

IC opname van kinderen na CAR-T cel behandeling

Auteur: J.C. Walker

Mede-auteurschap:

- Kinderintensive care: J.P.J. van Gestel, R.M. Wösten-van Asperen
- Kinderoncologie: B.J. Vormoor-Burger
- Neurologie: J.C. van den Bergen
- Neurochirurgie: E.W. Hoving

Verantwoordelijke afdeling: Eenheid intensieve zorg

Datum: 28-03-2019

Inhoud

Achtergrond.....	3
CAR T cel therapie.....	3
Bijwerkingen en complicaties.....	3
Bijwerkingen tijdens inlopen CAR T cellen.....	3
Cytokine release syndroom (CRS).....	4
CAR T cell related encephalopathy syndrome (CRES).....	4
Hemofagocyttaire lymfohistiocytose (HLH) gerelateerd aan CAR T cel therapie.....	4
Behandeling	6
Algemeen na CAR T cel therapie.....	6
Verantwoordelijkheden bij opname op de kinderintensive care	7
Tabel 1: Dosering Tocilizumab en corticosteroiden	7
Cytokine release syndroom (CRS).....	8
CAR T cell related encephalopathy syndrome (CRES).....	10
Consulten.....	11
Aanvullend onderzoek overwegen	11
Hemofagocyttaire lymfohistiocytose (HLH) gerelateerd aan CAR-T cel therapie	13
Bijlagen.....	14
Bijlage 1: CRS crashkaart.....	14
Bijlage 2: CRES crashkaart	15
Bijlage 3: HLH / MAS overview ¹	16
Bijlage 4: CAP-D score ²	17
Bijlage 5: CARTOX-10 neurologische beoordeling.....	18
Bijlage 6: Definitie hoge dosering vasopressie ¹	19
Afkortingen.....	20
Literatuur	21

Achtergrond

CAR T cel therapie

Acute lymfatische leukemie (ALL) is de meest voorkomende vorm van leukemie op de kinderleeftijd. De genezingskans voor kinderen met een recidief of refractaire leukemie is echter nog laag. De CAR T cel therapie is een nieuwe therapie voor deze groep kinderen.

Autologe T cellen (verkregen via leukaferese) worden genetisch gemodificeerd. Na bewerking is er extracellulaire expressie van een receptor (de CAR) op de T-cel voor het herkennen van CD 19 positieve cellen (B-lymfocyten). Vervolgens zal door activatie van intracellulaire signalering de T cel prolifereren en zorgen voor cytolyse, cytokine excretie en eliminatie van de target cel (de CD19 positieve cel).

CD 19 positieve cellen zijn de B-lymfocyten. Derhalve kan deze behandelingsvorm voorsnog alleen worden ingezet bij voorloper-B-ALL en wel voor kinderen met een recidief of refractaire leukemie. Mogelijk komen in de toekomst ook kinderen met een refractair lymfoom voor deze behandeling in aanmerking.

De grootste CAR T cel therapie studie bij kinderen (ELIANA) heeft aangetoond dat 83% van de patiënten behandeld met CAR T in complete remissie komen (MRD = minimal residual disease negatief).

Oncologiepatiënten uit het Prinses Máxima Centrum kunnen in 2 verschillende protocollen vallen. Een deel zal behandeld worden volgens het studieprotocol van Kite – Zuma4. Gezien de grote lijst met exclusiecriteria voor dit protocol (zoals bijvoorbeeld CNS positieve ALL) zullen sommige patiënten worden behandeld met commerciële CAR-T cellen van Novartis om ze wel de voordelen van de CAR-T cellen te kunnen bieden.

Bijwerkingen en complicaties

Bijwerkingen tijdens inlopen CAR T cellen

Misselijkheid, braken, abdominale pijn, rillen, koorts, ernstige hypoventilatie, neurotoxiciteit, hartritmestoornissen.

Beleid bij bijwerkingen tijdens inlopen: infusie langzamer laten inlopen of staken.

