

Senast reviderat: 2026-02-17 rev 9

Dokumentet gäller för: Sektionen för Hematologi och Koagulation

Innehållsansvarig: Mikael Lisak, BMT-Överläkare

Godkänd av: Martin Stenson, Sektionschef

D4 CAR-T Komplikationer

Revideringar i denna version

- Tillägg av rutiner för ciltacabtagene autoleucel/ Carvytki™.

Revisionshistoria

Rev	Giltig från	Förändringar	Författare
8	2025-01	<ul style="list-style-type: none">• Tidigarelagd krapprofylax vid ICANS.• Hänvisning till Rutin C5-2 Cytomegalvirus (CMV) -infektion och -sjukdom efter allo-HSCT och CAR-T.	Mikael Lisak
7	2024-05	<ul style="list-style-type: none">• Ny titel• Fördjupning om benmärgshämning/hematotoxicitet, dess utredning och handläggning.• Nytt kapitel om kardiovaskulära biverkningar.• Nytt kapitel om infektioner och infektionsprofylax.• Tillägg om CAR-HEMATOTOX score inför inläggning, styr infektionsprofylax och G-CSF-användning.• Ändrad tid för hur länge bestrålade blodprodukter ska ges.• Tillägg om Carvytki® (ciltaaxicabtagene autoleucel) vid myelom.	Mikael Lisak
6	2022-12	<ul style="list-style-type: none">• Anpassning till nya guidelines från EBMT 2021.• Tidigarelagt dexametason vid CRS hos äldre eller komorbida patienter.• Enbart dexametason utan tocilizumab vid ICANS och CRS grad ≤1.• Ökad dos och tidigarelagd dexametason vid ICANS.• Förtydligande om profylaktiskt kortison och EEG.• Levetiracetam från ICANS, grad 2.• Ändring i handläggning av HLH.• Bilaga med förslag på alternativa immunhämmande läkemedel vid CRS och ICANS	Mikael Lisak
5	2022-01	<ul style="list-style-type: none">• Förtydligande att monitorering och handläggning av tumörllyssyndrom ska ske enligt rutin i respektive nationellt vårdprogram för ALL och Aggressiva B-cellslymfom.	Mikael Lisak
4	2021-11	<ul style="list-style-type: none">• Ändring av rutiner för G-CSF, krampprofylax samt CRS-behandling.	Mikael Lisak
3	2021-07	<ul style="list-style-type: none">• Korrigering i tabell 2 av åtgärd för tocilizumab vid CRS grad .	Mikael Lisak
2	2021-06	<ul style="list-style-type: none">• Allmän genomgång av dokumentet.	Mikael Lisak
1	2021-06	-Ny Rutin	Olle Werlenius, Mikael Lisak

Granskare

Jan-Erik Johansson, Överläkare, BMT-Överläkare, PD, CPD, ACFMD, MCFMD
Martin Stenson, Sektionschef
Catharina Lewerin, Överläkare
Elisabeth Wallhult, Vårdenhetschef, Leg. Sjuksköterska
Ielaf Alwan, Leg. Apotekare

Innehåll

1	Allmänt	3
1.1	Syfte	3
1.2	Bakgrund	3
2	Cytokinfriättningssyndrom (CRS)	4
2.1	Gradering av CRS	5
2.2	Tabell 1. Gradering av CRS.....	5
2.3	CRS-inducerad organotoxicitet.....	5
2.4	Behandling av CRS	6
2.5	Tabell 2. Åtgärder vid CRS	7
3	Neurologiska biverkningar (ICANS)	8
3.1	Gradering av ICANS	10
3.2	Tabell 3. ICE (Immune Effector Cell Encephalopathy score).....	10
3.3	Tabell 4. Gradering av ICANS	10
3.4	Behandling av ICANS	11
3.5	Tabell 5. Åtgärder vid ICANS.....	13
4	Immuneffektorcells-associerad HLH (IEC-HLH)	13
4.1	IEC/HS bör misstänkas i följande fall.....	13
4.2	Åtgärder vid IEC/HS	14
5	Kardiovaskulära biverkningar	14
6	Tumörlyssyndrom (TLS)	14
7	Benmärgshämning/hematotoxicitet (ICAHT)	14
8	Infektioner och infektionsprofylax	18
9	Referenser	20
10	Bilagor	21
10.1	Bilaga 1. Förslag på alternativa läkemedel för behandling av CRS och ICANS.	21
10.2	Bilaga 2. Diagnostisk utredning vid ICAHT	21

1 Allmänt

1.1 Syfte

Syftet med denna rutin är att beskriva rutiner vid handläggning av akuta och sena komplikationer efter behandling med CAR-T-celler.

Graderingen av CRS och ICANS som används i denna rutin är utarbetad av ASTCT 2019.

Behandlingsalgoritmen för CRS/ICANS som används i denna rutin är i stora drag baserad på ASCO guidelines 2021 samt EBMT guidelines 2021. Gradering och handläggning av hematologisk toxicitet är i stora drag baserad på rekommendationer från EHA/EBMT (Rejeski et al 2023).

1.2 Bakgrund

Behandling med CAR-T-cellterapi (CAR-T) är förenad med specifika och potentiellt mycket allvarliga biverkningar. Dessa kräver omedelbar handläggning ofta med stöd av intensivvård. Inför start av CAR-T-infusion ska CIVA-jour och neurologbakjour meddelas. Inför övergång till jourtid informeras dessutom hematolog- och medicinhusjour.

De viktigaste biverkningarna är:

- Cytokinfrisättningssyndrom (CRS)
- Neurologiska symtom (ICANS; immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome)
- Hemofagocytisk lymfocytos (HLH)
- Kardiovaskulära biverkningar
- Tumörlyssyndrom (TLS)
- Benmärgshämning/pancytopeni
- Infektioner

2 Cytokinfrisättningsyndrom (CRS)

- CRS-gradering och CAR-T-produkt varierar mellan studier och i "real world"-data. Därför är både CRS-frekvens och duration till debut svårbedömd. CRS av någon grad drabbar upp till ca 50-90% (grad 3-4; 15-40%, 1% grad 3 för Breyanzi™).
- Riskfaktorer för svår CRS är hög tumörbörda, infektion, CRP-stegring, trombocytopeni, CAR-T-produkt med kostimulerande CD28-domän (t.ex. Yescarta™ och Tecartus™) och tidig CRS-debut (<3 dagar från infusion). EASIX (Endothelial Activation and Stress Index)/EASIX-m kan användas som hjälpmedel för riskskattning av CRS grad 3-4. Se *rutin CAR-T D1 Remissgenomgång, utredning och planering*.
- CRS-debut varierar mellan olika produkter och studier, men sker oftast de första dygnet efter cellinfusion (mediantid 2-3 dagar, sällan efter dag 14).
- Duration mellan 1 – 10 dagar.
- Debutsymptom är feber. Övriga vanliga symptom: takykardi, frossa, illamående, huvudvärk, myalgi, trötthet och diffust obehag.
- Kan snabbt förvärras: sepsisliknande med multiorgansvikt och intensivvårdbehov. Dödsfall förekommer.
- Skall upptäckas och behandlas i tidigt skede, då är oftast prognosen god
- Går ej att skilja från infektion/sepsis: utred och behandla eventuell infektion samtidigt som CRS.
- Kortisonbehandling ges restriktivt och på läkarordination. Enstaka patienter med hög risk för CRS/ICANS kan ges profylax med steroider, enligt beslut av BMT-ÖL; dexametason 10mgx1 dag 0 (innan CAR-T), +1 och +2. Se *rutin CAR-T D1 Remissgenomgång, utredning och planering*.
- Vid CRS grad 1 och ICANS grad 2 bör kortison ges och inte tocilizumab (det gäller ej vid högre grader av CRS).

