

Biverkningar i samband med cellterapi och T-cells engagers

Förändringar sedan föregående version

2026-03-23: Ingen förändring av innehåll. Snabbupprättande pga administrativ omstrukturering. Godkänt av VC Andreas Hallqvist.

Detta är en Ny version

Innehållsförteckning

Förändringar sedan föregående version	1
Innehållsförteckning	1
Syfte och omfattning	2
Bakgrund	2
CRS (cytokinfrisättningsyndrom)	2
Gradering av biverkningar CRS	4
Handläggning CRS	4
CLS – Capillary Leak Syndrome	6
ICANS (immune effector cell-associerat neurotoxicitetssyndrom)	8
Gradering av ICANS	9
ICE (immune effector cell-associerad encefalopati)	10
Utförande.....	12
Relaterad information	12
Arbetsgrupp	12
Referenser	12

Syfte och omfattning

Detta dokument syftar till att beskriva biverkningar och ge vägledning för handläggning av biverkningar vid behandling med vissa cellterapi och T-cell engagerande läkemedel. Målgruppen är läkare och sjuksköterskor inom verksamheten för Onkologi.

Dokumentet omfattar följande biverkningssyndrom:

- Cytokinfrisättningssyndrom (CRS)
- CLS – Capillary Leak Syndrome
- Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome (ICANS)

Bakgrund

Behandling med avancerad immunterapi såsom CAR-T-celler, tumörinfiltrerande lymfocyter (TIL) och T-cell engagers är förenad med specifika biverkningar som skiljer sig från dem vid immunterapi med checkpointhämmare. Dessa biverkningar kan ha ett snabbt förlopp som kräver omedelbar identifiering och handläggning.

Vid svårare reaktioner kan understödande vård på intensivvårds- eller neurointensivvårdsavdelning vara nödvändig. Det är förväntat att färre än 10 % av patienterna som behandlas med dessa terapier kommer att behöva intensivvård, därför bör man överväga kontakt med IVA för kännedom innan terapistart.

CRS (cytokinfrisättningssyndrom)

Bakgrund och patofysiologi

Cytokinfrisättningsyndrom (CRS) är en immunmedierad biverkan som uppstår till följd av en kraftig aktivering av T-celler. Det är en vanlig och förväntad reaktion vid behandling med T-cell engagerande läkemedel, såsom bispecifika antikroppar (exempelvis blinatumomab) och T-cell engagers riktade mot tumörspecifika antigen, t.ex. tebentafusp vid uvealt melanom och vid CAR-T behandling.

T-cell engagerande läkemedlen är konstruerade för att koppla samman patientens T-celler (ofta via CD3) med tumörceller (via en tumörantigen som t.ex. gp100, BCMA eller CD19). Detta utlöser en mycket kraftig och snabb aktivering av T-celler, som i sin tur producerar stora mängder proinflammatoriska cytokiner, såsom Interleukin-6 (IL-6).

Denna cytokinfrisättning leder till en systemisk inflammatorisk kaskad med påverkan på flera organsystem. De vanligaste kliniska tecknen är feber, hypotension, takykardi och hypoxi, men i svårare fall ses även kapillärläckage, koagulationsrubbningar och organsvikt.

CRS kan ofta hävas snabbt med IL-6-blockad (tocilizumab), vilket gör att tidig igenkänning och korrekt behandling är avgörande. Det är också viktigt att notera att det inte finns något robust stöd för att IL-6-hämning minskar behandlingarnas antitumorala effekt.

När ska CRS misstänkas?

CRS ska misstänkas hos patienter som nyligen fått T-cell engagerande behandling och som utvecklar feber $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (särskilt inom första 1–3 dyggen efter behandlingsstart).

Patienter med stor tumörbörda och kardiopulmonell komorbiditet har högre risk för allvarlig CRS. Infektion, sepsis, allergisk reaktion och tumörlyssyndrom är viktiga differentialdiagnoser.

Tidförlopp

CRS uppstår oftast tidigt i behandlingsförloppet, vanligtvis inom de första 1–3 dyggen efter initiering av T-cell engagerande terapi.

Symtomen debuterar snabbt och kan utvecklas över timmar.

Varaktigheten är oftast kort, med förbättring inom timmar vid korrekt behandling.

