for large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2022;386:640–54
- 3 Westin LR, Oluwole OO, Kersten MJ, et al. Survival with axicabtagene ciloleucel in large B-cell lymphoma. *New Engl J Med* 2023;389:148–57

CAR-T-Zellen stellen anders als herkömmliche Medikamente ein individuelles biologisches Produkt dar. Diese Produkte werden als „Advanced Therapy Medicinal Product“ bezeichnet.

Ein *Advanced Therapy Medicinal Product*, abgekürzt ATMP, ist – wörtlich – ein Arzneimittel für neuartige Therapien. Der Begriff wurde 2007 in die Gesetzgebung eingeführt, um Sonderregeln für diese sehr heterogene Gruppe von Arzneimitteln zu definieren. Man unterscheidet drei Arten von ATMP:

- Gentherapeutika gemäß EU-Verordnung 2001/83
- Somatische Zelltherapeutika gemäß EU-Verordnung 2001/83
- Biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte gemäß EU-Verordnung 1394/2007

- 4 Westin JR, Locke FL, Dickinson M et al. Safety and efficacy of axicabtagene ciloleucel versus standard of care in patients 65 years of age or older with relapsed/refractory large B-cell lymphoma. *Clin Cancer Res* 2023;29:1894–905
- 5 Kamdar M, Solomon SR, Arnason J, et al. Liso-cabtagene maraleucel versus standard of care with salvage chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation as second-line treatment in patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma (TRANSFORM): results from an interim analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2022; 399: 2294–308
- 6 Kamdar MK, Solomon SR, Arnason J, et al. Liso-cabtagenemaraleucel (liso-cel) vs standard of care (SOC) with salvage chemotherapy (CT) followed by autologous stem cell transplantation (ASCT) as second-line (2L) treatment in patients (pt) with R/R large B-cell lymphoma (LBCL): 3-year follow-up (FU) from the randomized, phase 3 TRANSFORM study. *ASCO Annual Meeting 2024: abstract #7013*
- 7 Bishop MR, Dickinson M, Purtil D, et al. Second-line tisagenlecleucel or standard care in aggressive B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2022;386:629–39.
- 8 Rodriguez-Otero P, Ailawadhi S, Arnulf B, et al. (2023) Ide-cel or standard regimens in relapsed and refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 388:1002–14
- 9 San-Miguel J, Dhakal B, Yong K, et al. Cilta-cel or standard care in lenalidomide-refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2023;389:335–47
- 10 Bücklein V, von Tresckow B, Subklewe M. T-Zell-rekrutierende Immuntherapien des B-Zell Lymphoms – bald in allen Therapielinien? *Dtsch Med Wochenschr* 2024;149: 630–7
- 11 Hayden PJ, Roddie C, Bader P et al. Management of adults and children receiving CAR T-cell therapy: 2021 best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE) and the European Haematology Association (EHA). *Ann Oncol* 2022;33:259–75
- 12 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;25:625–38

- 13 Ludwig H, Terpos E, van de Donk N, et al. (2023) Prevention and management of adverse events during treatment with bispecific antibodies and CAR T cells in multiple myeloma: a consensus report of the European Myeloma Network. *Lancet Oncol* 24:e255–69
- 14 Onkopedia Leitlinie. CAR-T Zellen: Management von Nebenwirkungen. Juni 2020 <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/car-t-zellen-management-von-nebenwirkungen/@@guideline/html/index.html>
- 15 Stewart AG, Henden AS. Infectious complications of CAR T-cell therapy: a clinical update. *Ther Adv Infect Dis* 2021;8: 20499361211036773.
- 16 Rejeski K, Subklewe M, Aljurf M, et al. Immune effector cell-associated hematotoxicity: EHA/EBMT consensus grading and best practice recommendations. *Blood* 2023;142:865–77
- 17 Onkopedia Leitlinie HIV Lymphome. September 2022. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/hiv-assoziierte-lymphome/@@guideline/html/index.html>
- 18 Hübel K, Bower M, Aurer I, et al. Human immunodeficiency virus-associated Lymphomas: EHA-ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Hemasphere*. 2024 Sep 3;8(9):e150
- 19 Hattenhauer ST, Mispelbaum R, Hentrich M, et al. Enabling CAR T-cell therapies for HIV-positive lymphoma patients – a call for actions. *HIV Med* 2023;24:957–64
- 20 Barta SK, Noy A, Pasquini MC, et al. Observational cohort study of people living with HIV (PWH) treated with CD19-directed CAR T cell therapy for B-cell lymphoid malignancies – interim results of AIDS Malignancy Consortium (AMC) Study AMC-113. *Blood* 2022;140 (Suppl.1):1847–8
- 21 <https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/gute-aerztliche-praxis/car-t-zelltherapie/dgho-stellungnahme-axi-cel.pdf>