2.1 Gradering av CRS

Graden av CRS är avgörande för vilken intervention, övervakning och vårdnivå som krävs. ASTCT definierar CRS som feber (temp $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$) med eller utan andra allmänsymtom, och skiljer mellan olika grader genom förekomst av andningssvikt/syrgasbehov, cirkulationspåverkan/hypotoni samt hur dessa symtom svarar på intervention. Se *Tabell 1*.

2.2 Tabell 1. Gradering av CRS

Symptom	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Feber	$\geq 38^{\circ}\text{C}$	$\geq 38^{\circ}\text{C}$	$\geq 38^{\circ}\text{C}$	$\geq 38^{\circ}\text{C}$
tillsammans med:				
Lågt blodtryck	-	Svarar på vätska iv. Ej behov av vasopressorer	Behov av 1 vasopressor	Behov av flera vasopressorer (exkl vasopressin)
och/eller:				
Låg saturation	-	Syrgas på gramma ≤ 6 L/min	Syrgas >6 L/min på mask eller höglöde nasalt	CPAP, BiPAP, Respirator

CRS Graderas utifrån den entitet som ligger högst.

Lågt blodtryck och saturation bedöms individuellt utifrån ålder, komorbiditet och basnivå. Systoliskt blodtryck <100 och/eller blodtrycksfall på ≥ 40 mmHg från basnivå bedöms i de flesta fall som hypotension som kräver åtminstone vätskebehandling iv. Pox $\leq 93\%$ eller snabbt sjunkande pox bedöms i de flesta fall som låg saturation som kräver O2-behandling.

2.3 CRS-inducerad organtoxicitet

- **Lever** – Stegring av ASAT, ALAT, bilirubin
- **Njurar** – Akut njurskada och njursvikt, kan kräva dialys
- **Andningsvägar** – Andningssvikt, lungödem, kan kräva intubering och mekanisk ventilation
- **Hjärtat** – takykardi, hjärtsvikt
- **Blodkärl** – kapillärläckagesyndrom
- **Långvariga cytopenier** – se nedan
- **Koagulopati med hypofibrinogenemi** – Disseminerad intravaskulär koagulation. **Obs:** Även efter CRS
- **Hemofagocyterande lymfocytos (HLH)/Makrofagaktiverande** syndrom (MAS) – se nedan

2.4 Behandling av CRS

Tocilizumab/RoActemra® (Se D2 Bilaga 2 RoActemra för produktbeskrivning).

Tocilizumab är en monoklonal antikropp som blockerar IL-6-receptorer. Minst en dos måste finnas tillgängligt på avdelningen innan start av CAR-T-behandling (samt ytterligare 3 doser tillgängliga inom 8 timmars leveranstid). Tocilizumab 8mg/kg (max 800 mg) startas vid utebliven förbättring av CRS grad 1 eller vid grad 2 (se Åtgärder vid CRS samt Tabell 1). Vid utebliven förbättring ges upp till max 4 doser var 8:e timme. När 2 doser av tocilizumab inte har önskad effekt bör Dexametason initieras. Tocilizumab kan lämpligen användas tidigare hos äldre och patienter med komorbiditet. Det finns inte tillräckligt med vetenskapligt stöd för att rekommendera profylaktiskt tocilizumab.

Åtgärder vid CRS (se Tabell 2 för sammanfattning)

Grad 1

- Endast understödande behandling (t.ex. feber, illamående, huvudvärk)
- Paracetamol 1000 mg po x 4 mot feber
- Utred ev. infektion – blododling, urinodling, rtg lungor
- Om neutropen feber, ge bredspektrum antibiotika iv. G-CSF kan ges från dag+5 efter CAR-T vid grav neutropeni (<0,2) och/eller vid neutropen infektion

Om patienten inte förbättras inom 24 timmar:

- Ge tocilizumab 8 mg/kg iv (1 tim infusion, maxdos 800 mg). Överväg tidig start vid komorbiditet eller hos äldre.
- Överväg forts behandling enligt grad 2

Grad 2

- Vid hypotension: iv vätskebolus: 0,5 - 1 L Ringer-Acetat
- Syrgas vid hypoxi
- Kontakta/informera MIG-teamet (inkl. husjour) och hematologläkare/-jour
- Tocilizumab 8 mg/kg iv under 1 timme (maxdos 800 mg)
- Om ej svar på iv vätskebolus eller ökande syrgasbehov, upprepa tocilizumab var 8:e timme; max 3 doser under 24 tim. Totalt max 4 doser om ej förbättring av CRS
- Om fortsatt hypotension kvarstår efter 2 L vätska och 1 dos tocilizumab, överflyttning till IVA för inotrop stöd. UCG utförs. Inled kontinuerlig hemodynamisk monitorering
- Överväg dexametason 10 mg iv x 4 (var 6e tim) i 1-3 dygn (alt. metylprednisolon, ca 1mg/kg, 50-100 mg)

Om ingen förbättring efter 2 doser tocilizumab eller försämring, hantera som grad 3.

Om förbättring, hantera som grad 1. Avsluta tocilizumab. Forts med steroider, till CRS grad 1 el lägre, trappa sedan ned.

Grad 3

- Övervakas och behandlas på IVA
- Dexametason 10 mg iv x4 (var 6:e tim) i 1-3 dygn (alt. metylprednisolon enl. grad 2)
- Tocilizumab enligt grad 2

Vid förbättring:

- Hantera som grad 2
- Avsluta tocilizumab
- Forts med steroider, till CRS grad 1 eller lägre, trappa sedan ned.

Om ingen förbättring inom 24 timmar eller försämring, hantera som grad 4

Grad 4

- Vårdas/behandlas på IVA. Mekanisk ventilation och/eller kontinuerlig dialys kan krävas
- Tocilizumab enligt grad 2
- Högdos steroid: Dexametason 20 mg (alt. metylprednisolon 150mg) x 4 iv i 3 dygn

Vid förbättring:

- Hantera som grad 3
- Avsluta tocilizumab
- Forts med steroider, till CRS grad 1 eller lägre, trappa sedan ned.

Vid utebliven förbättring efter 24 timmar/försämring:

- Metylprednisolon 1000 mg iv x1 i 3 dygn, sedan 250 mg iv x2 i 2 dygn, 125 mg iv x2 i 2 dygn, följt av 60 mg iv x2 i 2 dygn
- Överväg alternativa immundämpande läkemedel. Diskutera med BMT-ÖL. (Se EBMT guidelines och Bilaga 1. Ex: Anakinra, högdos cyklofosamid, siltuximab)

