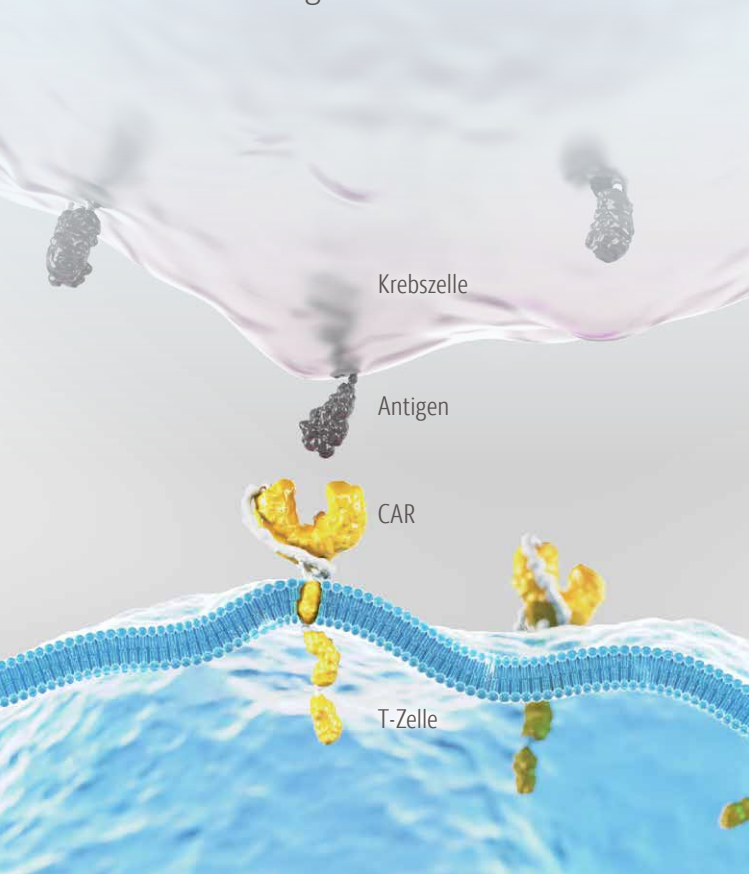


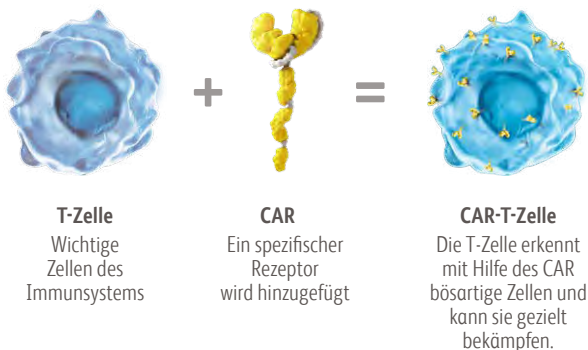
CAR-T- Zelltherapie

Alles auf einen Blick

Wichtige Informationen für
hämato-onkologische Fachkräfte



Wie funktioniert die CAR-T-Zelltherapie?

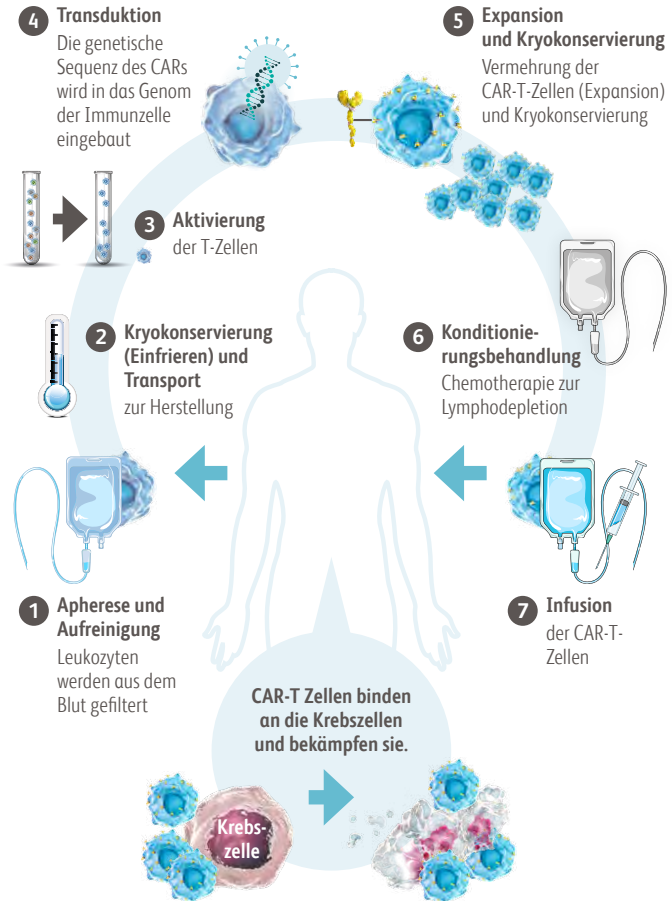


CAR-T-Zellen sind maßgeschneiderte T-Zellen¹⁻¹³

CAR-T-Zellen sind T-Zellen des/der an Krebs Erkrankten, die außerhalb des Körpers gentechnisch verändert und mit einem künstlichen Rezeptor für ein ausgewähltes Antigen, dem **chimären Antigenrezeptor (CAR)**, ausgestattet werden. Mit diesem Rezeptor spüren sie die versteckten Tumorzellen im Körper auf, docken an das entsprechende Tumorantigen an und zerstören die Tumorzelle. Darüber hinaus vermehren sich die CAR-T-Zellen und können als „lebendes Medikament“ im Körper überdauern, um bei erneutem Auftreten der Tumorzellen wieder aktiv zu werden. Deswegen ist eine einmalige Infusion von CAR-T-Zellen oft ausreichend und eine wiederholte Gabe nicht erforderlich.

