

Cytokine Release Syndrome

Möjliga CRS-symtom dag 1-14

- Feber, frossa, svettningar
- Muskel- eller ledvärk
- Illamående, kräkningar, aptitlöshet, diarré
- Hudutslag
- Uttalad trötthet, illabefinnande
- Huvudvärk
- Hypotension, takykardi, rytmstörningar
- Dyspné, takypné, hypoxi
- Delirium, förvirring, förändrat medvetande
- Avvikande labprover som vid koagulationsrubbnings (DIC), njur- eller leversvikt

→ **CRS-bedömning x3-6 dagligen**
(baserat på ASTCT Consensus Grading) ←

Grad 1

- **Feber** ≥38 grader
- Illamående, huvudvärk, muskelvärk, trötthet, obehag
- Ej hypoxisk/syrgaskrävande (Pox>93%).
- Ej hypotension (systoliskt blodtryck ≥100 mmHg)

Inte livshotande, endast symtomatisk behandling nödvändig:

- Understödjande behandling, upprätthålla vätskebalans, övervaka neurologstatus
- Behandla med febernedsättande, analgetika och antiemetika
- Uteslut infektion (blod- och urinodla, lungröntgen etc)
- Påbörja antibiotika. G-CSF fr dag+5 om neutrofil<0,2/neutropen feber
- Om ingen förbättring inom 24 timmar: Överväg följande: en dos tocilizumab, kontakt med MIG-teamet samt behandling enligt grad 2.

Dosering Tocilizumab ges i.v på 1 timme, kan upprepas efter 8 timmar, max 3 doser/dygn
Max 4 doser om ej förbättring av CRS
8 mg/kg/dos maxdos 800 mg

Bas för CRS-gradering

Feber med Hypoxi o/e
Hypotension: grad samt svar på intervention

Grad 2

- **Feber** ≥38 grader
- **Hypotension** som svarar på i.v bolus utan behov av vasopressor *och/eller*
- **Hypoxi** (O₂ på grimma ≤ 6l/min)

Symtom som kräver behandling, mild till måttlig intervention:

- Understödjande behandling som vid grad 1
- Vätskebolus (Rac) 0,5-1 L vid hypotension . Fortsätt med vätska iv. O₂ på grimma vid hypoxi.
- Kontakta/informera MIG-teamet och hematologläkare/-jour
- Ge tocilizumab (kan upprepas efter 8 timmar, max 3 doser/dygn, max 4 doser). Vid förbättring ges ej fler doser.
- Om hypotension kvarstår efter 2 l vätska och 1 dos tocilizumab: Överflyttning till IVA för inotrop stöd. UCG utförs och inled kontinuerlig hemodynamisk monitorering.
- Överväg Dexametason 10mgx4 iv (alt metylprednisolon, ca 1mg/kg x4) i 1-3 dygn om ej svar efter tocilizumab.
- Om förbättring: Hantera som grad 1. Avsluta tocilizumab. Forts med steroider till grad 1/lägre, trappa sedan ned.
- Om utebliven effekt efter två doser tocilizumab/försämring: gå vidare till grad 3

Grad 3 - Snabb klinisk försämring

- **Feber** ≥38 grader (kan ha avtagit med tocilizumab o/e kortison)
- **Hypotension** som ej svarar på i.v bolus, behov av en vasopressor *och/eller*
- **Hypoxi** O₂-behov, syrgas > 6L/min på mask eller högflöde nasalt

Symtom som kräver och svarar på intensiv behandling:

- Understödjande behandling som vid grad 1 och 2
- Överflytt till IVA om ej redan gjort
- Upprepa tocilizumab med minst 8 timmars intervall upp till 4 doser (enligt grad 2)
- Ge Dexametason 10mgx4 iv (alt metylprednisolon enl grad 2) i 1-3 dygn
- Om förbättring: Hantera som grad 2. Avsluta tocilizumab. Forts med steroider till grad 1/lägre, trappa sedan ned. Om utebliven effekt efter 24 timmar/försämring: gå vidare till grad 4

