

## Statusartikel

# Cytokinfrigivelsessyndrom ved behandling af kræftsygdom med CAR-T og T-celleengagere

Bue Ross Agner<sup>1</sup>, Caroline Hasselbalch Riley<sup>2</sup>, Søren Lykke Petersen<sup>2</sup>, Iben Spanggaard<sup>1</sup>, Martin Hutchings<sup>2</sup>, Kristoffer Staal Rohrberg<sup>1</sup> & Martin Højgaard<sup>1</sup>

1) Afdeling for Kræftbehandling, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet, 2) Afdeling for Blodsygdomme, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet

Ugeskr Læger 2024;186:V08230544. doi: 10.61409/V08230544

## HOVEDBUDSKABER

- Cytokinfrigivelsessyndrom (CRS) er en hyperinflammatorisk tilstand udløst af behandling med kimær antigenreceptor-terapi og bispecifikke T-celleengagere (TCE) samt ved infektioner og autoimmune tilstande.
- Tilstanden behandles symptomatisk og med immunmodulerende terapi.
- Risiko for CRS kan mindskes ved trinvis øgning af TCE-dosis samt forebyggende glykokortikoidbehandling.

T-cellebaseret immunterapi i form af kimær antigenreceptor-terapi (CAR-T) og bispecifikke T-celleengagerende antistoffer (TCE) har i de seneste år vundet frem i behandlingen af maligne, hæmatologiske lidelser [1, 2] og afprøves i behandlingen af solide tumorer [3, 4].

Ved behandling med CAR-T indsamles en del af patientens T-celler, som modificeres genetisk med henblik på at genkende specifikke kræftceller og derefter føres tilbage til patientens blod [5]. Metoden er effektiv til behandling af hæmatologiske kræftformer, hvor T-cellerne genkender specifikke antigener (f.eks. CD-19 eller B-cell maturation-antigen) udtrykt specifikt på hhv. B- og plasmaceller.

TCE er antistoffer eller antistoflignende proteiner kendetegnet ved to eller flere variable regioner bindende til et antigen på hhv. tumorcellerne og T-cellerne [6]. Antistoffet får herved bragt de cytotoxiske T-celler i kontakt med kræftcellerne, som aktiveres til et målrettet celledrab på kræftcellerne vha. cytotoxiske granula. Samtidig opstår lokal T-celleproliferation og frigivelse af cytokiner og kemokiner, som tiltrækker yderligere T-celler [7, 8].

En hyppig bivirkning ved behandling med CAR-T og TCE er cytokinfrigivelsessyndrom (cytokine release syndrom (CRS)) [9, 10], som er en potentielt livstruende tilstand karakteriseret ved immunmedieret frigivelse af inflammatoriske signalstoffer medførende feber, blodtryksfald, hypoxi og organpåvirkning.

Behandling med CAR-T og TCE udføres kun på få, specialiserede centre, men med det stigende antal behandlinger er kendskab til CRS og tilstandens behandling også relevant uden for det hæmatologiske og det onkologiske speciale. Desuden er de patofysiologiske mekanismer, relaterede parakliniske undersøgelser og behandlingen af tilstanden analog med andre hyperinflammatoriske tilstande, f.eks. ved visse infektionssygdomme som Covid-19 [11]. I Danmark behandles under ti patienter/år med CAR-T med forventelig stigning op til 30/år ved ibrugtagning af axicabtagencicelucel [12], mens der behandles 100-125 patienter/år med

TCE på landets højt specialiserede centre.