Ablauf CAR-T-Zelltherapie ^{4,14-17}

Die CAR-T-Zelltherapie ist ein aufwendiges Verfahren, das in mehreren Schritten abläuft:



Bei der CAR-T-Zelltherapie handelt es sich um ein personalisiertes und hochinnovatives Therapieverfahren, das nur in speziell dafür ausgestatteten und qualifizierten Zentren sowie mit besonders geschultem medizinischem Fachpersonal durchgeführt werden darf.¹⁸

CAR-T-Zellen sicher anwenden – Nebenwirkungen früh erkennen¹⁹⁻²¹

Wie jede Therapie ist auch die CAR-T-Zelltherapie mit Nebenwirkungen verbunden. Sie ergeben sich zum Teil direkt aus dem Wirkmechanismus und entstehen durch die starke Immunreaktion nach der Aktivierung der CAR-T-Zellen beim Kontakt mit der Zielzelle. Darüber hinaus können Nebenwirkungen wie eine Verminderung der Anzahl der Zellen im Blut (Zytopenien) im Zusammenhang mit vorausgegangenen Chemotherapien oder der lymphodepletierenden Chemotherapie in Vorbereitung der CAR-T-Zellinfusion oder der CAR-T-Zelltherapie selbst entstehen.

Für Pflegekräfte und medizinisches Fachpersonal ist es daher überaus wichtig, die Anzeichen und Symptome von Nebenwirkungen in Zusammenhang mit einer CAR-T-Zelltherapie sehr früh zu erkennen und das ärztliche Team unverzüglich zu informieren.

Nebenwirkungen der CAR-T-Zelltherapie¹⁹⁻²¹



Die CAR-T-assoziierten Nebenwirkungen, die in der Regel kurz nach der Infusion der CAR-T-Zellen auftreten, sind das Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS) und die Neurotoxizität (NT). Die Häufigkeit des Auftretens kann abhängig vom Krankheitsbild und der darauf ausgerichteten CAR-T-Zelltherapie variieren.

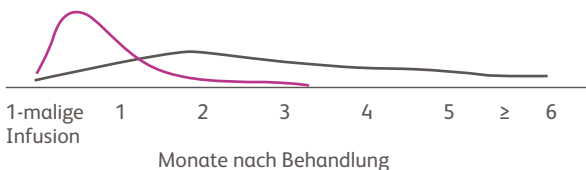
Zu den Langzeit-Nebenwirkungen, die auch später als vier Wochen nach der CAR-T-Zellinfusion auftreten können, zählen unter anderem anhaltende Verringerungen der Blutzellen (Zytopenien), eine Hypogammaglobulinämie (Antikörpermangel) und eine damit verbundene erhöhte Anfälligkeit für Infektionen.

Zeitlicher Verlauf der Nebenwirkungen der CAR-T-Zelltherapie¹⁸⁻²¹ im Vergleich zur Chemotherapie²³⁻²⁶

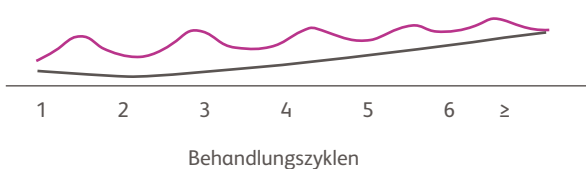
	CAR T-Zelltherapie	Chemotherapie
ausgewählte Akuttoxizitäten	Zytokin-freisetzungssyndrom*, Neurotoxizitäten*	Erschöpfung, Übelkeit/ Erbrechen, Obstipation, Hautausschlag/ Mukositis, Schmerzen
ausgewählte Langzeittoxizitäten	Zytopenien, B-Zell-Aplasie/ Hypogammaglobulinämie, Infektionen	Zytopenien, periphere Neuropathie, kardiale Beschwerden, pulmonale Beschwerden, Anämie

Verlauf der Toxizität

CAR-T-Zelltherapie^{5,6,13,27}



Chemotherapie²³



— Akuttoxizitäten — Langzeittoxizitäten

Bei entsprechender Behandlung sind die Nebenwirkungen der CAR-T-Zelltherapie in der Regel vorübergehend und klingen ab.

* Auch ein verzögertes Einsetzen der Symptomatik/Nebenwirkung ist möglich.