2.5 Tabell 2. Åtgärder vid CRS

	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
	Milda symtom	Måttliga symtom	Allvarliga symtom	Livshotande symtom
Understödjande åtgärder (exempel)	<ul style="list-style-type: none"> • Paracetamol, • iv vätska, • Antiemetika (Ev. antibiotika) 	<ul style="list-style-type: none"> • Paracetamol, • iv vätska (0,5 - 1 L bolus vb) • Syrgas på gramma • Kontakta MIG-team 	<ul style="list-style-type: none"> • Intensivvård 	
Tocilizumab	<ul style="list-style-type: none"> • Ges vid utebliven förbättring inom 24 tim. 	<ul style="list-style-type: none"> • 8mg/kg (max 800mg) var 8:e timme till förbättring. Max 4 doser totalt. 		
Steroider	Ej aktuellt	<p><u>Vid utebliven förbättring efter 2 doser tocilizumab:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dexametason 10mg iv x4 i 1-3 dygn (alt metylprednisolon 50-100mg x4 iv) 	<ul style="list-style-type: none"> • Dexametason 10mg iv x4 i 1-3 dygn (alt metylprednisolon 50-100mg x4 iv) 	<ul style="list-style-type: none"> • Dexametason 20mg iv x4 i 3 dygn (alt metylprednisolon 150mg x4 iv)
Utvärdering och fortsatt vård	<ul style="list-style-type: none"> • Vid utebliven förbättring inom 24 timmar, överväg behandling enligt grad 2. (i synnerhet äldre och patienter med komorbiditet) 	<p><u>Utvärdering efter 24h:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Vid förbättring, fortsatt enl. grad 1. • Vid utebliven förbättring efter 2 doser tocilizumab eller försämring, fortsatt enl. grad 3. 	<p><u>Vid förbättring,</u> fortsatt enl. grad 2.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fortsätt med steroider till grad 1. Trappa sedan ut under 7 dagar. <p><u>Vid utebliven förbättring inom 24 timmar eller försämring,</u> fortsatt enl. grad 4.</p>	<p><u>Vid förbättring,</u> fortsatt enl. grad 3.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fortsätt med steroider till grad 1. Trappa sedan ut. <p><u>Vid utebliven förbättring,</u> metylprednisolon (iv)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1000mg x1 i 3 dygn, • 250mgx2 i 2 dygn, • 125mgx2 i2 dygn, • 60mgx2 i 2 dygn. <ul style="list-style-type: none"> • Överväg tillägg av andra immunosuppressiva läkemedel (se EBMT guidelines och Bilaga 1)

3 Neurologiska biverkningar (ICANS)

CAR T-behandling kan orsaka CNS-påverkan, sk *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS*.

- ICANS drabbar ca 60-75% vid behandling av DLBCL med Yescarta™ (30-40% grad 3-4) Vid behandling med Breyanzi™ sågs i TRANSFORM-studien att 7% fick ICANS (4% grad 3) . Vid behandling av ALL med Kymriah™ drabbas ca 40% (13% grad 3-4). "Real world"-data har visat på lägre frekvens av svår ICANS. Klassisk ICANS har också noterats, men i lägre frekvens, vid behandling med BCMA-riktade CAR-T-cellsprodukter. I CARTITUDE-1-studien noterades (12% av patienterna) sendebuterande (median dag 27) motoriska/neurokognitiva biverkningar med längre duration (median 75 dagar).
- Hög tumörbörda, CRS, CAR-T-produkt (kostimulerande CD28-domän), ALL, tidigare neurologisk sjukdom och CNS-engagemang samt CNS-riktad behandling (t.ex. strålning) ökar risken för ICANS. ICANS grad 3-4 är associerat med trombocytopeni, lymfopeni, högt LD, tidig CRS (feber inom 36 timmar från infusion) och höggradig CRS. (EASIX/EASIX-m kan användas som hjälpmedel för riskskattning av ICANS grad 3-4. Se *rutin CAR-T D1 Remissgenomgång, utredning och planering.*)
- ICANS debuterar i median 5-7 dagar efter CAR-T-infusion med medianduration på 7-13 dygn, men variation föreligger mellan olika produkter och studier. CRS föregår eller förekommer ofta parallellt med ICANS.
- Tidiga tecken: tremor, mild expressiv dysfasi (särskilt att benämna objekt/hitta ord) och dysgrafi, bristande uppmärksamhet, apraxi, huvudvärk och trötthet/slöhet. Varierande grad även konfusion, desorientering, psykiatriska symtom, yrsel, krampanfall och medvetandepåverkan.
- Hjärnödem, intracerebrala blödningar och dödsfall har förekommit. Därför noggrann övervakning.
- Vid ICANS-misstanke/CNS-symptom: akut/subakut MR hjärna med/utan kontrast alt CT (blödning? ödem?). Neurologbedömning.
- Vid cerebralt ödem ska patienten överföras till neurointensivvård.
- Om ej ödem, men begynnande CNS-symptom, ska patienten övervakas med RLS varannan timme, och väckas på natten!
- EEG bör göras vid ICANS, i synnerhet om behandlingsresistent eller progredierande. Icke-konvulsiv epileptisk aktivitet är vanligare än kramper. EEG bör upprepas vid konstaterad epileptisk aktivitet och vid kramper/status epilepticus.
- T Levetiracetam 750-1000 mgx2 (lägre dosen vid vikt <90 kg) ges profylaktiskt (från dag 0) om patienten har tidigare anamnes på epileptiska kramper eller CNS-sjukdom samt vid ICANS grad ≥1 eller epileptisk aktivitet (kliniskt/EEG). Vid frånvaro av ICANS startas veckovis nedtrappning från dag +21. Trappas ned under 2-3 veckor (750mgx2, 500mgx2, 250mgx2).
- LP görs differentialdiagnostiskt, ej som rutin. **OBS!** EJ LP vid hjärnödem.

Sendebuterande neurotoxicitet

Sena motoriska och neurokognitiva biverkningar har beskrivits, främst efter BCMA-riktade CAR-T. Exempel på dessa är perifer-/kranialnervspåverkan, Parkinsonism och Guillain-Barrés syndrom. Allmänt rekommenderas diskussion med BMT-/Myelom-ÖL vid handläggning av denna typ av toxicitet.

Kranialnervspåverkan debuterar vanligen inom 1-3 månader efter CAR-T. Symptomen kan vara uni- eller bilaterala och ha en duration på veckor till månader. MR kan visa tecken på nervinflammation. I nuläget finns ingen vedertagen behandling, även om kortison (ex dexametason 10mgx2/prednisolon 1mg/kg. Högre doser vid multipelt nervengagemang) ofta används. Vid utebliven förbättring eller multipelt nervengagemang ges ofta även IVIG (intialt 2g/kg i 3-5 dagar).

Parkinsonism debuterar vanligen 1-6 månader efter CAR-T. Tidiga symptom kan vara minskad mimik och kommunikation, tremor, kugghjuls-rigiditet, långsam gång med små steg och framåtlutad hållning samt mikrografi (alla symptom behöver inte förekomma). Hög sjukdomsburda samt lymfocytstegring >övre normalvärde under första månaden efter CAR-T har associerats med högre risk för parkinsonism. Detta är ett tillstånd som innebär hög morbiditet och även mortalitet. Kunskap kring diagnostik och handläggning är under utveckling, men allmänt rekommenderas tidig upptäckt samt behandling då försenad behandling med svårare symptom sannolikt har sämre prognos.

Utredning bör ske i samråd med neurolog, inkl MR (med och utan kontrast) och LP (celler, cytologi, FACS, protein, glukos, mätning av CAR-T-celler om möjligt). Förebyggande åtgärder är tumörminsande bryggbehandling innan CAR-T, tidig och aggressiv behandling av CRS (i syfte att minska svårighetsgraden) samt behandling av stegrade lymfocyter (se nedan). Behandling innefattar IVIG (1-2g/kg) samt metylprednisolon (1g/Dag) i 3-5 dagar med eskalering inom 5-7 dagar vid utebliven förbättring. Systemisk behandling är sannolikt mer effektivt vid höga lymfocyter i blod. Vid höga lymfocyter i likvor med samtidigt låga lymfocyter i blod, kan intratekal behandling övervägas.

Vid utebliven effekt av systemiska steroider har även behandling med preparat som cyklofosamid föreslagits vara effektiva.

Baserat på analyser från CARTITUDE-2-studien, ändrades protokollet för CARTITUDE-6 för att minimera risk för neurologiska biverkningar genom pre-emptive steroidbehandling vid absoluta lymfocyttalet (ALC) $\geq 3 \times 10^9$ cells/L.

Vid behandling med Carvytki™ rekommenderas:

- Daglig monitorering av ALC i blod från dag +6 till +13.
- Vid ALC $\geq 3 \times 10^9$ celler/L vid något tillfälle dessa dagar: ge dexametason 10 mg x2 i tre dagar (om inga kontraindikationer föreligger).
- För patienter som initierat dexametason på denna indikation, följ ALC i minst 5 dagar från dexametasonstart eller till dag +13, det som infaller senast.
- Om steroidbehandling startats på indikation CRS eller ICANS vid tidpunkten för ALC $\geq 3 \times 10^9$ fortsätt behandlingen minst enligt dos och duration rekommenderad ovan.