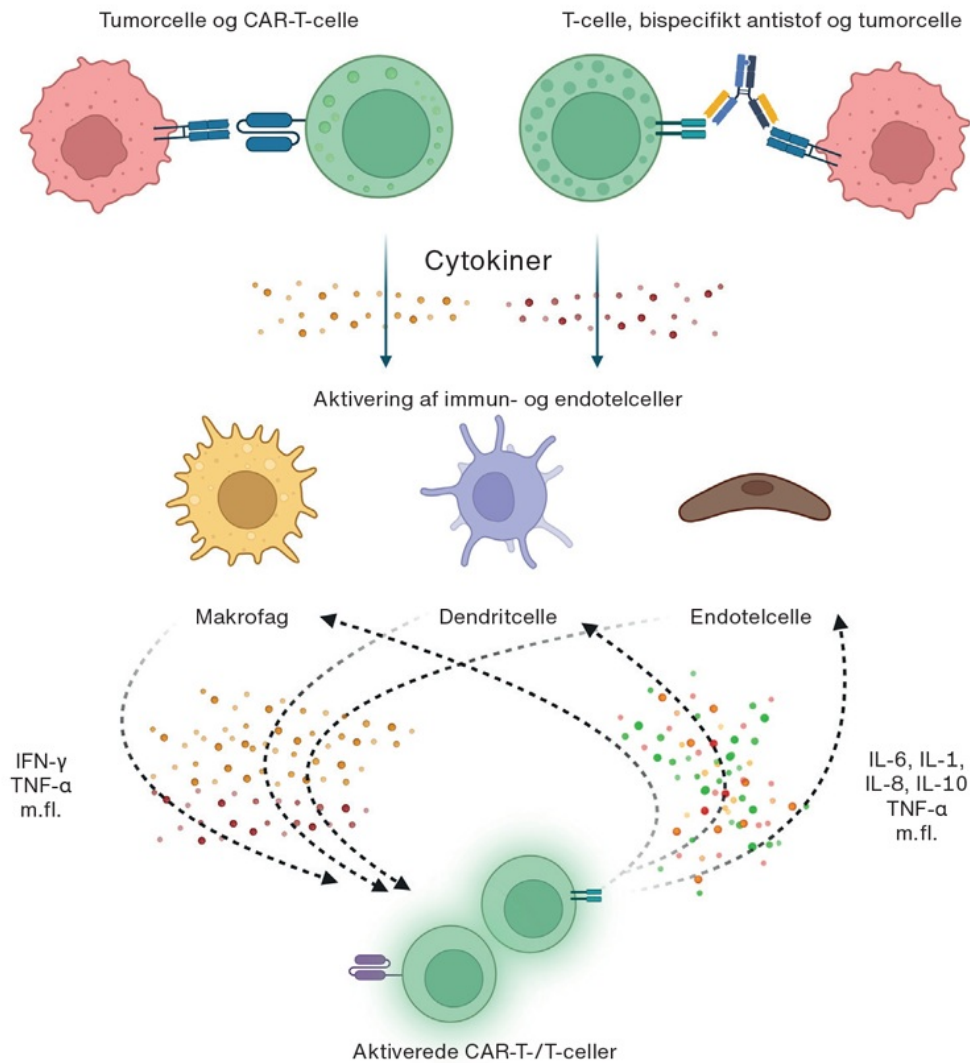
## PATOFYSIOLOGI

Den cellulære baggrund for CRS er ikke endeligt belyst, men adskillige cytokiner ser ud til at spille en rolle, herunder interleukin (IL)-1, IL-6, IL-10, soluble glycoprotein-130 (sgp130), tumornekrosefaktor (TNF)- $\alpha$  og interferon- $\gamma$  mfl. [13, 14].

CRS menes at være et immuneffektorcelle-associeret fænomen, hvor et suprafysiologisk respons på en immunologisk stimulus medfører aktivering af endogene T-celler og/eller andre immuneffektorceller samt endotelceller (**Figur 1**).

**FIGUR 1** Kimær antigenreceptor-terapi (CAR-T)-celler eller T-celler aktiveret vha. T-celleengagerende antistoffer frisætter cytokiner, interleukiner og effektorproteiner ved binding til tumorceller. Disse stoffer stimulerer makrofager, dendritceller og endotelceller mv. til yderligere frisættelse af immunaktive stoffer, der successivt aktiverer T-celler og CAR-T-celler, der igen kan stimulere ovennævnte celler.

Illustrationen udført med Biorender.com



IFN = interferon; IL = interleukin; TNF = tumornekrosefaktor.

## KLINISK PRÆSENTATION AF CYTOKINFRIGIVELSESSYNDROM

CRS udløst af TCE opstår timer til få dage efter behandlingen [2]. CRS udløst af CAR-T kan opstå dage til uger efter behandlingen [15].