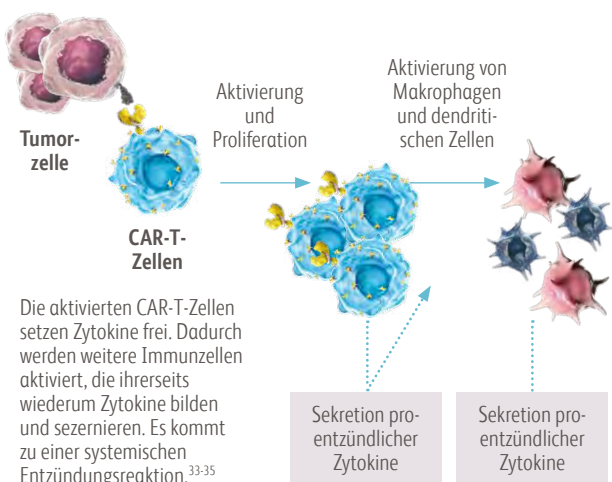
Zytokinfreisetzungssyndrom

Neurotoxizität und verzögerte Neurotoxizität

Weitere wichtige Nebenwirkungen

Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS)^{6,20,28-32}

Das Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS von cytokine release syndrome), bei starker Ausprägung auch Zytokinsturm genannt, ist eine typische Nebenwirkung der CAR-T-Zelltherapie.



- **Risikofaktoren** für das Auftreten eines CRS sind unter anderem Tumortyp und Tumorlast, schon vor der CAR-T-Zelltherapie bestehende erhöhte Entzündungswerte (CRP), Intensität der lymphodepletierenden Chemotherapie, Art des CAR-T-Zellprodukts, hohe Dosis und starke Expansion der CAR-T-Zellen, vorbestehende Thrombozytopenie, begleitende Infektionen.^{6,19,20}
- Für das CRS sind vor allem Symptome charakteristisch, die einem grippalen Infekt ähneln. Sie umfassen u. a. Fieber, allgemeines Krankheitsgefühl, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Muskel- und Gelenkschmerzen. In schweren Fällen kann es zu Kreislaufproblemen mit Hypoxie und Hypotonie kommen, die lebensbedrohliche Organkomplikationen nach sich ziehen können. Auch die Blutgerinnung kann erhöht oder vermindert sein.^{19,20,36,37}

Mögliche Symptome des CRS^{19,20,36,37}

Zytopenien

Koagulopathien/
disseminierte
intravaskuläre
Gerinnung (DIC)
Febrile
Neutropenie

Kopfschmerzen
Verwirrtheit
Halluzinationen
Delir
Aphasie
Paresen
Krampfanfälle

**Tachykardie
Hypotonie
Arrhythmien**

QT-Verlängerung
Stress-Kardio-
myopathie/
Myokarditis
Akute Herz-
insuffizienz

Tachypnoe
Hypoxie
Lungenödem

Spleno-
megalie

Übelkeit
Erbrechen

**Hepatomegalie
Leberwert-
erhöhung**

Hypofibrino-
genämie
Leberversagen

Akutes
und/oder
chronisches
**Nieren-
versagen**

Diarrhoen

Myalgien
Arthralgien
Rigor

Ausschläge
Ödeme

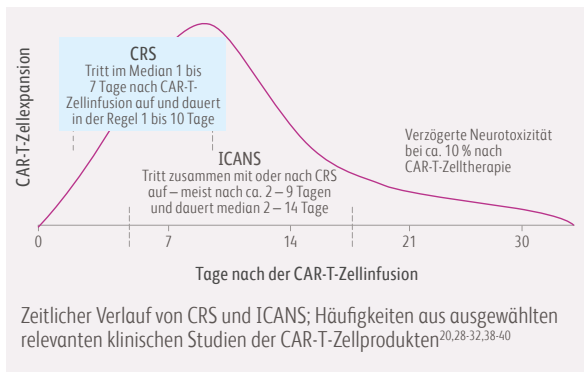
**Unspezifische
Symptome**

Fieber
Fatigue
Anorexie



Zeitlicher Verlauf

Das CRS tritt in der Regel früh nach Verabreichen der CAR-T-Zellen auf, kann jedoch auch einen verzögerten Beginn aufweisen.



CRS: Schweregradeinteilung basierend auf dem Grading der ASTCT^{*20,41,42}

CRS Grad 1	Temperatur $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ und keine Hypotonie und keine Hypoxie
CRS Grad 2	Temperatur $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ und Hypotonie ohne Vasopressor-Bedarf und /oder Hypoxie mit O_2 -Bedarf $\leq 6\text{ l/min}$ über Nasenbrille
CRS Grad 3	Temperatur $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ und Hypotonie mit Vasopressor-Bedarf und /oder Hypoxie mit O_2 -Bedarf $> 6\text{ l/min}$ über Nasenbrille, kein PAP
CRS Grad 4	Temperatur $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ und Hypotonie mit Bedarf für mehr als einen Vasopressor (außer Vasopressin) und /oder Hypoxie mit PAP- oder Intubationsindikation

*American Society for Transplantation and Cellular Therapy;
PAP: positive airway pressure.



Wichtig für Pflegekräfte und medizinisches Fachpersonal!

Um das CRS frühzeitig erkennen und behandeln zu können, ist eine engmaschige intensive Überwachung der Patient:innen zwingend notwendig. Dem CRS gehen häufig frühe (Warn-) Symptome voraus, bei deren Auftreten die Überwachung weiter verstärkt werden sollte: Zum Beispiel Fieber, eine Erhöhung der Herz- und/oder Atemfrequenz.