Gradering av biverkningar CRS

CRS Parameter	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Feber	Temp >38	Temp >38	Temp >38	Temp >38
Hypotension	Ingen	Kräver ej vasopressor	Kräver vasopressor	Kräver multipla vasopressor
Hypoxi	Ingen	Kräver låg-flöde O2 tex nasal grimma	Kräver hög-flöde mask	Kräver CPAP eller intubation

Förutom feber, hypotension och hypoxi kan CRS orsaka toxicitet från i stort sett alla organsystem till exempel hjärtpåverkan, njurpåverkan och transaminasstegring.

Handläggning CRS

CRS grad	Symtom	Handläggning
Grad 1	Feber eller organpåverkan	<ul style="list-style-type: none"> • Paracetamol 1 g PO/IV x 4 • NEWS varannan timme initialt • Monitorera vätskebalans • Ge Ringer-Acetat 1000 ml • Vid klinisk försämring* eller utebliven förbättring inom 2 timmar: överväg tocilizumab 8 mg/kg IV ELLER dexametason/betametason 4 mg IV ** • Utred infektion: blododling, urinodling, ev. radiologi • Vid neutropeni: sätt in empirisk bredspektrumantibiotika <p>*Till exempel hög puls, hög feber, allmänpåverkan</p>

		<p>** Tocilizumab är förmodligen mest effektivt men steroider är mer etablerat pga tillgänglighet. Dexametason är internationellt mer studerat än Betametason men båda bedöms likvärdiga i denna situation.</p>
Grad 2	Hypotension	<ul style="list-style-type: none"> • NEWS varje timme initialt • Bolus Ringer-Acetat 500–1000 ml (kan upprepas) • Tocilizumab 8 mg/kg IV (max 800 mg), kan upprepas var 8:e timme (max 3 doser) • Dexametason/betametason 4–10 mg IV var 6–12 h om hypotension kvarstår trots tocilizumab
	Hypoxi	<ul style="list-style-type: none"> • Syrgas: 2–6 L/min via gramma • Läkemedel enligt ovan
Grad 3-4	Hypotension	<ul style="list-style-type: none"> • Kontakta MIG-team för överflyttning till MAVA/IVA • Starta inotropa läkemedel vid behov • Överväg kontinuerlig hemodynamisk monitorering och hjärt-EKO • Metylprednisolon (Solu-Medrol) 2 mg/kg/24 h • Vid svår refraktär CRS: överväg anakinra 100 mg x 4 s.c. och/eller Solu-Medrol 1 g/24 h

	Hypoxi	<ul style="list-style-type: none">• Kontakta MIG-team/IVA för syrgasbehandling med högflödesgrimmor, NIV eller respirator• Läkemedel enligt ovan
--	--------	---

CLS – Capillary Leak Syndrome

Bakgrund och patofysiologi

Capillary Leak Syndrome (CLS) är en komplikation som kan uppstå framför allt vid behandling med hög dos IL-2, till exempel vid TIL-terapi (tumörinfiltrerande lymfocyter). Det kan även ses sekundärt till svår CRS, infektion eller annan systemisk inflammation.

Tillståndet kännetecknas av ökad kapillärpermeabilitet med läckage av plasma och proteiner från blodbanan till interstitiella vävnader.

Resultatet blir intravaskulär hypovolemi, hypotension, ödem, hypoalbuminemi.

Kapillärläckage är inte primärt en immunmedierad cytokinstorm, utan drivs snarare av endotelcellspåverkan. Cytokiner som IL-2 påverkar endotelet och ökar permeabiliteten. Den kliniska bilden kan snabbt förvärras och leda till hypoperfusion, andningssvikt och multiorgansvikt.

När ska CLS misstänkas?

CLS ska misstänkas hos patienter som nyligen behandlats med IL-2-baserad immunterapi och som utvecklar tackykardi, viktuppgång, hypotension, ödem, pleuravätska och acites. Till skillnad från CRS så är feber inte obligat.

Tidsförlopp

CLS uppträder vanligtvis inom timmar (<24h) efter tillförsel av IL-2-behandling. Symtomen utvecklas gradvis under timmar. Tillståndet kan kvarstå i flera dagar och kräver vätskebalansövervakning.

Gradering av CLS

Grad	Kliniska kriterier	CTCAE 5.0
Grad 1	Lätt ödem, stabil hemodynamik	Asymtomatisk
Grad 2	Hypotension som svarar på vätska, måttligt ödem	Symptom, Medicinsk intervention indicerad
Grad 3	Hypotension som kräver vasopressorer eller organpåverkan	Svåra symptom, Medicinsk intervention indicerad
Grad 4	IVA-krävande, livshotande multipel organsvikt	Livshotande tillstånd, omedelbar intervention kvävs.