Feber er et kardinalsymptom ved CRS, og sværhedsgraden af tilstanden vurderes ud fra simple, kliniske parametre (Tabel 1). CRS inddeles i fire grader baseret på tilstedeværelse af feber og sværhedsgrad af hypotension og hypoxi [10]. CRS er hyppigt forekommende ved TCE-/CAR-T-behandling. I en metaanalyse vedrørende myelomatose observeredes CRS hos 87% af de CAR-T-behandlede (6% med grad  $\geq 3$ ) mod 67% af de

TCE-behandlede (0,2% med grad  $\geq 3$ ) [16]. Lignende CRS-forekomster er set ved TCE-behandling af lymfom med CRS hos 50% (3,5% med grad  $\geq 3$ ) [2], og for leukæmi er observeret CRS-grad 3-4 hos 46% ved CAR-T-behandling [17]. CRS-grad 1 er ofte forbigående og selvlimiterende, mens alvorligere tilfælde kan medføre hypoperfusion, hypoxi, inflammation og subsidiært lede til multiorgansvigt og kræve intensiv behandling.

**TABEL 1** Cytokinfrigivelsessyndromsgradering<sup>a</sup> ifølge American Society for Transplantation and Cellular Therapy [10].

CRS-parameter	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Feber <sup>b</sup>	Temperatur $\geq 38^\circ\text{C}$	Temperatur $\geq 38^\circ\text{C}$	Temperatur $\geq 38^\circ\text{C}$	Temperatur $\geq 38^\circ\text{C}$
<i>Med</i>				
Hypotension	Ingen	Ikke behov for vasopressor	Behov for vasopressor $\pm$ vasopressin	Behov for $\geq 2$ vasopressorer
<i>Og/eller</i>				
Hypoxi	Ingen	Ittkrav $\leq 6$ l/min: nasalkateter	Ittkrav $\geq 6$ l/min: nasalkateter, maske	Behov for overtrykventilation: CPAP, intubation mv.

CPAP = continuous positive airways pressure, CRS = cytokinfrigivelsessyndrom.

a) I fald antipyretisk eller immunmodulerende behandling administreres i forbindelse med CRS, er feber ikke længere påkrævet som kriterie, og CRS-gradering drives i så fald af hypotension og/eller hypoxi.

b) Feber defineres som temperatur  $\geq 38^\circ\text{C}$  uden anden påviselig årsag.

CRS forekommer hyppigst i starten af behandlingsforløbet, da immunsystemets evne til et suprafysiologisk respons aftager efter gentagne behandlinger. Risikofaktorer for CRS ved TCE-behandling af lymfom er bl.a. tumorbyrde, kardial komorbiditet og knoglemarvsinfiltration [18], mens højt baseline-CRP-niveau i et CAR-T-studie var associeret med øget risiko for neurotoksicitet [17]. Stor tumorbyrde er formodentlig også en risikofaktor for CRS i solide tumorer qua potentiale for binding af et stort antal T-celler til det intendede antigen.

Ud over CRS kan behandlingen medføre neurotoksicitet (immune effector cell associated neurotoxicity syndrome (ICANS)) [10], som kan optræde sammen med CRS. Tilstanden er forholdsvis sjælden ved TCE, få procent [2], men langt hyppigere, 35%, ved visse CAR-T-behandlinger [17]. ICANS spænder fra lette tilfælde med koncentrationsbesvær og hovedpine til sværere tilfælde med konfusion, kramper og cerebralt ødem.

Symptomerne på CRS kan overlappe med symptomerne på makrofagaktiveringssyndrom (MAS) og hæmofagocytisk lymfocytose (HLH), som kan udløses af immunaktiverende behandling [19]. Tilstandene er sjældne og primært kasuistisk beskrevne. De er karakteriseret ved abnorm makrofag- og monocytaktivering, hypersekretion af proinflammatoriske cytokiner, hæmofagocytose og organskade [20].

Andre tilstande hos patienter med kræft, der kan forekomme sammen med CRS, og hvor symptomerne kan være vanskelige at skelne fra CRS, er bl.a. patologiske CNS-hændelser, tumorlyse, tumor-flare, forværring i eksisterende kræftsygdom samt infektioner, evt. med systemisk, inflammatorisk respons hos immunsupprimerede [21].