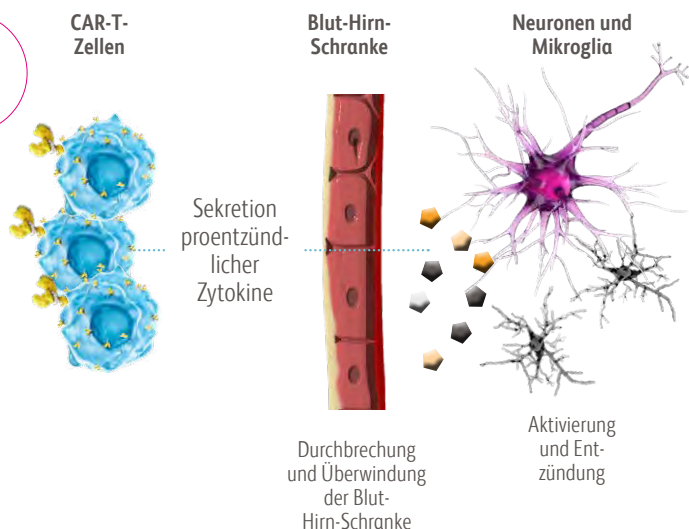
Checkliste für Symptome eines CRS

Das CRS tritt im Allgemeinen in den ersten Tagen nach Verabreichung der CAR-T-Zellen auf und geht mit einer Reihe von Allgemeinsymptomen einher.

- ☐ Haben Sie Fieber und/oder Schüttelfrost?
- ☐ Haben Sie Atembeschwerden?
- ☐ Ist Ihr Herzschlag schnell oder unregelmäßig?
- ☐ Haben Sie niedrigen Blutdruck?
- ☐ Ist Ihnen schwindlig?
- ☐ Fühlen Sie sich müde?
- ☐ Haben Sie Kopfschmerzen?
- ☐ Ist Ihnen übel oder müssen Sie erbrechen?
- ☐ Haben Sie Durchfall?
- ☐ Schmerzen Ihre Muskeln und/oder Gelenke?

Neurotoxizität und verzögerte Neurotoxizität^{19,20,28-32,43,44}

Neben dem CRS zählen neurologische Nebenwirkungen zu den spezifischen CAR-T-Zelltherapie-assoziierten Nebenwirkungen. Da eine Vielzahl von zellbasierten Immuntherapien mit neurologischen Nebenwirkungen in Verbindung gebracht wurden, wurde die neuartige CAR-T-Zell-vermittelte Neurotoxizität von der American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) als „Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom“ (ICANS) bezeichnet.

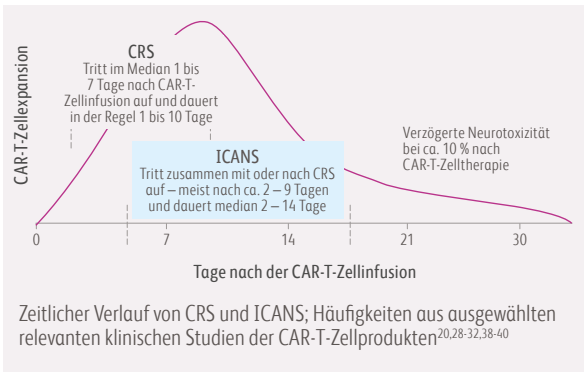


Der genaue Entstehungsmechanismus des ICANS ist nicht vollständig geklärt. Vermutlich setzen die aktivierten CAR-T-Zellen Zytokine frei, die eine Störung der Blut-Hirn-Schranke verursachen. In der Folge kommt es zu einer passiven Diffusion der Zytokine ins Gehirn mit neuronaler Aktivierung, Zellschädigung und Entzündung.^{19,20,35}



- Das ICANS tritt überwiegend, jedoch nicht ausschließlich im zeitlichen Zusammenhang mit einem CRS auf und kann lebensbedrohlich sein.
- **Risikofaktoren** für die Entwicklung eines ICANS sind u. a. bestehende neurologische Erkrankungen, hohe Tumorlast, hohe CAR-T-Zelldosis und starke Expansion der CAR-T-Zellen, früh einsetzendes CRS, Infektionen, Inflammation, Art des CAR-T-Zellprodukts^{6,19,20,45-47}
- **Symptome einer Neurotoxizität umfassen unter anderem:** Aphasie und Veränderungen des Schriftbilds als spezifische und frühe Zeichen, Verwirrtheit, Delir, Zittern, Lethargie, Apraxie (Unfähigkeit zu zielgerichteten Handlungen/Bewegungen), Bradykardie. Das ICANS kann zu Bewusstseinsstörungen, Krampfanfällen und motorischen Störungen fortschreiten. Als seltene Komplikation kann es zu einem Hirnödem kommen, das rapide verlaufen und innerhalb von 24 Stunden zum Tod führen kann.^{6,19,20-21,47,48}

Auch neurologische Nebenwirkungen treten in der Regel früh nach Verabreichung der CAR-T-Zellen auf, seltener werden **späte neurologische Nebenwirkungen** beobachtet.