CAVE bacteriële infusie reactie (door contaminatie product): kans op gram negatieve sepsis, laagdrempelig antibiotica overwegen.

Ter voorkoming van overgevoelighedsreacties worden patiënten voorbereid met premedicatie (paracetamol en antihistaminicum). Corticosteroiden worden niet standaard gebruikt gezien hun

nadelige effect op de CAR T cellen. De kans dat overgevoeligheid optreedt, is met deze voorbereiding klein.

Let wel: door de behandeling zullen deze kinderen gedurende jaren een depletie hebben van B-lymfocyten. Derhalve moet met enige regelmaat intraveneuze immunoglobulines worden toegediend. In geval van een infectie zal dit dus ook laagdrempelig moeten worden gecontroleerd.

Cytokine release syndroom (CRS)

Systemische inflammatoire respons door snelle en excessieve secretie van cytokines (cytokine storm). Risicofactoren voor ontwikkelen van ernstige vorm van CRS: vroeg optreden van CRS (binnen 3 dagen na CAR T cel infusie), hoge tumorload, pre-existente co-morbiditeit (wordt niet nader omschreven).

Symptomen passende bij shock: koorts, hypoxie, tachycardie, hypotensie, multi-orgaan falen.

Gradering vindt plaats op basis van criteria en behandeling te sturen (zie behandeling).

CAR T cell related encephalopathy syndrome (CRES)

Kan optreden ten tijde van CRS, na het opknappen van CRS of zonder dat CRS optreedt. Risico op ontwikkelen van CRES: tot 4 weken na infusie CAR T cellen.

Symptomen: encefalopathie, delier, convulsies, cerebraal oedeem.

Meestal reversibel, echter cerebraal oedeem en overlijden door CRES zijn beschreven.

Pathofysiologie: onduidelijk. Mogelijk door endotheel activatie in centraal zenuwstelsel, verhoogde cytokine levels in liquor en/of cerebrale T-cel infiltratie.

Bij risico op ontwikkelen CRES (CNS positieve leukemie of bekend met convulsies): profylactische behandeling met levetiracetam (op indicatie reeds gestart voor infusie CAR T).

Hemofagocyttaire lymfocytose (HLH) gerelateerd aan CAR T cel therapie

Zeldzaam syndroom met ernstige klinische gevolgen door hyperinflammatoire immuunrespons. HLH kan primair (erfelijk) of secundair zijn.

Criteria: koorts, cytopenieën, hypertriglyceridemie, hypofibrinogenemie, sterk verhoogd ferritine, verhoogde leverenzymen, haemofagocytose in het beenmerg, lage of afwezige NK cel activiteit, verhoogde sol IL2 receptor levels.

Criteria overlappen met CRS en CRES. Dus criteria specifiek voor CAR T gerelateerde HLH:

Piek serum ferritine > 10.000 ng/ml (gedurende CRS periode) + 2 van de volgende:

- Graad \geq 3 orgaan toxiciteit van lever, nier of long
- Haemofagocytose in beenmerg of andere organen

Behandeling

Zie tevens crash cards aan het einde van het protocol (bijlage 1 en 2).