## UDREDNING AF CYTOKINFRIGIVELSESSYNDROM

Tidlig erkendelse og hurtig behandling af CRS er afgørende for et optimalt udkomme. Kulderystelser, feber og sinustakykardi er ofte de første symptomer, og senere i forløbet kan udvikles hypotension, hypoxi og ledsagende organsvigt.

Biokemisk kan stigning i TNF- $\alpha$ - og IL-6-niveauerne ses i løbet af få timer, men den praktiske anvendelighed af disse markører kan være begrænset pga. lav korrelation mellem målte værdier og graden af CRS, og analyserne udføres sjældent som rutineundersøgelser.

Til monitorering af CRS-forløbet bør løbende vurdering af vitalparametre og paraklinik associeret til

organfunktion være de primære effektmål. IL-6-niveauet kan stige ved behandling med IL-6-receptor (IL-6R)-antagonisten tocilizumab og skal tolkes med forsigtighed [22].

Paraklinisk kan udredes for infektion med hæmatologi, infektionstal (CRP) og mikrobiologiske undersøgelser. Ved kort og oplagt tidsmæssig sammenhæng mellem behandlingen og CRS-symptomerne, typisk ved behandling med TCE, vil diagnosen ofte være klar, og yderligere paraklinik bør ikke forsinke relevant behandling. Ved længere tid fra behandlingen til debutsymptomerne bør parakliniske undersøgelser foretages og evalueres på videre indikation.

Paraklinisk bør udredes for elektrolytdeficit og forhøjet ferritinniveau samt cytopeni og koagulopati. Hypofosfatæmi kan skyldes forbigående skift fra det ekstracellulære rum til celler med akut øget fosfatbehov [23] og er oftest uden klinisk betydning, men ved CAR-T-behandling kan hypofosfatæmi være associeret med øget risiko for ICANS [24]. Ferritinniveauet vil meget ofte være forhøjet som led i CRS, men ved protraheret, behandlingsrefraktær CRS og mistanke om MAS/HLH udføres relevant, supplerende paraklinik.

## BEHANDLING AF CYTOKINFRIGIVELSESSYNDROM

### Understøttende behandling

Ved CRS-grad 1 kan understøttende behandling med antipyretika, NSAID og væsketerapi være tilstrækkeligt, men ved fremskreden CRS (grad  $\geq 2$ ) suppleres med immunmodulerende behandling (se nedenfor). Ved neutropeni og/eller mistanke om infektion kan opstartes intravenøs behandling med antibiotika, og ved koagulopati overvejes behandling med kryopræcipitat eller frisk frosset plasma.

Da tendensen til cytokinfrigivelse afsvækkes med gentagne doseringer af TCE, kan risikoen for CRS ved TCE-behandling mindskes ved trinvis dosering af TCE med en lav startdosis, en eller flere intermediære doser og en højere endelig dosis, som fortsættes i senere behandlingsserier. Typisk optrappes dosis med otte dages mellemrum, og efterfølgende behandlinger gives med 2-4 ugers mellemrum i den endelige dosis.

### Immunmodulerende behandling

Den immunmodulerende behandling kan være enten bredt immunsuppressiv eller målrettet specifikke signalveje. Da mange CAR-T- eller TCE-behandlinger gives i protokolleret regi, vil en del af de anvendte CRS-rettede behandlinger være protokolspecifikke.

Centralt i den immunmodulerende behandling står glukokortikoid og IL-6R-blokade med tocilizumab, et monoklonalt antistof, som binder specifikt til IL-6R og er European Medicines Agency (EMA)-godkendt til behandling af CAR-T-induceret CRS [13]. Tocilizumab anvendes rutinemæssigt også til TCE-induceret CRS.

