

Gäller för: Verksamhet Barncancercentrum
Innehållsansvar: Cecilia Langenskiöld, (cecla1), Överläkare
Granskad av: Elin Öfverberg, (eliof1), Barnsjuksköterska
Godkänd av: Karin Mellgren, (karme5), Verksamhetschef

Giltig från: 2022-11-07
Giltig till: 2024-11-07

CAR-T – Akuta komplikationer

Revideringar i denna version

Ersätter version 1. Ändrad benämning av neurotoxicitet från CRES till ICAN. Ny graderingsskala för ICAN för äldre barn samt ändrade tabeller. Tillägg att BIVA bör informeras innan CAR-T cells behandling ges. Tillägg av stycke om tumörljssyndrom samt cytopenier. Uppdaterade referenser.

Bakgrund/Syfte

Denna riktlinje beskriver hur man ska förhålla sig till de biverkningar som kan uppstå i samband med behandling med CAR-T celler. Det är viktigt att tidigt identifiera biverkningar och veta när man ska sätta in behandling för dessa då de annars kan vara potentiellt livshotande.

Arbetsbeskrivning

CAR-T cells behandling är en immunterapi som riktar sig mot maligniteter. Den CAR-T cells terapi som detta PM hänvisar till är riktad mot CD19, som uttrycks på de flesta B-cells leukemier och B-cells lymfom. Det läkemedel som i dag finns på marknaden och är godkänt för barn är Kymriah® (tisagenlecleucel) som framställs av patientens egna vita blodkroppar (T-celler). Behandlingen med CAR-T är förknippat med risker för ett antal specifika biverkningar som kan få olika allvarlighetsgrad. De vanligaste och potentiellt allvarligaste biverkningarna är Cytokinfrisättningsyndrom (Cytokine release syndrome) vanligen förkortat CRS samt CNS toxicitet (Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome) förkortat ICAN. Det sistnämnda benämndes tidigare CRES (CAR-T cell-related encephalopathy syndrome). BIVA bör informeras i förväg att patient skall få CAR-T cells behandling.

Ett CRS kan även i ovanliga fall övergå till fulminant Hemofagocyterande lymfocytos/makrofagaktiveringssyndrom HLH/MAS. Därutöver finns även risk för tumorlysis om stor tumörbörda finns vid infusion samt långvarig cytopeni. De flesta biverkningar inträffar inom fyra veckor efter CAR-T cellsinfusionen. Under denna period bör patienten befinna sig inom en timmes avstånd från ett sjukhus med erfarenhet att ta hand om dessa biverkningar för att snabbt kunna återinläggas på sjukhus.

Patienter bör vara ineliggande under de första 7-10 dagarna, då allvarliga biverkningar snabbt kan uppstå. Noggrann kontroll av vitalparametrar och vätskebalans. Regelbunden provtagning: Hb, LPK, neutrofila, TPK, Na, K, jon-Ca, fosfat, Mg, krea, albumin, bilirubin, ASAT, ALAT, ALP, LD, CRP, ferritin, PK, APTT, urat, S-IL6. Se *Checklista kontroller efter behandling med CAR-T, slutenvård, samt Provtagning första månaden efter CAR-T.*

Cytokine release syndrome, CRS

CRS är en systemisk inflammation som kan uppstå efter behandling med CAR-T celler och som beror på en kraftig cytokinfrisättning när CAR-T-cellerna angriper leukemicellerna. Det är främst IL-6 som är den viktigaste aktören men även andra cytokiner som IL-10, INF- γ , GM-CSF, IL-5 och IL-8 är ofta förhöjda och IL-6 receptor blockad har använts framgångsrikt för att behandla symtomen.