Algemeen na CAR T cel therapie

- Dagelijks lab onderzoek (tenzij anders afgesproken):
 - Volledig bloedbeeld
 - Stolling (uitsluiten DIS: PT, APTT, fibrinogeen, D-dimeer)
 - Chemie: LDH, natrium, kalium, fosfaat, calcium, kreat, ureum
 - Tumorlysis syndroom bij hoge tumorload: urinezuur
 - Lever: ASAT, ALAT, bilirubine, albumin
 - Ontstekingswaarden: CRP, ferritine
- Bij nieuwe CRS > graad 2 of heroptreden van CRS: daytime afname van cytokine sample (10 ml EDTA), afnemen op ijs, sample moet binnen 4 uur ingevroren zijn op -80°C. Aanvraag en routing van sample door kinderoncoloog.
- Scoring:
 - CRS scoring dagelijks (zie CRS crashkaart): hoofd verantwoordelijke voor CRS scoring is de kinderoncoloog. Als de patiënt op de PICU is opgenomen, wordt de scoring samen verricht.
 - CRES scoring (afhankelijk van klinische status op de PICU): tweemaal daags CAP-D ≤ 3 jaar en (gemodificeerde) CARTOX-10 vragenlijst van 3-12 jaar en > 12 jaar (zie bijlage)
- Strikte vochtbalans à 6 uur, CAD inbrengen.
- Bloeddruk: 6x/dag NIBD (vergelijken met uitgangswaarde), danwel arteriële lijn bij circulatoire insufficiëntie.
- Transfusiegrenzen: Hemoglobine > 4.9 mmol/l, Trombocyten > 20 x10⁹/l, IgG > 4 g/l
- Profylaxe: alle volgende geïndiceerd, tenzij anders besproken
 - SDD: Ciprofloxacin 30 mg/kg/dag in 2dd, maximaal 2 dd 500 mg oraal
 - PJP profylaxe: Cotrimoxazol 3/15 mg/kg/d 3x/week, maximaal 960 mg oraal (vrijdag-zaterdag-zondag)
 - Antischimmel profylaxe: Ambisome/itraconazol/voriconazol (continueren wat patiënt reeds gebruikt)
 - Virale profylaxe: Valaciclovir 20 mg/kg/dag in 2dd (maximaal 1000 mg /dag) oraal, aciclovir 500 mg/m² in 3dd intraveneus

Verantwoordelijkheden bij opname op de kinderintensive care

Kinderintensivisten:

- Ondersteunende behandeling, zoals: respiratoire ondersteuning en beademing, bloeddruk ondersteuning (vulling en inotropica), sedatie.

Kinderoncologen:

- Advisering over juiste tijdstip start Tocilizumab (anti IL6) en corticosteroiden.
 - Tocilizumab: voor elke patiënt vóór start CAR-T cel behandeling aanwezig in het Prinses Máxima Centrum. Dus wanneer geïndiceerd wordt dit vanuit het Máxima geleverd.
 - Corticosteroiden: lymfocytotoxisch effect en moeten dus hoogdrempelig en weloverwogen worden gegeven, aangezien dit het effect van de CAR T cellen ernstig kan benadelen.
- Bepaling ernst CRS: dagelijks, ook op de PICU

Neurologen / neurochirurgen van het Prinses Máxima Centrum:

- Convulsies: advisering over behandeling door neuroloog van het Prinses Máxima centrum (29195). Ook buiten werktijden mag voor de kinderen na CAR T cel behandeling direct contact worden opgenomen met de dienstdoende kinderneuroloog en hoeft dit niet via de arts-assistent te lopen.
- Bepaling ernst CRES / encefalopathie: dagelijks, ook op de PICU.
- Verhoogde intracranieële druk: naast de neuroloog, zal tevens overleg plaatsvinden met de neurochirurg van het Prinses Máxima centrum (op te roepen via de centrale van het Máxima, ook in de dienst). Neurochirurgische opties bij verhoogde intracranieële druk zullen worden besproken.

Tabel 1: Dosering Tocilizumab en corticosteroiden

Dosering Tocilizumab – over 1 uur i.v.			
Gewicht < 30 kg	12 mg/kg/dosis	Max 3x/dag	
Gewicht ≥ 30 kg	8 mg/kg/dosis	Max 3x/dag	Max keerdosis: 800 mg

Dosering Corticosteroiden – i.v.			
Dexamethason	0.2 mg/kg/dosis	2x/dag	Max keerdosis: 10 mg
Methylprednisolon hoog	2 dd 10 mg/kg/dosis	2x/dag	Max keerdosis: 500 mg Gedurende 3 dagen

Cytokine release syndroom (CRS)