Handläggning CLS

CLS grad	Symptom	Handläggning
Grad 1	Lätt ödem, stabil hemodynamik	<ul style="list-style-type: none"> • Monitorera och korrigera vätskebalans • Vikt, S-Albumin, hematokrit, urinmätning
Grad 2	Måttligt ödem, hypotension som svarar på vätsketillförsel	<ul style="list-style-type: none"> • Administrera Ringer-Acetat 500-1000 ml som bolus* • Överväg infusion albumin 20% 100 ml vid hypoalbuminemi. • NEWS varje timme. • Syrgas vid behov

		<ul style="list-style-type: none"> • Överväg lungröntgen vid andningspåverkan
Grad 3-4	Hypotension som kräver vasopressorer, organdysfunktion (text respiratorisk insufficiens)	<ul style="list-style-type: none"> • Kontakta MIG-team för överflyttning till MAV/IVA • Inled vasopressorbehandling • Överväg kontinuerlig hemodynamisk monitorering och hjärt-EKO • Vid svår refraktär CLS: överväg Solu-Medrol 1 g/24 h och/eller tocilizumab 8 mg/kg IV • Höglödesgrimm, NIV, respiratorbehandling vid behov

*OBS: Om effekten av vätskebolus är kortvarig (<3 timmar) bör tillståndet bedömas som grad 3 och kontakt med MIG/IVA rekommenderas. Extensiv vätsketerapi kan öka risken för lungödem.

ICANS (immune effector cell-associerat neurotoxicitetssyndrom)

Bakgrund och patofysiologi

ICANS är en neurotoxisk biverkning som kan uppträda efter behandling med T-cellbaserade immunterapier, särskilt CAR-T men också T-cell engagers. Biverkningen finns inte beskriven vid TIL-terapi. Det uppkommer oftast några dagar efter CRS och orsakas troligen av cytokinpåverkan på CNS.

ICANS kan i allvarliga fall orsaka hjärnödem, epileptiska anfall och livshotande medvetandesänkning. Dödsfall i akut hjärnödem finns rapporterade. Tillståndet kräver ofta neurointensiv övervakning vid högre grader.

När ska ICANS misstänkas?

ICANS misstänks hos patienter som behandlats med T-cellbaserad immunterapi (CAR-T) och som utvecklar förvirring, talpåverkan,

kramper, medvetandesänkning eller motoriska bortfall. ICANS uppträder ofta i nära anslutning till eller parallellt med CRS, men kan även uppträda isolerat.

Tidsförlopp

ICANS uppkommer vanligtvis 2–5 dagar efter infusion av CAR-T.

Symtomen kan utvecklas snabbt eller gradvis. De flesta fall är reversibla inom dagar till en vecka men allvarliga fall kräver intensivvård.

Gradering av ICANS

ICE = immun effector cell-associerad encefalopati

Symtom	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
ICE poäng*	7–9 mild	3–6 moderate	0–2 severe	0 patienten oväckbar och oförmögen att genomföra ICE-gradering
Medvetandesänkning	Vaknar spontant	Vaknar av röst	Vaknar av taktil stimulering	Oväckbar
Motoriska symptom	Nej	Nej	Nej	Uttalade motoriska bortfall som t ex hemipares
Förhöjt ICP/ hjärnödem	Nej	Nej	Fokalt ödem på MRI	Diffust hjärnödem på MRI
Kramper eller kraftnedsättning	Nej	Nej	Fokalt anfall, eller icke-konvulsivt anfall, eller icke-konvulsivt anfall	Generaliserat anfall, eller konvulsivt eller icke-konvulsivt status epilepticus, eller nytillkommen pares

			enligt EEG, med svar på benzodiazepin	
--	--	--	---------------------------------------	--

ICE (immune effector cell-associerad encefalopati)

En poäng anges för var och en av följande korrekt utförda uppgifter (normal kognitiv funktion = 10)

- Orientering till år, månad, stad och sjukhus (totalt 4 poäng).
- Namnge 3 föremål – t ex peka på en klocka, penna, stol (totalt 3 poäng).
- Följa uppmaning t ex ”visa mig 2 fingrar” eller ”stäng ögonen och räck ut tungan” (1 poäng).
- Skriv en enkel mening, t ex ”stugan är röd med vita knutar” (1 poäng).
- Räkna baklänges från 100, tio i taget (100, 90, 80...) (1 poäng).