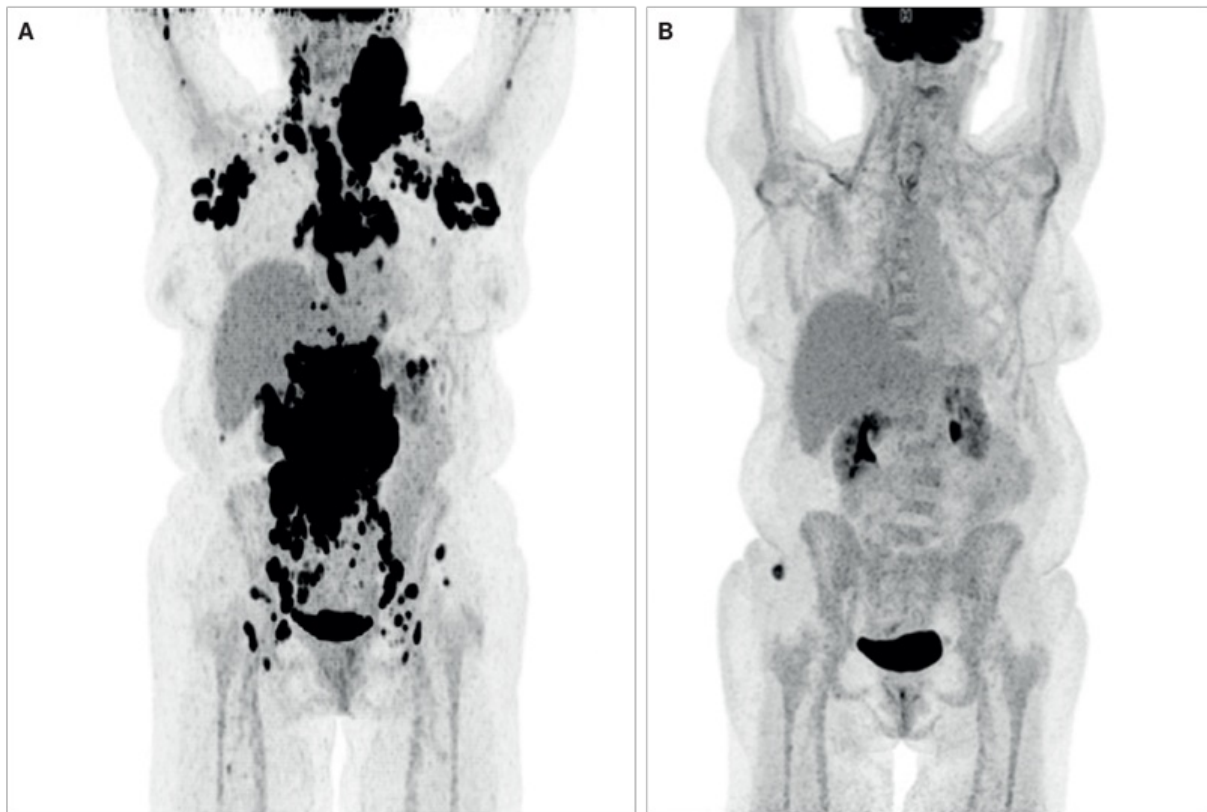
Tocilizumabbehandlingen, vanligt med 8 mg/kg, kan gentages op til tre gange/døgn, og ved behov for  $\geq 2$  doser tocilizumab suppleres typisk med glukokortikoid (f.eks. methylprednisolon 1-2 mg/kg) [25]. Ofte vil glukokortikoid være anvendt som præmedicinering, og gentagne doser forsøges ofte minimeret for ikke at afsvække den antineoplastiske effekt af TCE- eller CAR-T-behandlingen [26].

I refraktære tilfælde, f.eks. CRS-grad  $\geq 3$ , kan intensiv terapi til yderligere understøttende behandling (bl.a. vasopressorbehandling), mekanisk ventilation og intensiv monitorering, være indiceret. CRS er ofte en selvlimiterende tilstand med god prognose, og patienterne har udsigt til komplet restituerende fra tilstanden under forudsætning af adækvat understøttende behandling.