CRS 1 criteria	
Koorts	Temperatuur $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ eenmalig of enkele uren $\geq 38^{\circ}\text{C}$
Algemeen	Misselijkheid, hoofdpijn, spierpijn, moeheid, malaise
Orgaan toxiciteit	Kreat: stijging 1.5-2x t.o.v. baseline ALAT/ASAT: stijging tot 3x ULN
Behandeling	
Algemeen	Antipyretica, analgetica
Uitsluiten infectie	Diagnostiek: bloedkweek, urinekweek, keelwat, X-thorax. Antibiotica: start ceftazidim (bij resistentie: overleg infectieziekten). Staken antibiotica: als kweken na 72 uur negatief.
Tocilizumab	Indien geen verbetering na 3 dagen
CRS 2 criteria	
Hypotensie	20% daling t.o.v. baseline bij patiënt, reagerend op vulling, danwel lage dosering vasopressie
Hypoxie	$\text{SpO}_2 < 90\%$ zonder zuurstof, FiO_2 behoefte < 0.4 voor $\text{SpO}_2 > 88\%$
Orgaan toxiciteit	Kreat: stijging 1.5-3x t.o.v. baseline ALAT/ASAT: stijging tot 3-5x ULN
Behandeling	
Algemeen	Idem aan CRS 1
Hypotensie	Vulling 10 - 20 ml/kg Ringerlactaat. Als na 2x geen respons: contact PICU voor advies en evt overname Lage dosering vasopressie / inotropica (als nodig) <ul style="list-style-type: none"> - Warme shock: noradrenaline - Koude shock: adrenaline
Tocilizumab	I.o.m. oncologie: starten. Dosering zie tabel 1.
Bij verbetering	Stop Tocilizumab
CRS 3 criteria	
Hypotensie	Niet reagerend op vulling Hoge dosering of multi-pele vasopressoren nodig (zie bijlage 6)
Hypoxie	FiO_2 behoefte ≥ 0.4
Orgaan toxiciteit	Kreat: stijging $> 3x$ t.o.v. baseline Transaminitis - ALAT/ASAT: $> 20x$ ULN
Behandeling	
Algemeen	Idem aan CRS 2 Opname PICU geïndiceerd
Hypoxie	Afhankelijk van ernst: high flow zuurstof therapie Aanvullend onderzoek: bloedgas, thoraxfoto Op indicatie: CT thorax, BAL Intubatie (her)overwegen bij aanhoudend tekenen van shock

Hypotensie	<p>Echocardiogram: beoordeling vullingsstatus en cardiale functie</p> <p>Bij ruimte in vullingsstatus: vulling 10-20 ml/kg/keer, Ringerlactaat. Goede controle effect en gevolg (hartactie, bloeddruk, diurese, lactaat, NIRS, levergrootte, respiratoire functie)</p> <p>Starten / ophogen vasopressie/inotropica</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bij goede cardiale functie: 1^e keuze noradrenaline, bij onvoldoende effect bijstarten met adrenaline - Bij matige cardiale functie: 1^e keuze adrenaline, bij onvoldoende effect overwogen bij te starten met Milrinone eventueel gecombineerd met noradrenaline.
Tocilizumab	Continueren
Corticosteroïden	I.o.m. oncologie: start dexamethason (dosering zie tabel 1)
Bij verbetering	Stop Tocilizumab en bouw corticosteroïden af

CRS 4 criteria	
Hypotensie	Aanhoudend ondanks vullingen en inotropica
Hypoxie	Invasieve beademing
Orgaan toxiciteit	Nieren: dialyse behoefte
Behandeling	
Algemeen	Idem aan CRS 3
Hypoxie	Intubatie en beademing
Hypotensie	Inotropica / vasopressie op geleide van circulatie Zo nodig echocardiogram herhalen
Tocilizumab	Continueren
Corticosteroïden	I.o.m. oncologie: methylprednisolon (dosering zie tabel 1) (als dexamethason wordt gegeven, deze staken)
Onvoldoende respons	I.o.m. oncologie: Overweeg siltuximab en/of ATG 2 mg/kg iv eenmalig en/of infliximab/etanercept/anakinra
Acute nierinsufficiëntie	I.o.m. nefrologie: indicatie tot start CRRT Zie dialyse protocol
Bij verbetering	Stop Tocilizumab en bouw corticosteroïden af