Grad 4 - Livshotande symtom

- **Hypotension** med behov flera vasopressorer (exkl vasopressin) *och/eller*
- **Hypoxi/andningssvikt** med behov av CPAP, BiPAP, respirator

Intensiv, individuell behandling:

- Understödjande behandling som vid grad 1, 2 och 3
- Ge Dexametason 20mgx4 iv alt metylprednisolon 150 mgx4 iv i 1-3 dygn
- Upprepa tocilizumab vb med minst 8 timmars intervall upp till max 4 doser
- Vid förbättring: Hantera som grad 3. Avsluta tocilizumab. Forts med steroider till grad 1/lägre, trappa sedan ned.
- Om utebliven effekt efter 24 timmar/försämring: Metylprednisolon 1000mg iv x1 i 3 dygn. Därefter 250mgx2 i 2 dygn, 125mgx2 i 2 dygn, 60mgx2 i 2 dygn.
- Överväg alternativ immunsuppressiv behandling (diskutera med BMT-ÖL).

CAR-T-cellsbehandling

ICANS

Immune effector Cell-associated Neurotoxicity Syndrome

Möjliga ICANS-symtom dag 1-14

- Somnolens
- Förvirring
- Dysfasi
- Svårighet att skriva, tremor
- Kramp
- Hjärnödem
- Inkontinens
- Encefalopati

➔ **ICANS-bedömning x3 dagligen** ←

Grad 2

- ICE-poäng 3-6 och/eller RLS 2** (vaknar vid tilltal)
- Inga kramper, radiologiska tecken på ödem eller motoriska bortfall

Måttlig intervention:

- Understödjande behandling som vid grad 1
- Noga övervakning av vitalparametrar, inklusive telemetri och pulsoximetri efter behov
- Kontakta neurolog och MIG för bedömning och ev överflytt till (N)IVA, särskilt om samtidig CRS grad ≥ 2
- MR/CT hjärna, EEG och LP (om ej kontraindic). Upprepa MR och EEG tills symptom försvunnit (enligt neurolog)
- Ge T Levetiracetam 750-1000mgx2 (om ej startat som profylax tidigare)
- Om CRS \leq grad 1: Ge Dexametason 10mgx4 iv (alt metylprednisolon, ca 1mg/kg x4) 1-3 dygn. Tocilizumab är ej indicerat. Vid utebliven förbättring inom 24 timmar, hantera som grad 3
- Om samtidig CRS $>$ grad 1: Ge tocilizumab enl CRS-schema. Upprepa var 8:e timme om ej svar. Om ej förbättring inom 8 tim efter tocilizumab: Ge Dexa/metylpred enl ovan. Vid utebliven förbättring, hantera som grad 3.
- Vid förbättring: Hantera som grad 1. Avsluta tocilizumab. Forts med steroider till grad 1/lägre, trappa sedan ned.

Grad 3

- ICE-poäng 0-2 och/eller RLS 2-3** (vaknar vid beröring, men ej tilltal och/eller krampanfall eller icke-konvulsivt med EP-aktivitet på EEG som svarar på intervention och/eller radiologiska tecken på fokalt ödem.

Intensifierad behandling:

- Inga motoriska bortfall.
- Understödjande behandling som vid grad 1 och 2
- NIVA/IVA-vård. Överväg fortsatt CT/MR var 2-3 dag om ICANS grad ≥ 3 kvarstår
- Om ej CRS: Ge Dexametason 20mgx2 iv (alt metylprednisolon, ca 2mg/kg x2) i 1-3 dygn.
- Om samtidig CRS (oavsett grad): Ge tocilizumab enligt grad 2. Upprepa var 8:e timme om ej svar. Steroider enligt ovan ges parallellt med tocilizumab.
- Vid fokalt ödem: Behandling enligt neurologens inrådan.
- Vid kramper: Diazepam enl neurolog-rekommendation. Om fortsatta kramper, behandla som status epilepticus.
- Vid förbättring: Hantera som grad 2. Avsluta tocilizumab. Forts med steroider till grad 1/lägre, trappa sedan ned.
- Vid utebliven förbättring inom 24 timmar eller försämring: Hantera som grad 4.