**Figur 2** viser et eksempel på en ældre patient med udbredt, diffust, storcellet B-cellelymfom før og efter behandling med TCE. Patienten udviklede dag et – allerede to og en halv time efter behandling med startdosis glofitamab (TCE) – feber og takykardi og blev givet første dosis tocilizumab. I dette døgn havde patienten fortsat

feber og hypotension på trods af gentagne tocilizumab- og dexamethasonbehandlinger. Patienten blev overflyttet til intensivafdeling med CRS-grad 3 til behandling med noninvasiv ventilation, vasopressorstoffer og monitorering. Patienten stabiliseredes og kunne planmæssigt modtage intermediær dosis glofitamab på ottendedagen, som var veltolereret med beskedne bivirkninger i form af CRS-grad 1, hvilket illustrerer den øgede risiko for CRS ved de(n) først(e) dosering(er).

**FIGUR 2** Eksempel på en patient med diffust, storcellet B-cellelymfom. **A.**  $^{18}\text{F}$ -fluor-deoxyglukose (FDG)-PET-CT-billede med massiv sygdomsudbredelse inden behandlingsstart. Patienten udviklede cytokinfrigivelsessyndrom (CRS)-grad 3 efter første behandling med behov for immunmodulerende behandling og intensivterapi. **B.**  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET-CT-billede af status efter tre doseringer (priming, intermediær og targetdosis) med CD3  $\times$  CD20, bispecifikt, monoklonalt antistof (glofitamab) med strukturelt partielt respons (Deauville-score 3) og komplet metabolisk remission. Der var risikofaktorer for svær CRS i form af knoglemarvsinfiltration og stor tumorbyrde.



Ved forværring af CRS trods maksimal understøttende behandling samt IL-6R-blokade og glukokortikoidbehandling kan tredjelinjebehandling med f.eks. IL-1-receptorantagonist og IL-6-antistof [27] overvejes. Anden immunmodulerende behandling med januskinase 2 (JAK2)-, mammalian target of rapamycin (mTOR)- [28] eller src/lck-inhibitorer [29] er også nævnt i litteraturen.

## DISKUSSION

CRS er en suprafysiologisk, immunologisk tilstand, som kan udløses ved behandling med CAR-T og TCE, men CRS kan også optræde ved infektioner og autoimmune tilstande. Tidlig erkendelse af tilstanden og hurtig initiering af understøttende behandling med ilt, væske, immunmodulerende behandling og evt. intensiv terapi



er essentiel for et optimalt behandlingsresultat. IL-6R-antagonisten tocilizumab og evt. glukokortikoid vil ofte være den foretrukne immunmodulerende førstelinjebehandling.

Om end CRS-diagnosen ofte er indlysende qua tidsmæssig sammenhæng mellem behandling og symptomer, bør differentialdiagnoser altid overvejes. Patienter med hæmatologiske sygdomme kan ofte være både cellulært og humoralt immuninkompetente, og visse TCE-behandlinger medfører i sig selv lymfo- og neutropeni, hvorfor infektionsrisiko bør indgå i overvejelserne, inden immunsuppressiv behandling indledes.

Immunterapi og cancer i sig selv kan udløse alvorlige, autoimmune tilstande, herunder T- og B-cellemedierede tilstande ved checkpointhæmmere [30], og i sjældne tilfælde MAS samt HLH. Udredning af sådanne tilstande kræver yderligere parakliniske overvejelser, inklusive evt. histologiske undersøgelser, f.eks. knoglemarvsbiopsi.

Symptomerne på CRS i form af feber, hypotension, hypoxi og paraklinisk inflammation kan forveksles med symptomer og paraklinik forenelig med andre alvorlige tilstande hos kritisk syge patienter med kræft. CRS kan i fraværet af relevant behandling være en hastigt progredierende tilstand, hvilket kræver særlig opmærksomhed på diagnosen hos nyligt TCE- og CAR-T-behandlede patienter.

Behandlingsforslagene er baseret på konsensusanbefalinger, og der foreligger ikke større, prospektive studier vedrørende behandlingsvalg. CRS kan behandles hurtigt og effektivt med korrekt diagnostik samt understøttende og evt. immunmodulerende metoder. Med den forventede, øgede brug af CAR-T og TCE samt forekomsten af CRS ved visse infektioner og autoimmune tilstande er kendskab til syndromet relevant uden for snævre, subspecialiserede områder.