CAR T cell related encephalopathy syndrome (CRES)

CRES-schaal samenvatting

	Graad 1	Graad 2	Graad 3	Graad 4
Neurologische score	CAR-TOX 7-9 CAPD < 9	CAR-TOX 3-6 CAPD < 9	CAR-TOX 0-2 CAPD ≥ 9	Niet mogelijk
Verhoogde ICP	-	-	Papiloedeem en/of openingsdruk LP < 25 cmH ₂ O	Papiloedeem en/of openingsdruk LP > 25 cmH ₂ O en/of cerebraal oedeem op CT/MRI
Insulten	-	Kort gegeneraliseerd insult	Insulten	Status epilepticus (convulsief of nonconvulsief)

CRES 1 criteria

Leeftijd ≤ 3 jaar	Graad 1: somnolentie, verwarring, encefalopathie, dysfasie, convulsie (kort, focaal, zonder verlies bewustzijn), en/of tremor CAP-D score < 9
Leeftijd 3-12 jaar	Graad 1 centraal zenuwstelsel toxiciteit (zie hierboven) Aangepaste CARTOX-10 scorelijst 7-9
Leeftijd > 12 jaar	Graad 1 centraal zenuwstelsel toxiciteit (zie hierboven) CARTOX-10 score 7-9

CRES 2 criteria

Leeftijd ≤ 3 jaar	Graad 2: somnolentie, verwarring, encefalopathie, dysfasie, convulsie (kort, gegeneraliseerd), en/of tremor CAP-D score < 9
Leeftijd 3-12 jaar	Graad 2 centraal zenuwstelsel toxiciteit (zie hierboven) Aangepaste CARTOX-10 scorelijst 3-6
Leeftijd > 12 jaar	Graad 2 centraal zenuwstelsel toxiciteit (zie hierboven) CARTOX-10 score 3-6

CRES 3 criteria

Leeftijd ≤ 3 jaar	Graad 3: somnolentie, verwarring, encefalopathie, dysfasie, convulsie (multipelen, ondanks medische interventie), tremor, incontinentie, spierzwakte. Verhoogde intracraniale druk (stadium 1-2 papiloedeem) Wanneer indicatie voor LP: liquor openingsdruk < 20 mmHg (N.B. beeldvorming cerebrum voorafgaand aan LP bij afwijkende neurologie!) CAP-D score ≥ 9
Leeftijd 3-12 jaar	Graad 3 centraal zenuwstelsel toxiciteit (zie hierboven) Verhoogde intracraniale druk (zie hierboven) Aangepaste CARTOX-10 scorelijst 0-2
Leeftijd > 12 jaar	Graad 3 centraal zenuwstelsel toxiciteit (zie hierboven) Verhoogde intracraniale druk (zie hierboven) CARTOX-10 score 0-2

CRES 4 criteria

Alle leeftijden	Onmogelijkheid voor verrichten CAP-D/CARTOX-10 (patiënt is ernstig ziek, gesedeerd, patiënt wordt invasief beademd) Papiloedeem stadium 3-5 Liquor openingsdruk \geq 20 mmHg Cerebraal oedeem Levensbedreigende langdurige convulsie / status epilepticus
-----------------	---

Consulten

Neurologie:

- Graad CRES (medebeoordeling graad 1: daytime, graad 2: op indicatie in de dienst, graad 3: beoordeling in de dienst), overleg bij convulsie, vervolgen van neurologisch onderzoek, z.n. advisering behandeling.
- Neuroloog van het Prinses Máxima centrum (29195). Tijdens diensten: dienstdoende kinderneuroloog (hoeft niet via de dienstdoende arts-assistent neurologie).