Je nach verwendetem CAR-T-Zellprodukt kann eine verzögerte Neurotoxizität auch noch mehrere Wochen bis Monate nach der CAR-T-Zelltherapie auftreten. Dabei gelten für die verzögerte Neurotoxizität grundsätzlich die gleichen Empfehlungen für Grading und Management wie beim früh auftretenden ICANS.¹⁹

Beurteilung neurologischer Symptome: Der ICE-Score

Mit dem ICE-Score (Immune Effector Cell-associated Encephalopathy-Score) wird vor der Verabreichung der CAR-T-Zellen ein Basiswert ermittelt und dokumentiert. Nach der Verabreichung werden mindestens alle 12 Stunden, bei hohem Risiko häufiger, Verlaufswerte erhoben.^{19,20,41}

ICE-Score

ICE-Parameter	Aufgabe	Punkte
Orientieren	Orientierung zu Jahr, Monat, Stadt, Krankenhaus	4 x 1
Benennen	Fähigkeit, 3 Gegenstände zu benennen	3 x 1
Befolgen	Fähigkeit, einfache Gesten durchzuführen	1
Schreiben	Fähigkeit, einen Standardsatz zu schreiben	1
Konzentrieren	Fähigkeit, von 100 auf 0 in 10er-Schritten rückwärts-zuzählen	1



Wichtig für Pflegekräfte und medizinisches Fachpersonal!

Für Patient:innen mit ICANS ist eine intensive Überwachung unbedingt erforderlich. Beobachtung auf neurologische Veränderungen: Bestimmte Symptome, z. B. Veränderungen des Schriftbilds, Orientierungsstörung, Sprachstörungen, können früh im Krankheitsverlauf auftreten. Regelmäßige Bestimmung des ICE-Scores wie angeordnet. Bei Veränderungen und Auffälligkeiten sofort die behandelnden Ärzt:innen informieren!



Hämophagozytische Lymphohistiozytose/ Makrophagenaktivierungs- syndrom (HLH/MAS)

Es ist unklar, ob HLH/MAS als eigenständige Entität zu sehen sind oder ein Überlappungssyndrom mit einem hochgradigen CRS darstellen. Mit einer berichteten Inzidenz von 1 % sind HLH/MAS vermutlich unterdiagnostiziert.^{21,27,41}

Charakteristisch für HLH/MAS ist die Symptomentrias aus prolongiertem Fieber, Bi-/Panzytopenie und Heptatosplenomegalie.⁴⁹ Daneben kommt dem Ferritinwert bei der HLH-/MAS-Diagnose eine besondere Bedeutung zu und die American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) hat einen Ferritinwert > 10.000 ng/ml im Rahmen eines CRS zusammen mit weiteren Kriterien für die Diagnose von HLH/MAS definiert.⁴⁸

Tumorlysesyndrom

Durch die lymphodepletierende Chemotherapie oder die CAR-T- Zelltherapie werden maligne Zellen zerstört und deren Inhalt wie Nukleinsäuren, die schnell in Harnsäure umgewandelt werden, sowie Elektrolyte ins Blut freigesetzt.^{19-21,50} Durch die schnelle Freisetzung des intrazellulären Inhalts aus den lysierten malignen Zellen kann es durch Elektrolytstörungen und Hyperurikämie zu Arrhythmien, Krampfanfällen, Nierenversagen und in selten Fällen zum Tod kommen.⁵⁰

Zytopenien und Infektionen^{19-21,35, 42,51-54}

Zytopenien sind die häufigsten Nebenwirkungen höheren Schweregrads ($\geq$ Grad 3) nach CAR-T-Zelltherapie. Häufig verlaufen sie biphasisch mit einem Wiederauftreten nach initialer Erholung der neutrophilen Granulozyten.

Während frühe Zytopenien zum Teil auf die lymphodepletierende Chemotherapie zurückzuführen sind, ist die Entstehung der späten Zytopenie noch nicht gänzlich verstanden.

Die Abnahme reifer Blutzellen führt zu:

- Anämie mit Blässe, Müdigkeit, Schwindel und Dyspnoe
- Thrombozytopenie mit Blutungsneigung
- Neutropenie mit erhöhter Infektanfälligkeit



Wichtig für Pflegekräfte und medizinisches Fachpersonal!

Beobachten Sie die Patient:innen genau und achten sie auf Anzeichen für eine Nebenwirkung. Wenden Sie sich umgehend an die behandelnden Ärzt:innen, wenn Sie etwas Auffälliges bemerken.

Hypogammaglobulinämie^{19-21,35,38,55}

Hypogammaglobulinämien resultieren aus der B-Zell-Depletion bzw. der Plasmazellaplasie. Auch hierbei handelt es sich um eine Nebenwirkung, die direkt mit dem Wirkprinzip der CAR-T-Zelltherapie zusammenhängt. Bisher sind CAR-T-Zellen zur Behandlung von bösartigen Erkrankungen der B-Zellen im klinischen Einsatz. Die CD19-CAR-T-Zelltherapien richten sich gegen das Antigen CD19, das auf **allen** B-Zellen vorkommt. Die CD19-spezifischen CAR-T-Zellen erkennen und binden CD19 auf den veränderten, aber auch auf den gesunden B-Zellen und greifen diese an. Dadurch werden neben den bösartig veränderten auch gesunde B-Zellen zerstört („B-Zell-Depletion“). Die Folge der B-Zell-Depletion ist eine verminderte Bildung von Immunglobulinen (Antikörper), da sich B-Zellen zu den Plasmazellen differenzieren, deren Funktion es ist, Antikörper zu bilden. Die gegen BCMA gerichteten CAR-T-Zelltherapien richten sich gegen das B-Zell-Reifungsantigen (B-cell maturation antigen), das auf Myelomzellen, aber auch auf gesunden Plasmazellen vorkommt. Durch die Behandlung kann es zu einer Plasmazellaplasie und in der Folge zu einer Hypogammaglobulinämie kommen.