**Korrespondance** *Martin Højgaard*. E-mail: martin.hoejgaard@regionh.dk

**Antaget** 15. januar 2024

**Publiceret på ugeskriftet.dk** 26. februar 2024

**Interessekonflikter** Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatterernes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

**Referencer** findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

**Artikelreference** Ugeskr Læger 2024;186:V08230544.

**doi** 10.61409/V08230544

**Open Access** under Creative Commons License [CC BY-NC-ND 4.0](#)

## SUMMARY

### Cytokine release syndrome caused by antineoplastic treatment with CAR-T and T-cell engaging therapies

T-cell-based immunotherapy has recently evolved as a treatment option for a number of haematological malignancies and is also being developed in solid tumours. A common side effect of chimeric antigen T-cell therapy (CAR-T) and treatment with T-cell engagers is cytokine release syndrome (CRS), which is a potentially life-threatening condition characterized by release of inflammatory mediators. The treatment of CRS is similar to that of other hyper-inflammatory conditions and involves supportive treatment as well as immunosuppressive therapy. The risk of CRS can be mitigated by step-up dosing and immunosuppressive pre-treatment, as argued in this review.

## REFERENCER

1. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia.

- New Engl J Med. 2018;378(5):439-448. doi: 10.1056/nejmoa1709866.
2. Hutchings M, Morschhauser F, Iacoboni G et al. Glofitamab, a novel, bivalent CD20-targeting t-cell-engaging bispecific antibody, induces durable complete remissions in relapsed or refractory B-Cell Lymphoma: a phase I trial. J Clin Oncol. 2021;39(18):1959-1970. doi: 10.1200/JCO.20.03175.
  3. de Miguel M, Umana P, de Morais ALG et al. T-cell-engaging therapy for solid tumors. Clin Cancer Res. 2021;27(6):1595-1603. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-2448.
  4. Baeuerle PA, Wesche H. T-cell-engaging antibodies for the treatment of solid tumors: challenges and opportunities. Curr Opin Oncol. 2022;34(5):552-558. doi: 10.1097/CCO.0000000000000869.
  5. Cheadle EJ, Gornall H, Baldan V et al. CAR T cells: driving the road from the laboratory to the clinic. Immunol Rev. 2014;257(1):91-106. doi: 10.1111/imr.12126.
  6. Yu S, Li A, Liu Q et al. Recent advances of bispecific antibodies in solid tumors. J Hematol Oncol. 2017;10(1):155. doi: 10.1186/s13045-017-0522-z.
  7. Vafa O, Trinklein ND. Perspective: designing T-cell engagers with better therapeutic windows. Front Oncol. 2020;10:446. doi: 10.3389/fonc.2020.00446.
  8. Rohrberg KS, Qvortrup C, Højgaard M, Spanggaard I. Tendenser inden for onkologiske fase 1-forsøg. Ugeskr Læger. 2019;181:V05190301.
  9. Cobb DA, Lee DW. Cytokine release syndrome biology and management. Cancer J. 2021;27(2):119-125. doi: 10.1097/PPO.0000000000000515.
  10. Lee DW, Santomaso 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(4):625-638. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.12.758.
  11. Moore JB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. Science. 2020;368(6490):472-474. doi: 10.1126/science.abb8925.
  12. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedrørende axicabtagene ciloleucel til andenlinjebehandling af patienter med DLBCL. Medicinrådet, 2023. <https://medicinraadet.dk/media/o5vpix0r/medicin%C3%A5dets-anbefaling-vedr-axicabtagene-ciloleucel-til-2-linjebeh-af-patienter-med-dlbcl-vers-1-0-x.pdf> (28. nov 2023).
  13. Shimabukuro-Vornhagen A, Gödel P, Subklewe M et al. Cytokine release syndrome. J Immunother Cancer. 2018;6(1):56. doi: 10.1186/s40425-018-0343-9.
  14. Zahid A, Siegler EL, Kenderian SS. CART cell toxicities: new insight into mechanisms and management. Clin Hematol Int. 2020;2(4):149-155. doi: 10.2991/chi.k.201108.001.
  15. Morris EC, Neelapu SS, Giavridis T, Sadelain M. Cytokine release syndrome and associated neurotoxicity in cancer immunotherapy. Nat Rev Immunol. 2022;22(2):85-96. doi: 10.1038/s41577-021-00547-6.
  16. Sharma S, Wang D, Lon HK et al. A systematic meta-analysis of cytokine release syndrome incidence in B-cell maturation antigen-targeting chimeric antigen receptor T-cell therapy and bispecific antibodies for patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. Blood. 2022;140(suppl 1):10036-10038. doi: 10.1182/blood-2022-169836.
  17. Jacobson CA, Hunter BD, Redd R et al. Axicabtagene ciloleucel in the non-trial setting: outcomes and correlates of response, resistance, and toxicity. J Clin Oncol. 2020;38(27):3095-3106. doi: 10.1200/JCO.19.02103.
  18. Komanduri KV, Belousov A, Dixon M et al. Risk of cytokine release syndrome with glofitamab is predicted by an updated model with a potential clinical application. Blood. 2022;140(suppl 1):9493-9495. doi: 10.1182/blood-2022-159561.
  19. Crayne CB, Albeituni S, Nichols KE, Cron RQ. The immunology of macrophage activation syndrome. Front Immunol. 2019;10:119. doi: 10.3389/fimmu.2019.00119.
  20. Sadaat M, Jang S. Hemophagocytic lymphohistiocytosis with immunotherapy: Brief review and case report. J Immunother Cancer. 2018;6(1):49. doi: 10.1186/s40425-018-0365-3.
  21. Gyntheresen RMM, Stensvold CR, Nielsen SL et al. Neorhlichia mikurensis - an emerging opportunistic tick-borne infection in immunosuppressed patients. J Intern Med. 2023;293(6):782-790. doi: 10.1111/joim.13638.
  22. Nishimoto N, Terao K, Mima T et al. Mechanisms and pathologic significances in increase in serum interleukin-6 (IL-6) and soluble IL-6 receptor after administration of an anti-IL-6 receptor antibody, tocilizumab, in patients with rheumatoid arthritis and Castleman disease. Blood. 2008;112(10):3959-64. doi: 10.1182/blood-2008-05-155846.