Handläggning av ICANS:

ICANS grad	Handläggning
Grad 1	<ul style="list-style-type: none">• Fasta.• Konvertera läkemedel till iv om sväljning är påverkad.• Undvik sederande läkemedel.• Vid agitation, ge låga doser haloperidol: 0.5 mg i v var 6:e timme.• MR hjärna med och utan i v kontrast (kan ersättas av CT hjärna om MR inte är möjlig att utföra)• MR helrygg om patienten har fokala perifera bortfallssymtom.• Om misstänkt epilepsi, utför EEG (30 min) och överväg dagligt EEG till ICANS upphör.• T Levetiracetam 750-1000 mgx2 (lägre dosen vid vikt <90 kg) ges profylaktiskt (från dag 0) om patienten har tidigare

	<p>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).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Om EEG visar bild av icke-konvulsivt status epilepticus, behandla enligt lokala riktlinjer, överför ev till neurointensivvårdsavdelning (blir då ICANS grad 3!). • Behandla ej med antikropp mot IL-6 receptor, tocilizumab 8 mg/kg iv. i v om ICANS inte är associerad med CRS. • Sätt in Dexametason 10 mg x 1 iv.
Grad 2	<ul style="list-style-type: none"> • Som för grad 1 ICANS. • Sätt in Dexametason 10 mg x 4 iv eller metylprednisolon 1 mg/kg iv x 2 om tillståndet är refraktärt mot antikropp mot IL-6 receptor, alternativt för behandling av ICANS utan samtidig CRS. • Överväg överföring till neurointensivvårdsavdelning. • Överväg Anakinra* 100 mg x 4 sc vid utebliven effekt av steroider och tozilizumab
Grad 3	<ul style="list-style-type: none"> • Som för grad 1-2 ICANS. • Överför till neurointensivvårdsavdelning. • Antikropp mot IL-6 receptor endast om samtidig CRS. • Steroider som vid grad 2; fortsatt till symtomen minskat till grad 1, sedan uttrappning. • Överväg Anakinra 200 mg x 3 sc. • Ev hjärnödem behandlas enligt lokala riktlinjer. • Upprepa MR el CT hjärna med 2-3 dagars intervall.
Grad 4	<ul style="list-style-type: none"> • Som för grad 1-3 ICANS. • Vård vid neurointensivavdelning. • Överväg respiratorbehandling.

	<ul style="list-style-type: none">• Högdos steroider till förbättring motsvarande grad 1, exempelvis metylprednisolon IV 1 g/dag i 3 dagar, sedan uttrappning: 250 mg x 2 i 2 dagar, 125 mg x 2 i 2 dagar, sedan 60 mg x 2 i 2 dagar.• Sätt in Anakinra 200 mg x 3 sc.• Konvulsivt status epilepticus behandlas enligt lokala riktlinjer.• Hjärnödem behandlas enligt lokala riktlinjer.
--	---

Utförande

Medvetet avsteg från rutinen dokumenteras i journalsystemet om rutinen är kopplad till patient. Övriga orsaker till avsteg från styrdokumentet rapporteras i MedControl PRO.”

Relaterad information

[Rutiner – ämnesområden \(Specialistmedicin\) - Sahlgrenska](#)

[Universitetssjukhuset](#) Var god se vidare under Hematologi och Koagulation

Arbetsgrupp

Andreas Hallqvist, verksamhetschef

Lars Ny, överläkare, professor

Edvard Abel, överläkare

Kajsa Holgersson, sektionsledare

Axel Nelsson, specialistläkare

Referenser

Betof Warner A et al. Expert consensus guidelines on management and best practices for tumor-infiltrating lymphocyte cell therapy. *J Immunother Cancer* 12(2):e008735 2024

Géraud A et al. Reactions and adverse events induced by T-cell engagers as anti-cancer immunotherapies, a comprehensive review. *Eur J Cancer*. 205:114075. 2024

Lee DW et al. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. *Biol Blood Marrow Transplant.* 25(4):625-638. 2019

Poust JC et al. Management of toxicities associated with high-dose interleukin-2 and biochemotherapy. *Anticancer Drugs.* 24(1):1-13. 2013

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

Information om handlingen

Handlingstyp: Rutin

Gäller för: Verksamhet Onkologi

Innehållsansvar: Axel Nelson, (axene2), Specialistläkare

Godkänd av: Andreas Hallqvist, (andha16), Verksamhetschef

Dokument-ID: SU9775-406090012-279

Version: 3.0

Giltig från: 2026-03-23

Giltig till: 2027-06-02