3.1 Gradering av ICANS

Eftersom ICANS kan debutera smygande ska patienter undersökas av patientansvarig sjuksköterska 3 gånger dagligen från och med dagen för CAR T-infusionen till och med morgonen dagen för utskrivning enligt ICE-score, tabell 3. Gradering av ICANS sker enligt tabell 4.

3.2 Tabell 3. 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 (Ex. "Jag gillar att simma.")	1
Kognition: förmåga att räkna baklänges från 100 med 10-tal	1

*Vid skrivtest: Lämpligt om samma mening skrivs varje gång, ffa om annat modersmål/skriftspråk.

3.3 Tabell 4. Gradering av ICANS

Neurotoxicitet	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
ICE poäng	7-9	3-6	0-2	0 (kan ej bedömas)
Medvetandegrad	Vaknar spontant (RLS 1)	Vaknar vid tilltal (RLS 2)	Vaknar vid beröring, men ej tilltal (RLS 2-3)	Medvetslös, (RLS \geq 4)
Krampanfall	-	-	Krampanfall eller icke-konvulsivt på EEG med epileptiform aktivitet och svarar på intervention	Livshotande kramp (>5 min), status epilepticus eller uppreppade 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; abducenspare; Cushings triad (hypertension, bradykardi, oregelbunden andning)

Graderas utifrån den entitet som ligger högst.

3.4 Behandling av ICANS

Behandlingen vid isolerad lågradig neurotoxicitet utgörs av understödjande åtgärder. Vid allvarig neurotoxicitet ges steroider. Tocilizumab saknar effekt vid isolerad ICANS, men ges vid samtidig CRS (> grad1). Krampförebyggande ges vid ICANS ≥grad 2 eller från dag+0 vid tidigare epilepsi o/e CNS-sjukdom. Dexametason kan övervägas från grad 1 hos äldre och patienter med komorbiditet.

Åtgärder vid ICANS (se Tabell 5 för sammanfattning)

Grad 1	Grad 2
<ul style="list-style-type: none"> • Fasta – överväg parenteral vätska eller nutrition • Konvertera po läkemedel till iv om sväljning är påverkad • Höjd huvudända, 30 grader • Undvik sederande läkemedel • Vid agitation, ge låga doser haloperidol (0.5 mg iv x 4 - var 6:e timme) • Kontakta/informera neurolog/MIG vb • Överväg MR hjärna med/utan kontrast (CT kan ersätta om MR ej möjligt). • MR helrygg om patienten har fokala perifera bortfallssymptom • EEG (30 min) utförs regelbundet i samråd med neurolog till ICANS upphör. • Om EEG visar bild av icke-konvulsivt status epilepticus, behandla enligt behandlings-PM. Diskutera med neurolog. Överflytta patienten till NIVA (blir då ICANS grad 3!) • Överväg behandling med tocilizumab 8 mg/kg iv om samtidigt pågående CRS > grad 1 • LP endast differentialdiagnostiskt • Om inte startat tidigare, ges T Levetiracetam 750-1000 mgx2 (lägre dosen vid vikt<90 kg). Vid frånvaro av ICANS startas veckovis nedtrappning från dag +21. Trappas ned under 2-3 veckor (750mgx2, 500mgx2, 250mgx2) 	<ul style="list-style-type: none"> • Kontakta MIG/(N)IVA för bedömning/ev överflytt • Kontinuerlig telemetri och pulsoximetri vb • Neurologkonsult • Övervaka neurologstatus noggrant, medvetandegrad (RLS) minst 3ggr/dygn • MR/CT-hjärna, EEG och LP (med öppningstryck om inte kontraindicerat) • Upprepa MR och EEG tills symptomfrihet • Om CRS ≤ grad 1: <ul style="list-style-type: none"> • Dexametason 10mg iv (alt. metylpred 1mg/kg) x 4 (var 6:e tim) dag 1-3 Tocilizumab är inte indicerat • Ingen förbättring inom 24 timmar eller försämring: <ul style="list-style-type: none"> • Hantera som grad 3 • Om samtidig pågående CRS > grad 1: <ul style="list-style-type: none"> • Tocilizumab 8 mg/kg iv (maxdos 800 mg). <p>Upprepa tocilizumab var 8:e tim om ej svar på iv vätskebolus eller ökande syrgasbehov; max 3 doser under en 24 tim period. Max 4 doser om ingen förbättring av symtom på CRS</p> • Ingen förbättring inom 8 tim efter initiering av tocilizumab (CRS grad >1): <ul style="list-style-type: none"> • Dexametason 10 mg iv (alt. metylpred 1mg/kg) x 4 (var 6:e tim). • Vid utebliven förbättring/försämring inom 24 timmar: <ul style="list-style-type: none"> • Hantera som grad 3 • Vid förbättring: <ul style="list-style-type: none"> • Hantera som grad 1 • Avsluta tocilizumab • Forts med steroider, till CRS grad 1 eller lägre, trappa sedan ned

Grad 3	Grad 4
<ul style="list-style-type: none">• Patienten bör behandlas och övervakas på IVA/NIVA• Kontroller/undersökningar enligt grad 2 <p>Om ingen pågående CRS:</p> <ul style="list-style-type: none">• Dexametason 20 mg iv (alt metylpred 2mg/kg) x 2-4 (var 12:e tim) dag 1-3 <p>Om samtidig pågående CRS (oavsett grad):</p> <ul style="list-style-type: none">• Ge tocilizumab i enlighet med grad 2• Dexametason 20 mg iv (alt. metylpred 2mg/kg) x 2-4 (var 12:e tim) dag 1-3 (ges parallellt med tocilizumab)• Vid kramper, behandla med diazepam enligt riktlinjer vid epileptiska kramper och enligt neurologens inrådan. Om ihållande eller återkommande, upprepa diazepam en gång. Vid utebliven förbättring, behandla som status epilepticus <p>Vid förbättring:</p> <ul style="list-style-type: none">• Hantera som grad 2• Avsluta tocilizumab• Forts med steroider, till CRS grad 1 eller lägre, trappa sedan ned <p>Ingen förbättring inom 24 timmar eller försämring:</p> <ul style="list-style-type: none">• Hantera som grad 4	<ul style="list-style-type: none">• Patienten ska behandlas och övervakas på NIVA• Mekanisk ventilation kan krävas <p>Om ingen pågående CRS:</p> <ul style="list-style-type: none">• Högdos kortikosteroider: Metylprednisolon 1000 mg x 1 iv i 3 dygn, sedan 250 mg x 2 iv i 2 dygn, 125 mg x 2 iv i 2 dygn, följt av 60 mg x 2 iv i 2 dygn <p>Om samtidig pågående CRS:</p> <ul style="list-style-type: none">• Tocilizumab enligt grad 2• Högdos kortikosteroider: Metylprednisolon 1000 mg x 1 iv i 3 dygn, sedan 250 mg x 2 iv i 2 dygn, 125 mg x 2 iv i 2 dygn, följt av 60 mg x 2 iv i 2 dygn (startas med första dosen tocilizumab) <p>Vid cerebralt ödem:</p> <ul style="list-style-type: none">• Behandling enligt neurologens inrådan samt ev neurokirurgisk utvärdering• Behandla eventuellt status epilepticus <p>Vid förbättring:</p> <ul style="list-style-type: none">• Hantera som grad 3• Avsluta tocilizumab• Forts med steroider, till CRS grad 1 eller lägre, trappa sedan ned <p>Ingen förbättring inom 24 timmar:</p> <ul style="list-style-type: none">• Överväg alternativa immundämpande läkemedel. Diskutera med BMT-ÖL. (Se EBMT guidelines och Bilaga 1. Ex: Anakinra, högdos cyklofosamid, siltuximab)