CRS kan ge olika grader av symtom, allt från låggradig feber till multiorgan dysfunktion som är livshotande om obehandlad. CRS är mer vanligt förekommande hos barn jämfört med vuxna, upp

emot 75 % av barnen utvecklar CRS i någon grad varav nästan 50 % utvecklar CRS grad 3-4. Vanligtvis startar symtomen inom 1-10 dagar, median 3 dagar, och sällan senare än 17 dagar efter Kymriah® infusion. Tidig start av CRS kan indikera ett svårare förlopp. CRS börjar med feber. Andra vanliga tecken på CRS är frossbrytningar, myalgi och artralgi, illamående, kräkningar, diarré, anorexi, hudutslag, uttalad trötthet, svettningar, huvudvärk, förvirring, förändrat medvetande, talrubbingar samt dyspné, takypné och hypoxi. Hypotension är oftast ett tecken på svår CRS.

Tidig diagnos och start av behandling är avgörande för att förhindra livshotande komplikationer. Initial behandling är *supportive care* med febernedsättande läkemedel och tillförsel av adekvata vätskeinfusioner. Man bör utesluta infektion som orsak till febern, och initiera antibiotikabehandling om infektion inte säkert kan uteslutas. Om symtomen inte snabbt viker behöver man behandla med IL-6 blockad, tocilizumab (RoActemra®). Minst en dos tocilizumab ska finnas på avdelning innan start av infusion med Kymriah®, en dos skall finnas tillgänglig inom 8 timmar samt säkerställd tillgång till ytterligare två doser vb.

Dosering tocilizumab:

Patientvikt <30 kg: 12 mg/kg i.v på 1 timme

Patientvikt ≥30 kg: 8 mg/kg i.v på 1 timme (maxdos 800 mg)

Se rutin: CAR-T – Tocilizumab vid CRS

Riskfaktorer för svår CRS:

- **Tumörbörda före infusion:**

Hög tumörbörda före infusion (>50% blastceller i benmärgen) och/eller signifikant kliniskt förvärrad tumörbörda efter lymfocytreducerande kemoterapi har förknippats med svår CRS.

- **Infektion:**

En aktiv infektion kan öka risken för svår CRS. Infektioner kan också uppträda under CRS och kan öka risken för fatala händelser. Profylaktisk och terapeutisk behandling av infektioner startas innan administrering av Kymriah®

- **Tidig debut av CRS:**

Tidig debut (<3 dagar från infusion) av CRS kan vara förknippad med svår CRS

Gradering av CRS

Det finns flera olika skalor för att gradera CRS symtomen och ge rekommendation om adekvat behandling. De tre vanligaste är

- Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE som används vid biverkningar från många andra typer av behandlingar. Den baserar i stor utsträckning på att en behandling kan avbrytas för att minska symtomen. Då Kymriah® ges som en enda infusion kan denna skala inte tillämpas fullt ut.
- Lee graderings skala
- Penn graderings skala

Några viktiga skillnader mellan dessa visas nedan.

	Penn	CTCAE	Lee
Grad 1	<i>Mild reaktion.</i> Supportive care, febernedsättande, antiemetika	Mild reaktion. Feber. Ingen intervention	Ej livshotande symtom. Symtomatisk behandling av feber, illamående, huvudvärk etc
Grad 2	<i>Måttlig reaktion.</i> Vissa symtom på organ dysfunktion som ej kan förklaras av annan orsak (grad 2 kreatininstegring, grad 3 transaminasstegring. Feber, i.v vätska som underhåll	Behandling avbruten och symtom svarar på behandling med supportive care som febernedsättande, i.v vätska etc. O ₂ behov ≤40%,	Symtom behöver behandlas och svarar på måttlig intervention. O ₂ behov ≤40%, hypotension som svarar på i.v bolus, lågdos vasopressor behandling eller grad 2 organ toxicitet.