23. Shor R, Halabe A, Rishver S et al. Severe hypophosphatemia in sepsis as a mortality predictor. *Ann Clin Lab Sci*. 2006;36(1):67-72.
24. Tang JP, Peters CW, Quiros C et al. Hypophosphatemia due to increased effector cell metabolic activity is associated with neurotoxicity symptoms in CD19-targeted CAR T-cell therapy. *Cancer Immunol Res*. 2022;10(12):1433-1440. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-22-0418.
25. Maus MV, Alexander S, Bishop MR et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immune effector cell-related adverse events. *J Immunother Cancer*. 2020;8(2):e001511. doi: 10.1136/jitc-2020-001511.
26. Kauer J, Hörner S, Osburg L et al. Tocilizumab, but not dexamethasone, prevents CRS without affecting antitumor activity of bispecific antibodies. *J Immunother Cancer*. 2020;8(1):e000621. doi: 10.1136/jitc-2020-000621.
27. Wong SW, Richard S, Lin Y et al. Anakinra targeting cytokine release syndrome associated with chimeric antigen receptor T-cell therapies. *Blood*. 2021;138(suppl 1):2812. doi: 10.1182/blood-2021-150592.
28. Leclercq G, Haegel H, Toso A et al. JAK and mTOR inhibitors prevent cytokine release while retaining T cell bispecific antibody in vivo efficacy. *J Immunother Cancer*. 2022;10(1):e003766. doi: 10.1136/jitc-2021-003766.
29. Leclercq G, Haegel H, Schneider A et al. Src/lck inhibitor dasatinib reversibly switches off cytokine release and T cell cytotoxicity following stimulation with T cell bispecific antibodies. *J Immunother Cancer*. 2021;9(7):e002582. doi: 10.1136/jitc-2021-002582.
30. Martins F, Sofiya L, Sykietis GP et al. Adverse effects of immune-checkpoint inhibitors: epidemiology, management and surveillance. *Nat Rev Clin Oncol*. 2019;16(9):563-580. doi: 10.1038/s41571-019-0218-0.