Die Hypogammaglobulinämie kann ca. 1–3 Monate nach der CAR-T-Zell-Infusion auftreten und sie kann lange Zeit bestehen, wenn CAR-T-Zellen im Körper verbleiben. Ein längerer Immunglobulinmangel kann bakterielle, virale und mykotische Infektionen zur Folge haben, die bei manchen Patient:innen > 30 Tage andauern können.

Aufgrund von Defekten des Immunsystems (Neutropenie, Lymphopenie und Hypogammaglobulinämie) weisen Patient:innen nach CAR-T-Zelltherapie ein erhöhtes Infektionsrisiko auf. Die meisten Infektionen treten als akute Nebenwirkung in den ersten 28 Tagen nach einer CAR-T-Zelltherapie auf und werden vorrangig von Bakterien verursacht, gefolgt von Viren. Invasive Pilzinfektionen sind selten, aber während einer prolongierten Neutropenie zu beachten. Nach der akuten Phase dominieren virale Infektionen.^{20,29,39,55,56}



Wichtig für Pflegekräfte und medizinisches Fachpersonal!

Achten Sie bei den Patient:innen auf Infektionszeichen.

Ärzt:innen und Pflegepersonal sollten vor Entlassung mit Patient:innen und Angehörigen das erhöhte Infektionsrisiko und die aktuellen Impfmöglichkeiten besprechen.





Mögliche Aufgaben für Pflegekräfte und medizinisches Fachpersonal im interdisziplinären CAR-T-Zelltherapie-Team⁵⁷⁻⁶⁰

Die CAR-T-Zelltherapie ist ein Prozess, der in mehreren Schritten abläuft und an dem viele Menschen mit exakt definierten Aufgaben beteiligt sind. Pflegekräfte und medizinisches Fachpersonal im CAR-T-Zelltherapie-Team müssen besonders qualifiziert und trainiert sein, das erfordern die Bestimmungen für die Qualifikation von CAR-T-Behandlungszentren.

Pflegekräfte und medizinisches Fachpersonal im CAR-T-Zelltherapie-Team können unterstützen

- bei der Durchführung der **Leukapherese**
- bei einer eventuell erforderlichen **Brückentherapie**
- bei der **Lymphodepletion**
- vor und während der Verabreichung der **CAR-T-Zellen**
- beim Monitoring nach der **CAR-T-Zelltherapie**
- beim **Nebenwirkungsmanagement**
- bei der **Patient:innenaufklärung** sowie der **Patient:innen-/Angehörigenschulung**

Besondere Schwerpunkte sind das sorgfältige Monitoring sowie die Schulung der Patient:innen im Hinblick auf Nebenwirkungen.

Vor der Verabreichung der CAR-T-Zellen⁶¹

Überprüfen Sie, ob

- eine Dosis des Notfallmedikaments Tocilizumab (inklusive einer innerhalb von 8 Stunden verfügbaren weiteren Dosis) und die Notfallausrüstung bereitstehen
- der/die Patient:in die Patient:innenkarte erhalten hat
- der/die Patient:in 30 bis 60 Minuten vor der Verabreichung der CAR-T-Zellen die vorgeschriebene Prämedikation zur Vermeidung von Infusionsreaktionen erhalten hat bzw. erhält



Informieren Sie unverzüglich die behandelnden Ärzt:innen, falls einer dieser Schritte noch nicht erfolgt ist oder der/die Patient:in Anzeichen für eine aktive Infektion oder eine entzündliche Erkrankung zeigt.

Direkt vor Beginn der CAR-T-Zell-Gabe⁶¹

Stellen Sie sicher, dass die folgenden Kontrollpunkte erfüllt sind:

- Auftauprozess des CAR-T-Produktes entsprechend der SOP gestartet
- Alles für die Verabreichung der CAR-T-Zellen vorbereitet

Während und direkt nach der Verabreichung der CAR-T-Zellen¹⁹

Die Verabreichung von CAR-T-Zellen kann allergische Reaktionen hervorrufen. Diese können auch schwer ausgeprägt sein. Überwachen Sie den/die Patient:in während und nach der Verabreichung auf Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion und informieren Sie bei den geringsten Anzeichen sofort die behandelnden Ärzt:innen.

Nach der CAR-T-Zell-Gabe^{4,6,19,38,62}

Nach der CAR-T-Zelltransfusion bleiben die Patient:innen in der Regel einige Tage stationär, um auf mögliche Nebenwirkungen überwacht zu werden. Die stationäre Nachbeobachtung ist v. a. zur Beobachtung auf CRS und ICANS notwendig. Bei Veränderungen und Auffälligkeiten bitte sofort die behandelnden Ärzt:innen informieren.