Grad 3	<i>Svårare reaktion.</i> Svårare organdysfunktion. Hypotension som kräver upprepade i.v bolus, lågdos vasopressor beh, koagulopati och behandling med färskfrusen plasma, extra O ₂ behov	Fördröjd reaktion som inte snabbt svarar på avbrutna infusioner eller symtom som återkommer efter en tillfällig förbättring O ₂ behov ≥40%, hypotension som svarar på beh med en vasopressor	Symtom som kräver och som svarar på intensiv behandling. O ₂ behov ≥40%, hypotension som kräver höga doser eller multipla vasopressorer, grad 3 organtoxicitet eller grad 4 transaminatstegring
Grad 4	<i>Livshotande reaktion.</i> Hypotension som kräver högdos vasopressor beh, hypoxi som kräver mekanisk ventilation	Livshotande symtom. Behov av vasopressorer och andningsstöd	Livshotande symtom. Behov av ventilationsstöd Grad 4 toxicitet (förutom transaminasstegring)

Definition högdos vasopressorer:

Vasopressor	Dosering ≥3 timmar
Noradrenalin monoterapi	≥0,2 µg/kg/min
Dopamin monoterapi	≥10 µg/kg/min
Fenylefrin monoterapi	≥200 µg/min
Epinefrin	≥0,1 µg/min
Om står på vasopressin	Högdos om vasopressin+ norepinefrin ekvivalent ≥10 µg/min (VASST form)*
Om står på kombination av vasopressor (ej vasopressin)	Norepinephrine equivalent of ≥ 20 µg/min (VASST)*

*VASST (Vasopressin and Septic Shock Trial) vasopressor equivalent equation:

Norepinephrine equivalent dose = [norepinephrine (mcg/ min)] + [dopamine (mcg/kg/ min) ÷ 2] + [epinephrine (mcg/ min)] + [phenylephrine (mcg/ min ÷10)]

CRS svårighetsgrad	Behandling
Grad 1 <i>Prodromal syndrom:</i> Låggradig feber, trötthet, anorexi	<i>Noga övervakning:</i> Uteslut infektion och beh ev misstänkt infektion enl lokala riktlinjer. Understödjande behandling. Febernedsättande
Grad 2 <i>CRS som kräver mild intervention, en eller flera av nedanstående symptom:</i> Hög feber Hypoxi Mild hypotension	Febernedsättande, syrgas I.v vätskebolus Lågdos vasopressorer vid behov Tocilizumab om refraktär hypotension Överväg IVA vård
Grad 3 <i>CRS som kräver intensifierad behandling, en eller flera av nedanstående symptom:</i> Hemodynamisk instabilitet trots i.v vätskor och vasopressiv behandling Försämrad lungfunktion inkluderande lunginfiltrat, ökat syrgasbehov, behov av höglödes behandling eller respirator Snabb klinisk försämring	Hög-dos eller multipel vasopressiv behandling, syrgas, mekanisk ventilation vb samt övrig understödjande behandling Tocilizumab: <ul style="list-style-type: none"> • Patientvikt <30 kg: 12 mg/kg i.v på 1 timme • Patientvikt ≥30 kg: 8 mg/kg i.v på 1 timme (maxdos 800 mg) Upprepa tocilizumab vb med minst 8 timmars intervall. Vid utebliven förbättring efter två doser tocilizumab överväg en tredje dos alternativt annan beh av CRS. Ge max 4 doser tocilizumab. Vid utebliven klinisk förbättring inom 12-18 timmar efter första tocilizumab dosen eller vid försämring ge metylprednisolon 2 mg/kg som initial dos och därefter 2 mg/kg/dag tills vasopressorer och höglödes syrgas ej längre behövs. Trappa därefter ner.