3.5 Tabell 5. Åtgärder vid ICANS

Behandling	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Tocilizumab	• Endast vid samtidigt CRS, grad ≥ 2 . Se tabell 2.			
Steroider	Nej (kan övervägas från grad 1 hos äldre och patienter med komorbiditet)	• Dexametason 10mg x4 iv (alt. metylprednisolon 1mg/kg x4 iv) i 1-3 dygn • T Levetiracetam 750-1000 mgx2	• Dexametason 20mg x2-4 iv (alt. metylprednisolon 2mg/kg x2 iv) i 1-3 dygn	• Metylprednisolon 1000mg x1 iv i 3 dygn, därefter nedtrappning. Överväg alternativ immunhämmande behandling om utebliven förbättring inom 24 timmar (se EBMT guidelines och Bilaga 1).
Vårdnivå	Vårdavdelning	Avgörs individuellt	IVA	

4 Immuneffektorcells-associerad HLH (IEC-HLH)

IEC-HLH är ett sällsynt tillstånd (enstaka procent) som delvis liknar CRS kliniskt (kan innehålla HLH-/MAS-liknande element) och patofysiologiskt med hyperinflammation. IEC-HLH är inte sällan en utmaning att fastställa diagnostiskt då inga specifika biomarkörer finns. Den kliniska bilden kan likna klassisk HLH. IEC-HLH är en sekundär inflammation som uppkommer efter att CRS har avtagit/gått i regress. Tillståndet bör då övervägas vid stigande s-ferritin samt nya cytopenier, ferritigstegring, koagulopati, lågt fibrinogen och/eller transaminasstegring.

4.1 IEC/HS bör misstänkas i följande fall

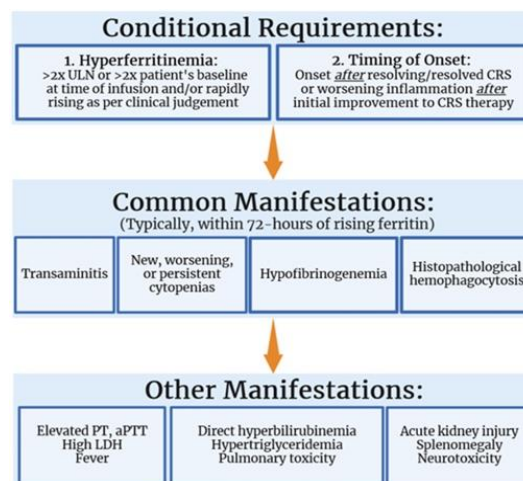
Nödvändigt: P-ferritin $>2x$ ÖNG/patientens baseline vid infusion samt debut efter att förbättrad CRS eller försämrade inflammation efter initial förbättring med CRS-behandling

Vanliga manifestationer (vanligen inom 72-timmar efter debut av Ferritin-stegring):

- Transaminaser $>2x$ ÖNG/patientens baseline vid infusion
- Nya, försämrade eller persisterande cytopenier
- Lågt fibrinogen $<UNG/<1,5$ g/L
- Påvisad hemofagocytos i benmärg eller andra organ

Övriga manifestationer:

- Förhöjt PK, APTT
- Feber
- Förhöjt LD, bilirubin och/eller triglycerider
- Akut njurpåverkan
- Splenomegali
- Lungpåverkan/ödem
- Neurotoxicitet



(Lee et al 2025)

4.2 Åtgärder vid IEC/HS

- 1) Anakinra sc/iv 100-200 mg iv x 2-4

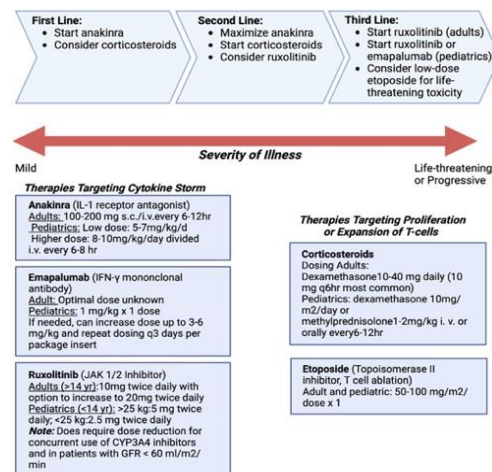
Vid aggressiv klinik/utebliven förbättring - ferritinökning:

- 2) Dexametason 10mg x4

Om ytterligare försämring och/eller ökning av Ferritin:

- 3) Överväg ruxolitinib (Jakavi) 10-20 mgx2 alternativt Etoposid 50-100 mg/m² iv (dag1). Kan ev upprepas vid behov.

- Daglig kontroll av Hb, LPK, TPK, neutrofila, CRP, Ferritin, LD, fibrinogen, bilirubin, ASAT, ALAT, ALP



(Lee et al 2025)

5 Kardiovaskulära biverkningar

Kardiovaskulära komplikationer (t.ex. arytmier, försämrad systolisk vänsterkammarmfunktion och hjärtsvikt) kan ses tidigt efter CAR-T-cellsbehandling i upp till 10 - 20% av patienterna.

Risikfaktorer för kardiotoxicitet innefattar CRS ≥ grad 2, hög tumörbröda och känd kardiell dysfunktion sekundärt till kardiotoxisk behandling (t.ex. antracykliner och strålning). Genom att tidigt upptäcka och behandla kardiotoxicitet och CRS, är detta ofta en reversibel komplikation. Noggrann bedömning av kardiell status (NT-pro-BNP, EKG, UCG) vid genomgången innan CAR-T-cellsbehandling kan minska riskerna för komplikationer.

När patienten läggs in på avdelningen dokumenteras patientens "torrvikt" och därefter kontrolleras daglig vikt som surrogatmarkför för vätskeretention. Vid stigande vikt rekommenderas ny kardiell bedömning, inklusive ev. kardiologkontakt. Tocilizumab vid CRS har associerats med en förebyggande effekt mot, och snabb förbättring av, parallell kardiovaskulär toxicitet.

6 Tumörlyssyndrom (TLS)

Tumörlyssyndrom förekommer i samband med CAR-T-behandling, men är ovanligt även vid högrisk-situationer. Dock bör förebyggande åtgärder, som vätska och allopurinol vidtas. Vid hög tumörbröda eller högt urat kan rasburikas övervägas. Vid tecken på TLS skall monitorering och handläggning ske enligt rutin i respektive nationellt vårdprogram för ALL och Aggressiva B-cellslymfom.

7 Benmärgshämning/hematotoxicitet (ICAHT)

Akuta och ihållande cytopenier är vanligt efter CAR-T. Bakomliggande orsak är inte helt fastställd, men lymfodepletionen, tidigare behandling/minskad benmärgsreserv och benmärgsengagerande sjukdom kan bidra, liksom aktiv infektion, inflammation, inklusive CRS, samt off-target CAR-T-effekt på hematopoetiska stamceller. Ytterligare riskfaktorer är cytopeni innan lymfodepletion och tidigare allogena stamcellstransplantation (alloSCT) inom 1 år.

I studier har upp till 90% fått neutropeni \geq grad 3 någon gång efter CAR-T och cytopenier har rapporterats månader till år efter CAR-T-cellsinfusion. Patienterna kan utveckla svår benmärgsaplasi refraktär till behandling så som G-CSF.