Die Empfehlungen zur Beobachtung ab Infusion der CAR-T-Zellen umfassen:

- Regelmäßige Kontrolle der Vitalzeichen (Körpertemperatur, Blutdruck, Herzfrequenz, Sauerstoffsättigung) mindestens zweimal pro Schicht
- Regelmäßiges Screening auf neurologische Nebenwirkungen mit Bestimmung des ICE-Scores mindestens alle 12 Stunden

Vor Entlassung: Aufklärung und Schulung der Patient:innen und ihrer Angehörigen gemeinsam bzw. in Absprache mit den behandelnden Ärzt:innen¹⁹

- In den ersten 4 Wochen nach CAR-T-Zelltherapie müssen die Patient:innen sich in der Nähe des Zentrums (< 2 Stunden Anfahrt) aufhalten
- Der/Die Patient:in ist darauf hinzuweisen, dass er/sie in den ersten Wochen nach Entlassung (üblicherweise innerhalb von vier Wochen nach CAR-T-Zelltherapie) nicht längere Zeit allein ohne Betreuung (Angehörige oder externe Unterstützung) bleiben sollte. Dadurch ist gewährleistet, dass neurologische Nebenwirkungen, die dem/der Patient:in selbst nicht bewusst werden, schnell erkannt werden können. Bei Anzeichen von Nebenwirkungen wie Fieber oder Kopfschmerzen sollte unverzüglich ein Arzt/eine Ärztin aufgesucht werden
- In den ersten 8 Wochen nach CAR-T-Zelltherapie dürfen die Patient:innen kein Fahrzeug führen, keine Maschinen bedienen oder an Aktivitäten teilnehmen, die ihre volle Aufmerksamkeit erfordern
- Schulung über die Bedeutung der Symptome, die eine sofortige notfallmäßige Vorstellung in der Klinik erfordern
- Aushändigung der CAR-T-Zelltherapie-Patient:innenkarte mit allen wichtigen Informationen zur CAR-T-Zelltherapie einschließlich Kontaktdaten des CAR-T-Zentrums und der mitbehandelnden Ärzt:innen

Aufklärung der Patient:innen und der Angehörigen über Warnsymptome, bei denen nach Entlassung aus dem Zentrum der sofortige Kontakt mit dem Behandlungszentrum erforderlich ist¹⁹

- 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

(Auswahl, Liste nicht umfassend)

Aufklärung Patient:innen und der Angehörigen zu späten neurologischen Nebenwirkungen¹⁹

Vor dem Hintergrund einer späten Neurotoxizität sollten die Patient:innen und ihre Angehörigen vor der Entlassung über mögliche Symptome und ihre Bedeutung aufgeklärt werden und entsprechende Handlungsempfehlungen an die Hand gegeben werden. Erklären Sie, dass Patient:innen in den ersten Wochen nach Entlassung (üblicherweise innerhalb von 4 Wochen nach der CAR-T-Zellinfusion) nicht längere Zeit alleine bleiben sollten. So können neurologische Nebenwirkungen, die den Patient:innen möglicherweise nicht bewusst sind, schnell erkannt werden.

Checkliste zur Anamnese möglicher später neurologischer Nebenwirkungen¹⁹

Späte neurologische Nebenwirkungen können etwa 2–4 Wochen nach CAR-T-Zelltherapie auftreten. Patient:innen sollten in den ersten Wochen nach CAR-T-Zelltherapie nicht längere Zeit alleine bleiben.

- ☐ 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 bemerkt (z. B. an den Händen und Füßen)?
- ☐ Haben Sie Schwierigkeiten, wach zu bleiben?

Meine Notizen

[illegible]

[illegible]

Referenzen:

1. Sankawa Y. *Oncol Res Treat* 2014; 37 Suppl 4: 2–5.
2. Beatty GL, et al. *Clin Cancer Res* 2015;21:687–692.
3. Betts J, et al. *Anatomy & Physiology*. 2. ed. Houston, TX: OpenStax, Rice University, 2017.
4. Maus MV, et al. *Oncologist* 2016;21:608–617.
5. Batlevi CL, et al. *Nat Rev Clin Oncol* 2016;13:25–40.
6. Brudno JN, et al. *Blood Rev* 2019;34:45–55.
7. Brudno JN, et al. *J Clin Oncol* 2018;36:2267–2280.
8. Dholaria BR, et al. *BioDrugs* 2019;33:45–60.
9. Hartmann J, et al. *EMBO Mol Med* 2017;9:1183–1197.
10. June CH, et al. *N Engl J Med* 2018;379:64–73.
11. Marin-Acevedo JA, et al. *J Hematol Oncol* 2018;11:8.
12. Sadelain M, et al. *Cancer Discov* 2013;3:388–398.
13. Wang Z, et al. *Biomark Res* 2018;6:4.
14. Müller AM. *Schweizer Zeitschrift für Onkologie* 2020;1:6–10.
15. Wang X, et al. *Mol Ther Oncolytics* 2016;3:16015.
16. Kompetenznetz Maligne Lymphome. CART-Zell-Therapie. https://lymphome.de/fileadmin/Media/service/mediathek/Methoden/WEB_CAR-T-ZELL_Methoden-flyer_271020.pdf; abgerufen am 23.07.2024.
17. kinderkrebsinfo.de. Informationsportal zu Krebserkrankungen bei Kindern und Jugendlichen. CAR-T-Zelltherapie. https://www.gpoh.de/kinderkrebsinfo/content/patienten/behandlung/behandlungsmethoden/car_t_zelltherapie/index_ger.html; abgerufen am 23.07.2024.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Anlage I der Richtlinie zu Anforderungen an die Qualität der Anwendung von Arzneimitteln für neuartige Therapien gemäß § 136a Absatz 5 SGB V (ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie/ATMPQS-RL) CAR-T-Zellen bei B-Zell-Neoplasien. https://www.g-ba.de/downloads/83-691-883/ATMP-QS-RL_Anlage%20I_2023-12-21_iK-2024-03-26.pdf; abgerufen am 23.07.2024.
19. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO). Onkopedia-Leitlinie CAR-T Zellen: Management von Nebenwirkungen. Stand Juni 2020. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/car-t-zellen-management-von-nebenwirkungen/@@guideline/html/index.html>; abgerufen am 23.07.2024.
20. Hayden P, et al. *Ann Oncol* 2022;33:259-275.
21. Schubert ML, et al. *Ann Oncol* 2021;32:34–48.
22. Sharma N, et al. *Cancers (Basel)* 2022;14.
23. Pearce A, et al. *PLoS One* 2017; 12: e0184360.
24. National Cancer Institute. Side effects of cancer treatment. Abrufbar unter: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/side-effects>; abgerufen am 23.07.2024.
25. Broder H, et al. *Rev Cardiovasc Med* 2008; 9:75–83.
26. Limper AH. *Clin Chest Med* 2004; 25:53–64.
27. Teachey DT, et al. *Nat Rev Clin Oncol* 2018;15:218.
28. Neelapu SS, et al. *N Engl J Med* 2017;377:2531–2544.
29. Abramson JS, et al. *Lancet* 2020;396:839–852.
30. Berdeja JG, et al. *Lancet* 2021;398:314–324.
31. Munshi NC, et al. *N Engl J Med* 2021;384:705–716.
32. Schuster SJ, et al. *N Engl J Med* 2019;380:45–56.
33. Gödel P, et al. *Intensive Care Med* 2018;44:371–373.
34. Xu XJ, et al. *Cancer Lett* 2014;343:172–178.
35. Yanez L, et al. *Hemasphere* 2019;3:e186.
36. Riegler LL, et al. *Ther Clin Risk Manag* 2019;15:323-335.