Grad 4 - Kritisk dålig patient som ej kan utföra ICE score

- ICE-poäng 0** (kan ej bedömas) och/eller Livshotande långvariga (>5 min) eller upprepade kramper (även icke-konvulsiva på EEG) utan normalisering emellan/status EP, fokalt motoriskt bortfall, hemi-/parapares och/eller cerebralt ödem, decerebrerings-/dekortikalissymptom, papillödem, abducenspare, Cushings triad
- #### Intensiv behandling:
- Understödjande behandling som vid grad 1-3, NIVA-vård. Mekanisk ventilation kan behövas. Upprepade CT/MR.
 - Vid cerebralt ödem: Behandling enligt neurologens inrådan samt ev neurokirurgisk utvärdering.
 - Om ej CRS: Metylprednisolon 1000mg iv x1 i 3 dygn. Sedan 250mgx2 i 2 dygn, 125mgx2 i 2 dygn, 60mgx2 i 2 dygn.
 - Om samtidig CRS: Ge tocilizumab enligt grad 2. Metylprednisolon 1000mg iv x1 i 3 dygn. Sedan 250mgx2 i 2 dygn, 125mgx2 i 2 dygn, 60mgx2 i 2 dygn - startas med första dosen Tocilizumab.
 - Behandla eventuellt status epilepticus
 - Vid förbättring: Hantera som grad 3. Avsluta tocilizumab. Forts med steroider till grad 1/lägre, trappa sedan ned.
 - Vid utebliven förbättring inom 24 timmar: överväg alt immunosuppressiv behandling (diskuera med BMT-ÖL).

ICE (Immune Effector Cell Encephalopathy) score

Test	Poäng
Orientering till år, månad, stad, sjukhus	4
Benämning: förmåga att benämna tre föremål (tex, bord, säng, lampa, kudde)	3
Följa en uppmaning: förmåga att följa en enkel uppmaning (tex vinka, blunda)	1
Skriva: förmåga att skriva en enkel mening (tex Jag gillar att simma)	1
Kognition: förmåga att räkna baklänges från 100 med 10-tal	1

Grad 1

- ICE-poäng 7-9 och RLS 1** (vaknar spontant).
 - Inga kramper, radiologiska tecken på ödem eller motoriska bortfall.
- #### Inte livshotande, endast symtomatisk behandling nödvändig:
- Understödjande behandling, minska risk för aspiration, i.v hydrering och mediciner (om sväljning påverkad)
 - Anti-epileptisk profylax: Ges fr grad 2 eller vid tidigare epilepsi eller CNS-sjukdom
 - Undvik sederande läkemedel mediciner. Vid agitation: låga doser haloperidol (0.5 mg iv var 6:e timme)
 - Kontakta/informera neurolog samt MIG
 - Överväg akut/subakut MR/CT hjärna (och rygg vid fokala perifera bortfall)
 - EEG: icke-konvulsivt status EP? Om ja ->NIVA. Upprepa EEG tills ICANS är över
 - LP enbart diff.dagnostiskt
 - Överväg tocilizumab om ICANS och CRS $>$ grad 1 (ej effekt mot endast ICANS)

Dosering Tocilizumab ges enbart om samtidig CRS. Har ej ensamt effekt mot ICANS. Dosering enligt CRS. Max 4 doser.

Bas för ICANS-gradering

ICE-score, medvetandegrad, kramper, motoriskt bortfall, intrakraniellt tryck/ödem