Enligt rekommendationer från EHA/EBMT (Rejeski et al 2023) har termen ICAHT (Immune effector cell-associated hematotoxicity) introducerats för att beskriva och gradera de hematologiska biverkningar som kan uppstå efter CAR-T. Fokus ligger på duration och grad av neutropeni (då isolerad anemi och trombocytopeni är ovanligt). Tidig ICAHT definieras som cytopenier innan dag 0 – 30, och sen ICAHT som cytopenier senare än dag+30, efter CAR-T-cellsinfusion.

Gradering av ICAHT

Grading	1	2	3	4
Early ICAHT (day 0-30) ANC \leq 500/ μ L ANC \leq 100/ μ L	<7 d —	7-13 d —	\geq 14 d \geq 7 d	Never above 500/ μ L \geq 14 d
Late ICAHT (after day +30)* ANC	\leq 1500/ μ L	\leq 1000/ μ L	\leq 500/ μ L	\leq 100/ μ L

(Rejeski et al 2023)

HEMATOTOX score

För att inför CAR-T-cellsbehandling bedöma risken för ihållande/refraktär neutropeni och aplasi, föreslås beräkning av det s.k. CAR-HEMATOTOX score. Detta baseras på hematopoetisk reserv (neutrofila, Hb och TPK) samt inflammation (CRP och Ferritin) och är validerat för primära utfallet svår ($<0,5 \times 10^9/L$) och ihållande (≥ 14 dagar) neutropeni de första 60 dagarna efter CAR-T-cellsinfusion. CAR-HEMATOTOX score bestäms innan lymfodepletionen och estimerar om antingen låg eller hög risk föreligger för att utveckla svår hematotoxicitet efter CAR-T. Risken bör dokumenteras vid genomgången innan inläggning då det kan påverka handläggningen enligt nedan (online CAR-HEMATOTOX-kalkylator: <https://www.german-lymphoma-alliance.de/Scores.html>).

Testet har hög sensitivitet, men lägre specificitet, med lägre positivt prediktivt värde, vilket betyder att inte alla patienter som bedöms ha hög risk utvecklar svår hematotoxicitet. Omvänt innebär det högre negativa prediktiva värdet hos testet att negativt test är bra på att utesluta patienter med hög risk för svår hematotoxicitet.

Beräkning av CAR-HEMATOX score

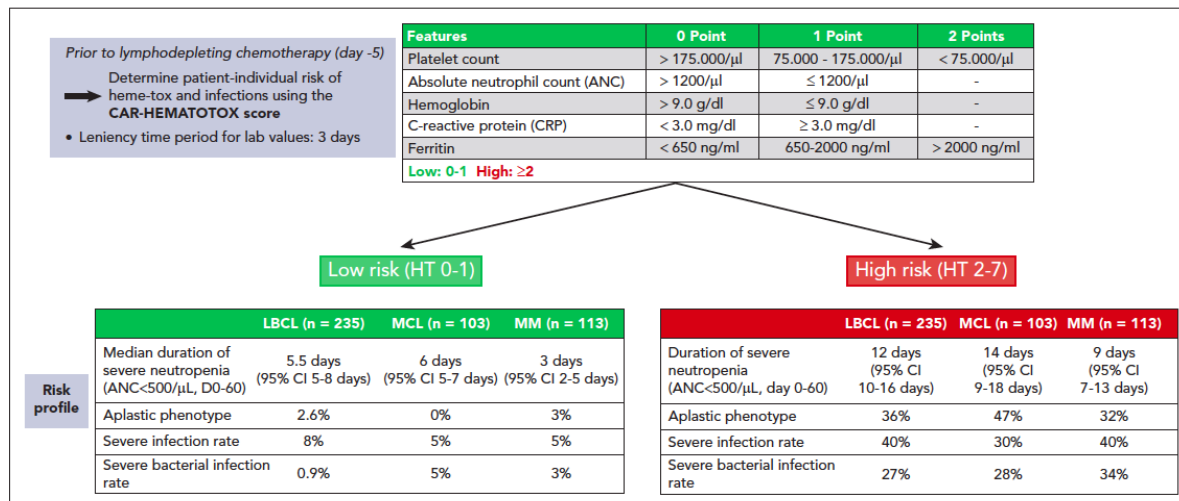


Figure 1. The CAR-HEMATOTOX score as a risk stratification tool. Data presented in the tables are based on multicenter retrospective analyses examining hematotoxicity and infectious complications in patients receiving CAR-T for relapsed/refractory LBCL,^{13,22} MCL,⁴³ or MM.⁴⁴ CI, confidence interval; HT, CAR-HEMATOTOX score; MCL, mantle cell lymphoma. MM, multiple myeloma.

(Rejeski et al 2021 och 2023)

Vid innehållande cytopeni >2-3v efter CAR-T-cellsinfusion, dvs överskridande förväntade tiden för återhämtning efter lymfodepletion, rekommenderas utredning avseende bakomliggande orsak. Detta innefattar benmärgsreserv, läkemedel, vitaminbrist, infektioner, inflammation, CART-HLH, annan hematologisk sjukdom, autoimmunitet samt relaps/benmärgsengagemang av grundsjukdomen. Se bilaga 2 för förslag på utredning vid grad \geq 3 ICAHT.

Om ovanstående utredning blir inkonklusiv och oid fortsatta ihållande cytopenier, i synnerhet vid G-CSF-refraktär neutropeni (efter 5 dagars behandling och efter dag+14 efter CAR-T-cellsinfusion), bör även benmärgsundersökning utföras (se bilaga 2).

Transfusioner

Bestrålade blodprodukter ges fr.o.m. 2 veckor innan leukaferes t.o.m. 6 månader efter CAR-T-cellsinfusion.

G-CSF

Tidigare teoretiska farhågor om att G-CSF kan öka toxicitet, bl.a. genom att förvärra CRS/ICANS, har inte kunnat bekräftas i undersökande studier (Galli et al 2020). Negativa konsekvenser avseende behandlingseffekt har inte heller kunnat ses sågs när det gavs tidigt/profylaktiskt efter CAR-T-infusion till patienter med svår neutropeni (grad 4).

I nuläget rekommenderas att G-CSF ges profylaktiskt från dag+2 hos högriskpatienter (HEMATOTOX score, riskfaktorer för hematotoxicitet) med grav neutropeni (<0,2x10⁹/L). G-CSF kan övervägas vid svår (<0,5x10⁹/L) samt ihållande neutropeni med/utan infektion. G-CSF kan också användas diagnostiskt för att utreda om aplastisk/refraktär neutropeni föreligger. Inte sällan kan G-CSF behöva upprepas pga bifasiska förlopp i neutropenin.