Grad 4 <i>Livshotande symtom</i> Behov av mekanisk ventilation eller Grad 4 organtoxicitet (förutom transaminasstegring)	Som grad 3 Individuell terapi vid utebliven förbättring
Grad 5 Död	

Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICAN

Patogenesen till ICAN är fortfarande inte helt klarlagd och inte heller vilken som är bästa behandlingen. Patienter med tidigare CNS leukemi verkar inte ha en högre risk för ICAN. Däremot bör patienter med aktiv CNS leukemi inte erhålla CAR-T cells behandling förrän denna är i CNS-remission. ICAN börjar oftast i anslutning till CRS eller strax efter. Det kan dock uppkomma utan föregående symtom på CRS. De vanligaste symtomen är huvudvärk, encefalopati och delirium där debutsymtom hos äldre barn och vuxna oftast är tremor, dysgrafi och milda språksvårighet som expressiv afasi. Hos yngre barn kan symtomen vara svårare att upptäcka. Symtomen kan utvecklas över timmar till dagar och det finns risk för kramp. I sällsynta fall kan ett cerebralt ödem utvecklas, många gånger med ett fulminant förlopp

Tid till symtomdebut är i snitt 6 dagar och duration av symtom vanligen ca 6 dagar, de flesta max 3 veckor. När symtom uppträder är det viktigt att utesluta annan genes till symtomen som infektion, stroke eller blödning. MR, EEG och ev. LP kan bli aktuellt som utredning.

Behandlingen av ICAN är i nuläget symtomatisk. Levetiracetam (Keppra®) kan ges profylaktiskt för att minska risk för kramp. Tocilizumab verkar inte ha effekt på ICAN utan skall ges utifrån algoritmen för CRS. Steroider kan behöva ges vid svåra symtom på ICAN.

Gradering av ICAN

Initialt graderades ICAN enligt CARTOX-10 men som sedermera utvecklades till immun effector cell-associated encephalopathy (ICE) score. Där bedöms kombinationen påverkad kognition, vakenhetsgrad, förekomst av kramp, motorik och tecken till ökat IC tryck. Normal kognitiv funktion definieras som 10 poäng. Det kan många gånger användas av äldre barn >12 år.

ICE - Avseende kognition ges ett poäng för vardera rätt svar:

- Orienterad till år, månad, stad, sjukhus (max 4p)
- Namnge tre objekt som man pekar på t.ex klocka, penna knapp (max 3p)
- Skriv en kort standardiserad mening t.ex Hunden går på promenad (1p)
- Räkna baklänges från 100 i 10-tal (100-90-80...)(1p)
- Följ enklare uppmaning, t.ex håll upp två fingrar, vinka (1p)

CAPD - För barn <12 år kan Cornell Assessment of Pediatric Delirium, CAPD, användas som hjälp:

	Aldrig 4	Sällan 3	Ibland 2	Ofta 1	Alltid 0
Ger barnet ögonkontakt med förälder?					
Är barnets beteende adekvat?					
Är barnet medvetet om omgivningen?					
Kan barnet uttrycka behov och vilja?					
	Aldrig 0	Sällan 1	Ibland 2	Ofta 3	Alltid 4
Är barnet rastlöst?					
Är barnet otröstligt?					
Är barnet onormalt stillsamt då vaken?					
Tar det lång tid att ge svar på tilltal?					

För barn 0-2 år gäller motsvarande frågor:

1. Stadig blick. Föredrar förälder. Tittar på den som pratar.
2. Sträcker sig efter saker, försöker röra sig och komma upp
3. Föredrar föräldrakontakt, missnöjd vid separation från vårdnadshavare. Uppskattar familjära föremål som gosedjur, filt etc.
4. Använder enstaka ord eller tecken.
5. Orolig, kan ej komma till ro.
6. Kan ej lugnas med det som brukar fungera, sång, läsning, närkontakt etc
7. Lite eller obefintlig lek, ansträngande att sitta, krypa etc
8. Följer ej enkla uppmaningar. Kommunicerar ej.