37. Santomaso B, et al. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2019;39:433–444.
38. Yakoub-Agha I, et al. *Haematologica* 2020;105:297–316.
39. Cordeiro A, et al. *Biol Blood Marrow Transplant* 2020;26:26–33.
40. Jain T, et al. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25:2305–2321.
41. Lee DW, et al. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25:625–638.
42. Santomaso BD, et al. *J Clin Oncol* 2021;39:3978–3992.
43. Gust J, et al. *Front Immunol* 2020;11:577027.
44. Wang M, et al. *N Engl J Med* 2020;382:1331–1342.
45. Gust J, et al. *Cancer Discov* 2017;7:1404–1419.
46. Karschnia P, et al. *Blood* 2019;133:2212–2221.
47. Santomaso BD, et al. *Cancer Discov* 2018;8:958–971.
48. Neelapu SS, et al. *Nat Rev Clin Oncol* 2018;15:47–62.
49. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO). Onkopedia-Leitlinie Hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH). Stand April 2020. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/haemophagozytische-lymphohistiozytose-hlh/@@guideline/html/index.html>; abgerufen am 23.07.2024.
50. McBride A, et al. *J Adv Pract Oncol* 2017;8:705–720.
51. Fried S, et al. *Bone Marrow Transplant* 2019;54: 1643–1650.
52. Hill JA, et al. *Blood* 2018;131:121–130.
53. Jain T, et al. *Blood* 2023.
54. Schubert ML, et al. *Biol Blood Marrow Transplant* 2020;26:1575–1580.
55. Kröger N, Gribben J, Chabannon C, Yakoub-Agha I, Einsele H, (Hrsg.). *The EBMT/EHA CAR-T Cell Handbook*: Springer Nature 2022.
56. Wudhikarn K, et al. *Bone Marrow Transplant* 2022;57:1477–1488.
57. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e. V. (DGHO). CAR-T-Zelltherapie. Qualitätsgesicherte Durchführung in Deutschland. Version 13.03.2019. <https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/gute-aerztliche-praxis/car-t-zelltherapie/car-t-zellen-strukturkriterien-20190313.pdf>; abgerufen am 23.07.2024.
58. Florendo E, et al. E-Poster, ONS Annual Congress, April 11–14, 2019, Anaheim, USA. <https://ons.confex.com/ons/2019/lmp/eposterview.cgi?eposterid=580>; abgerufen am 23.07.2024.
59. Oncology Nursing News. Kosko K. The Role of the Oncology Nurse in CAR T-Cell Therapy. <https://www.oncnursingnews.com/view/the-role-of-the-oncology-nurse-in-car-tcell-therapy>; abgerufen am 23.07.2024.
60. Cancer Network. Furlow B. Oncology Nurses Must Watch for CAR T-Cell Therapy Side Effects. <https://www.cancernetwork.com/view/oncology-nurses-must-watch-car-t-cell-therapy-side-effects>; abgerufen am 23.07.2024.
61. Data on file. Bristol-Myers Squibb, 2020.
62. Brudno JN, et al. *Blood* 2016;127:3321–3330.

Unser gesamtes Angebot finden Sie unter:

www.pflege-onkologie.de

Ihre Seiten für Pflege- und Fachkräfte
in der Hämatologie und Onkologie.

Bei weiteren Fragen wenden Sie sich an
Ihre Mitarbeiterin oder ihren Mitarbeiter
von Bristol Myers Squibb.