Förslag på handläggning vid hematotoxicitet efter CAR-T

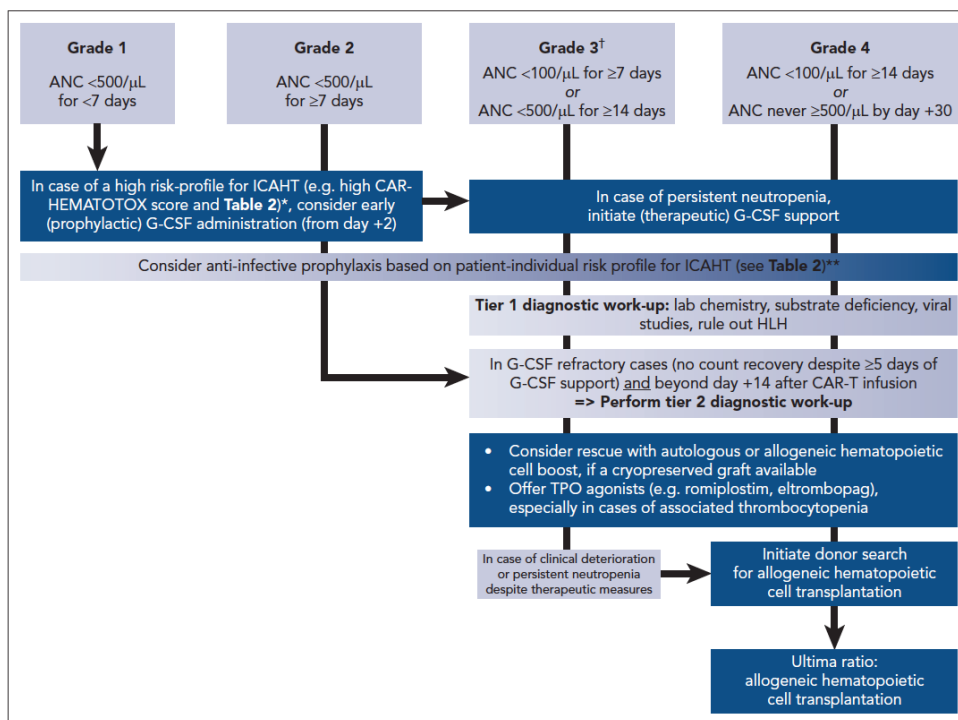


Figure 3. Treatment algorithm for immune effector cell-associated hematotoxicity. *High risk defined as previous history of hematopoietic stem cell transplantation, baseline cytopenia, high tumor burden, systemic inflammation, and presence of BM infiltration. **Antifungal prophylaxis particularly recommended in patients with previous invasive fungal disease, previous allo-HCT, and receiving corticosteroids (long-term >72 hour or high dose). Decision for/against antibacterial prophylaxis should incorporate local bacterial epidemiology (eg, prevalence for multidrug-resistant gram-negative bacteria); not recommended for patients with a low-risk profile for ICAHT. †Also extends to late ICAHT if these criteria are met.

(Rejeski et al 2023)

TPO-receptoragonister (TPO-RA)

Nadir vid ihållande/sen trombocytopeni uppstår typiskt andra månaden efter CAR-T-cellsinfusionen. Även om data är knapphändiga avseende TPO-RA efter CAR-T, så kan det övervägas då man i fallrapporter sett minskat behov av trombocyttransfusioner och hos vissa patienter förbättrat Hb samt neutrofila. TPO-RA kan också övervägas hos patienter med neutropeni som är refraktär mot G-CSF efter dag+14.

Booster med autologa CD34-positiva celler

Vid ihållande (efter dag +14) ICAHT grad ≥ 3 som varit refraktär mot ovanstående åtgärder och utredningen inte har påvisat någon åtgärdbar orsak (t.ex. CART-HLH), kan s.k. booster-dos av kryopreserverade autologa CD34-positiva celler övervägas. Cellerna ges utan föregående konditionering och förutsätter att frusen produkt finns tillgänglig.

Diskussion och beslut kring denna procedur ska ske i samråd med BMT-ÖL.

8 Infektioner och infektionsprofylax

Som beskrivs ovan är ihållande neutropeni vanligt efter CAR-T-cellsbehandling, liksom lymfopeni, B-cellsaplasi (25% vid 12 mån efter CAR-T i Zuma-1) och hypogammaglobulinemi. Opportunistiska infektioner är därmed också vanliga, varför profylax rekommenderas tills immunrekonstitution. Infektionsprofylax (följer europeiska rekommendationer, Hayden et al 2021)

Första månaden efter CAR-T

I princip blir alla patienter neutropena efter den lymfodepletiva behandlingen. Vid neutropen feber ges bredspektrum-antibiotika föregånget av genomodling (blod och urin) och luftvägsblock (inkl influensa och COVID19). Utifrån klinisk bild bedöms indikationen för radiologiska och andra utredningar (ex. CVK). Den första månaden efter CAR-T är de flesta infektionerna bakteriella eller virala luftvägsinfektioner.

- **Senare än första månaden efter CAR-T**

Efter första månaden dominerar virala infektioner. Det är ovanligt med reaktivering av Herpes simplex- och varicella-zoster-virus hos patienter som står på anti-viralt profylax. Reaktivering av CMV, EBV, adenovirus, HHV6, BK polyomavirus är också ovanligt, men bör övervägas vid ihållande feber/infektionssymptom av *C5-2 Cytomegalvirus (CMV) -infektion och -sjukdom efter allo-HSCT och CAR-T*. oklar orsak. Monitorering för CMV (och EBV) kan övervägas upp till 6 veckor efter CAR-T-cellsinfusion hos patienter med hög risk för reaktivering, se rutin

COVID-19 kan ge svåra infektioner hos CAR-T-cellsbehandlade patienter. Vaccination mot COVID19 är därför viktigt (se *Rutin C9 Vaccinationer av vuxna patienter efter HSCT*).

Tidigare infektion med hepatit B (HBV), hepatit C eller HIV (undantaget Kymriah™) kontraindicerar inte leukaferes och CAR-T-cellsproduktion förutsatt att aktiv infektion inte går att detektera. Vid tidigare genomgången HBV-infektion rekommenderas proylax med entecavir/tenofovir/ekvivalent profylax. Lämpligen görs det i samråd med infektionskonsult.

B-cellsaplasi, hypogammaglobulinemi och immunoglobulinsubstitution

Hypogammaglobulinemi sekundärt till B-cellsaplasi efter CAR-T-cellsbehandling är associerat med ökad risk för sinopulmonella infektioner. B-cellsaplasi är en surrogatmarkör för kvarvarande funktionella CAR-T-celler, vilket kan vara kliniskt vägledande, särskilt vid B-ALL.

Det vetenskapliga stödet för substitution med immunoglobuliner efter CAR-T-cellsbehandling är knapphändig, men rekommenderas vid Ig G (<4 g/l) och upprepade allvarliga/kroniska infektioner (IVIG 0,4g/kg var 3e-4e vecka alternativt s.c. 0,1-0,15 g/kg 1g/v). Immunoglobulinsubstitution kan avslutas då B-cells-rekonstitution har skett.

Pneumocystis

Profylax med Trimetoprim/sulfametoxazol (480/80 mgx1) rekommenderas från lymfodepletion t.o.m. 1 år efter CAR-T-cellsinfusion OCH CD4-nivån är > 0,2x10⁹/L Vid sulfaallergi rekommenderas månatliga pentacarinat-inhalationer.

Antiviral

Profylax med aciklovir (800mgx2) alternativt valaciclovir (500mgx2) rekommenderas från lymfodepletion t.o.m. 1 år efter CAR-T-cellsinfusion OCH CD4 >0,2x10⁹/L.

Antibakteriell

En riskbaserad strategi rekommenderas då antibiotika potentiellt kan orsaka negativa effekter på mikrobiomets diversitet och sämre utfall av CAR-T-cellsbehandlingen samt öka risken för clostridie-enterit. Hos patienter med låg risk att få ICAHT (enligt CAR-HEMATOTOX) är därför profylax inte rekommenderat. Patienter med hög risk för ICAHT rekommenderas profylax med Ciprofloxacin (500mgx2), ges då när neutrofila $<0,5 \times 10^9/L$. Profylax hos dessa patienter har visats minska svåra bakteriella infektioner. Beslutet kan också påverkas vid förekomst av multiresistenta gramnegativa bakterier.

Svampprofylax.

Rekommenderas inte rutinmässigt då invasiva svampinfektioner är ovanligt. Dock kan svampprofylax med posaconazol (300 mgx1) (alt fluconazol [200 mgx1]) övervägas hos patienter med svår ($<0,5 \times 10^9/L$) neutropeni och högrisk för ICAHT (HEMATOTOX score), långtids (>72 tim)/högdos (daglig dos motsvarande >10 mg dexametason) steroider samt om tidigare alloSCT. Posaconazol bör väljas om tidigare invasiv aspergillos, pågående kortisonbehandling och om tidigare alloSCT. Profylax bör ges tills neutrofila $>0,5 \times 10^9/L$ i tre dagar och kortisonbehandling (CRS/ICANS) har avslutats.