<i>Neurotoxicitet</i>	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
ICE score >12 år	7-9	3-6	0-2	0 (pat oförmögen att medverka)
CAPD score <12 år	1-8	1-8	≥9	Pat oförmögen att medverka
Medvetandegrad	Vaknar spontant RLS 1	Vaknar vid tilltal RLS 2	Vaknar vid beröring men ej av tilltal RLS 2-3	Medvetslös eller mycket svårväckt RLS ≥4
Krampanfall	-	-	Krampanfall eller icke-konvulsivt på EEG med epileptiform aktivitet och svarar på intervention	Livshotande kramp (>5min), status epilepticus eller upprepade krampanfall eller icke-konvulsivt på EEG utan normalisering emellan
Motoriskt bortfall	-	-	Nej	Fokalt motoriskt bortfall, hemipares/parapares
Intrakraniellt tryck/hjärnödem	-	-	Radiologiska tecken på fokalt ödem	Diffust hjärnödem (enl. CT/MR); decerebrerings-/dekortikalissyntom; papillödem; abducensparens; Cushings triad (hypertension, bradykardi, oregelbunden andning)

ICAN	Behandling
Grad 1	Supportive care, minska risk för aspiration, i.v hydrering och medicinering, undvik mediciner som ger CNS depression, agiterade patienter kan vb ges låga doser lorazepam eller haloperidol, neurologkonsult, funduskopi för att bedöma papillödem, överväg CT/MR EEG för att utesluta icke-konvulsivt status epilepticus, överväg tocilizumab om CRES uppstår samtidigt med CRS
Grad 2	Supportive care enl ovan. Tocilizumab om samtidig CRS Dexametason 0,5 mg/kg (max 10 mg/dos) var 6:e timme eller metylprednisolon 1-2 mg/kg/dag fördelat på 2-4 doser om ej samtidig CRS eller refraktärt mot tocilizumab Överväg IVA vård om CRS grad ≥2
Grad 3	Supportive care enl ovan. IVA vård Tocilizumab om samtidig CRS och ej givet tidigare Dexametason 0,5 mg/kg (max 10 mg/dos) var 6:e timme, öka till max 20 mg/dos eller ge metylprednisolon enl ovan om förvärrade symtom Fortsätt steroidbehandling tills förbättring motsv grad 1 och trappa snabbt ut Överväg CT/MR var 2-3 dag om CRES grad ≥3 kvarstår



Grad 4	Supportive care enl ovan. IVA vård Neurokirurgisk utvärdering Överväg upprepade CT/MR Noggrann elektrolytkontroll med tanke på cerebralt ödem, njursvikt, hypovolemi, hypotension Tocilizumab Överväg hödos steroider, t.ex metylprednisolon 1g/dag i.v i 3d, därefter snabb uttrappning. Fortsätt steroidbehandling tills förbättring motsv grad 1 Behandla ev status epilepticus
---------------	---

IC=Intracraniellt tryck

Hemofagocyterande lymfocytos/Makrofagaktiveringssyndrom

HLH/MAS

Misstänk om ferritinnivå >10.000 ng/ml under pågående CRS och patienten dessutom utvecklar två av följande:

- Grad ≥ 3 ökning av bilirubin, ASAT eller ALAT
- Grad ≥ 3 oliguri eller kreatinin stegring
- Grad ≥ 3 lungödem
- Förekomst av hemofagocytos i benmärg eller andra organ

(Gradering enligt CTCAE)

Tumörlyssyndrom

Tumörlyssyndrom förekommer i samband med CAR-T-behandling, men är ovanligt. Dock bör förebyggande åtgärder, som vätska och ev. allopurinol vidtas. Vid hög tumörbörda eller högt urat kan rasburikas övervägas. Vid tecken på TLS skall monitorering och handläggning ske enligt rutin.

Benmärgshämmning/Pancytopeni

Långvarig pancytopeni är vanligt efter CAR-T cells behandling, ca 30% har kvarvarande cytopeni efter 30 dagar. Den bakomliggande orsaken är inte fastställd. Riskfaktorer verkar vara tidigare given cytostatikabehandling, allvarlig CRS och tidigare SCT. Initialt har man varit restriktiv till användning av G-CSF pga risk att förvärra CRS/ICANS. Det har dock inte kunnat bekräftas i undersökande studier varför det nu rekommenderas vid kvarstående neutropeni.

Ansvar

Gäller för all personal på Barncancercentrum. Ansvar för spridning och implementering har VEC. Verksamhetschefen ansvarar för att de rutiner och riktlinjer som verksamheten kräver finns tillgängliga och att verksamheten arbetar enligt SOSFS 2011:9.

Uppföljning, utvärdering och revision

Innehållsansvarig är ansvarig för revision. Medvetet avsteg från rutinen dokumenteras i Melior om rutinen är kopplad till patient. Övriga orsaker till avsteg från rutinen rapporteras i MedControlPro.

Kunskapsöversikt

Schubert, M.-L., M. Schmitt, L. Wang, C.A. Ramos, K. Jordan, C. Müller-Tidow, and P. Dreger. "Side-effect Management of Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-cell Therapy." *Annals of Oncology* 32.1 (2021): 34-48. Web. Porter, David, Noelle Frey, Patricia A. Wood, Yanqiu Weng, and Stephan A. Grupp. "Grading of Cytokine Release Syndrome Associated with the CAR T Cell Therapy Tisagenlecleucel." *Journal of Hematology & Oncology* 11.1 (2018): 35. Web.

Lee, Daniel W, Bianca D Santomasso, Frederick L Locke, Armin Ghobadi, Cameron J Turtle, Jennifer N Brudno, Marcela V Maus, Jae H Park, Elena Mead, Steven Pavletic, William Y Go, Lamis Eldjerou, Rebecca A Gardner, Noelle Frey, Kevin J Curran, Karl Peggs, Marcelo Pasquini, John F Dipersio, Marcel R.M Van Den Brink, and Krishna V Komanduri. "ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells." *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 25.4 (2019): 625-38. Web.

Mahadeo, Kris M, Sajad J Khazal, Hisham Abdel-Azim, Julie C Fitzgerald, Agne Taraseviciute, Catherine M Bollard, Priti Tewari, Christine Duncan, Chani Traube, David Mccall, Marie E Steiner, Ira M Cheifetz, Leslie E Lehmann, Rodrigo Mejia, John M Slopis, Rajinder Bajwa, Partow Kebriaei, Paul L Martin, Jerelyn Moffet, Jennifer Mcarthur, Demetrios Petropoulos, Joan O'Hanlon Curry, Sarah Featherston, Jessica Foglesong, Basirat Shoberu, Alison Gulbis, Maria E Mireles, Lisa Hafemeister, Cathy Nguyen, Neena Kapoor, Katayoun Rezvani, Sattva S Neelapu, and Elizabeth J Shpall. "Management Guidelines for Paediatric Patients Receiving Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy." *Nature Reviews. Clinical Oncology* 16.1 (2019): 45-63. Web.

Sattva S. Neelapu, Sudhakar Tummala, Partow Kebriaei, William Wierda, Cristina Gutierrez, Frederick L. Locke, Krishna V. Komanduri, Yi Lin, Nitin Jain, Naval Daver, Jason Westin, Alison M. Gulbis, Monica E. Loghin, John F. De Groot, Sherry Adkins, Suzanne E. Davis, Katayoun Rezvani, Patrick Hwu, and Elizabeth J. Shpall. "Chimeric Antigen Receptor T-cell Therapy — Assessment and Management of Toxicities." *Nature Reviews Clinical Oncology* 15.1 (2017): 47-62. Web.

Granskare/arbetsgrupp

Elin Öfverberg, barnsjuksköterska, Barncancercentrum
Cecilia Langenskiöld, barnonkolog, Barncancercentrum

Information om handlingen

Handlingstyp: Riktlinje

Gäller för: Verksamhet Barncancercentrum

Innehållsansvar: Cecilia Langenskiöld, (cecla1), Överläkare

Granskad av: Elin Öfverberg, (eliol1), Barnsjuksköterska

Godkänd av: Karin Mellgren, (karme5), Verksamhetschef

Dokument-ID: SU9774-1570060579-88

Version: 5.0

Giltig från: 2022-11-07

Giltig till: 2024-11-07