Vaccinationer

Vid B-cellsaplasi blir effekten av vaccin sämre. Oftast kan det vara bättre att skjuta på eventuell vaccinationsbehov (utifrån serologisk kontroll), tills immunrekonstitution (IgG-nivåer). Dock rekommenderas vaccination (helst innan lymfodepletion och därefter enligt protokoll) mot Covid19 samt influensa vid säsong. Se *Rutin C9 Vaccinationer av vuxna patienter efter HSCT* för detaljer.

9 Referenser

- Lee DW et al. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019 Apr;25(4):625-638. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.12.758. Epub 2018 Dec 25. PMID:30592986.
- Hayden PJ 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). 2022 Mar;33(3):259-275. doi: 10.1016/j.annonc.2021.12.003. Epub 2021 Dec 16. PMID: 34923107.
- Santomasso BD et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with chimeric antigen receptor T-cell therapy: ASCO Guideline. *J Clin Oncol.* 2021;39(35):3978-3992. doi:10.1200/JCO.21.01992.
- Galli E et al. G-CSF does not worsen toxicities and efficacy of CAR-T cells in refractory/relapsed B-cell lymphoma. *Bone Marrow Transplant.* Published online July 27, 2020. doi:10.1038/s41409-020-01006-x.
- Rejeski K et al. Immune effector cell-associated hematotoxicity: EHA/EBMT consensus grading and best practice recommendations. *Blood.* 2023 Sep 7;142(10):865-877. doi: 10.1182/blood.2023020578. PMID: 37300386
- Rejeski K et al. CAR-HEMATOTOX: a model for CAR T-cell-related hematologic toxicity in relapsed/refractory large B-cell lymphoma. *Blood.* 2021 Dec 16;138(24):2499-2513. doi: 10.1182/blood.2020010543. PMID: 34166502; PMCID: PMC8893508.
- Hines MR et al. Immune Effector Cell-Associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis-Like Syndrome. *Transplant Cell Ther.* 2023 Jul;29(7):438.e1-438.e16. doi: 10.1016/j.jtct.2023.03.006. Epub 2023 Mar 9. Erratum in: *Transplant Cell Ther.* 2025 Oct 30:S2666-6367(25)01440-X. doi: 10.1016/j.jtct.2025.09.016. PMID: 36906275; PMCID: PMC10330221.
- Lee JC, Johnson WT, Hines M, Shah NN. Immune Effector Cell-associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis-like Syndrome (IEC-HS). *Hematol Oncol Clin North Am.* 2025 Jun;39(3):617-643. doi: 10.1016/j.hoc.2025.02.005. Epub 2025 Mar 29. PMID: 40158936; PMCID: PMC12365782.
- mSmart Mayo Stratification for Myeloma And Risk-adapted Therapy (<https://www.msmart.org/mm-treatment-guidelines>)
- Graham CE et al. Non-ICANS neurological complications after CAR T-cell therapies: recommendations from the EBMT Practice Harmonisation and Guidelines Committee. *Lancet Oncol.* 2025 Apr;26(4):e203-e213. doi: 10.1016/S1470-2045(24)00715-0. PMID: 40179916.

10 Bilagor

10.1 Bilaga 1. Förslag på alternativa läkemedel för behandling av CRS och ICANS.

Drug	Recommended Dose for CRS and/or ICANS	Maximum Dose	Mechanism of Action	Comments
Tocilizumab ¹	8 mg/kg IV	Maximum 800 mg per dose	IL-6 receptor antagonist	<ul style="list-style-type: none"> Maximum of 4 doses total over the entire course of CRS and ICANS Dose may be repeated every 8 hours for up to three doses in a 24-hour period
Siltuximab ²	11 mg/kg IV once	-	IL-6 antibody	<ul style="list-style-type: none"> Recommended primarily for patients who are intolerant to tocilizumab No more than 1 dose in a 3 week period
Anakinra ³	100 mg subcutaneously daily for 7 days	-	IL-1 receptor antagonist	<ul style="list-style-type: none"> Renal dose adjustment may be needed for creatinine clearance < 30 mL/minute
Cyclophosphamide	1,500 mg/m ² IV for one dose	-	Alkylating agent	<ul style="list-style-type: none"> Give with mesna 1500 mg/m² IV over 24 hours for one dose
Anti-thymocyte globulin (rabbit)	1-2 mg/kg IV daily for 3 days	-	Immunosuppressant	<ul style="list-style-type: none"> Hypersensitivity reactions can occur, premedicate with diphenhydramine and scheduled dose of corticosteroid Infuse over a minimum of 6 hours
Safety switches	-	-	-	<ul style="list-style-type: none"> If the IEC product contains a safety switch (e.g., iCaspase-9 or EGFRt-positive), the corresponding drug to eliminate those cells can be considered in doses according to manufacturer. Examples include rimiducid to eliminate iCaspase-9 or cetuximab to eliminate EGFRt-positive cells

MD Anderson Cancer Center: "IEC Therapy Toxicity Assessment and Management/CARTOX"

10.2 Bilaga 2. Diagnostisk utredning vid ICAHT

	Categories	Putative causes	Test	Time points	Comments
TIER 1	Lower threshold to perform – minimal workup				
	Poor bone marrow reserve	Prior treatments including allo-HCT, fludarabine, marrow infiltration	Complete blood count (CBC), reticulocyte production index (RPI), peripheral blood smear	Routinely	Recommended
	Medication – drug side effects	Check for concomitant myelosuppressive medications		Routinely	
	Vitamin deficiencies	Vitamin B12, folic acid	Serum levels	Routinely	Recommended
	Rule out infections	Bacterial/viral/fungal infections	Blood cultures, CMV PCR, procalcitonin, CD4 ⁺ T-cell, IgG, B-cell levels	Routinely	Recommended
	Rule out macrophage-activation syndrome*	CRS/MAS or IEC-HS	Serum ferritin, triglycerides	Routinely	Recommended
TIER 2	Subsequent work-up – In case of G-CSF refractory state, if tier 1 results are negative and/or risk factors are present				
	Viral PCR considering the clinical presentation	Parvovirus	Parvovirus B19 PCR	In case of prolonged anemia	Recommended
		HHV6, JCV	HHV6, JCV PCR blood/CSF	In case of neurologic symptoms	Recommended
		EBV, adenovirus, HSV	PCR	In case of HLH	Recommended
	Bone marrow disease	(MDS/AML/myelofibrosis) or relapse	BM aspirate, biopsy, flow cytometry, immunohistochemistry, cytogenetics, NGS	In case of prolonged cytopenia	Recommended
		Relapse of leukemia/lymphoma	Flow cytometry peripheral blood / bone marrow, including B-cell panel	Routinely	Recommended
	Other causes	Other rare hematologic diseases, myeloid diseases, PNH, autoimmune processes	Myeloid panel, GPI-linked structures, direct antiglobulin test (DAT)	In case of suspected MPN/PNH/autoimmune processes	Recommended

Figure 2. Step-by-step diagnostic workup depending on ICAHT severity. *In case of elevated ferritin and clinical suspicion of MAS, refer to supplemental Table 3 and supplemental Figure 1. AML, acute myeloid leukemia; CMV, cytomegalovirus; CRS/MAS, cytokine release syndrome with macrophage activation syndrome; EBV, Epstein-Barr virus; GPI, glycosylphosphatidylinositol; HHV6, human herpesvirus 6; HSV, herpes simplex virus; IgG, immunoglobulin G; JCV, JC virus; MDS, myelodysplastic syndrome; MPN, myeloproliferative neoplasm; NGS, next-generation sequencing; PCR, polymerase chain reaction; PNH, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.

(Rejeski et al 2023)