Oogarts:

- Bij verdenking graad 3 CRES – fundoscopie met vraagstelling: papiloedeem?

Neurochirurg:

- Als aanwijzingen voor verhoogde intracranieële druk.
De oncologische prognose van patiënten behandeld met CAR-T cellen is dermate goed, dat neurochirurgische interventies sterk overwogen kunnen worden. Vanzelfsprekend alles in goed overleg met de kinderoncoloog, neuroloog en vooral neurochirurgie van het Prinses Máxima centrum. Het contact over patiënten na CAR-T cel behandeling vindt altijd direct plaats met de neurochirurg van het Prinses Máxima Centrum, ook in de dienst (via centrale Máxima te bereiken).

Aanvullend onderzoek overwegen

- CT of MRI hersenen
- EEG
- LP met openingsdruk + liquor onderzoek (indien geen contra-indicaties)

Diagnostiek en behandeling	
Algemeen	CAP-D (≤ 3 jaar) of CARTOX-10 (>12 jaar): tweemaal daags EMV en pupilcontroles: CRES 1 à 3-4 uur overdag, CRES 2 à 3-4 uur ook 's nachts, CRES 3 à 2 uur
Profylaxe convulsies	Levetiracetam oplaad 20 mg/kg Indicaties (i.o.m. neurologie: overweeg vanaf CRES graad 1, danwel eerder bij risicofactoren)
Status epilepticus	Volgens APLS protocol Liever <u>géén fenytoïne</u> gezien kans op ritmestoornis (ook verhoogd risico op aritmie na CAR T cel therapie). Advies: oplaad levetiracetam 20 mg/kg, eventueel fenobarbital. Bij convulsie: levetiracetam onderhoud starten 20 mg/kg/dag in 2x/dag (na oplaad 20 mg/kg)
Tocilizumab / corticosteroiden / overig	I.o.m. oncologie: Behandeling afhankelijk van ernst. <u>Indien ook CRS</u> : start Tocilizumab (dosering zie tabel 1). Als geen verbetering 24 uur: start dexamethason i.v. (dosering zie tabel 1) <u>Indien geen CRS</u> : start dexamethason i.v. (dosering zie tabel 1) Als geen verbetering na 24 uur: switch naar methylprednisolon hoog (dosering zie tabel 1) Indien onvoldoende respons na 24 uur: overweeg siltuximab of alternatieve immunsuppressiva
Verhoogde intracranieële druk	Aanvullend onderzoek: - CT scan als geïndiceerd Consulten: - Neuroloog, z.n. neurochirurg en oogarts Conservatieve maatregelen: - Hoofd midline en 30 graden omhoog - Beademing: normale pCO ₂ , voorkom desaturaties - Bloeddruk: z.n. vasopressie Streven: minimaal p50. Als ICP meter, dan bloeddruk sturen voor voldoende CPP (CPP: MAP-ICP). Streef CPP: Kinderen ≤ 6 jaar: ≥ 40 mmHg Kinderen > 6 jaar < 12 jaar: ≥ 50 mmHg Kinderen ≥ 12 jaar: ≥ 60 mmHg - Sedatie en zo nodig verlapping - Voorkom koorts: paracetamol, koeling met criticool als Temp > 38 °C - Bij Rickham / Ommaya: CSF draineren (+openingsdruk bepalen): streef naar ICP < 20 mmHg. - Bij (verdenking) inklemming: NaCl 3% 3 ml/kg i.v. Operatieve maatregelen: - Overleg neurochirurgie. Overwegen: ICP meter, bilaterale decompressie craniotomie

Hemofagocyttaire lymfohistiocytose (HLH) gerelateerd aan CAR-T cel therapie

Behandeling: idem aan CRS – Tocilizumab (anti-IL6) en corticosteroiden. Overwogen toevoegen van anakinra (= anti IL1 receptor antagonist).

Bijlagen

Bijlage 1: CRS crashkaart

CAR-T cel behandeling: Tisagenlecleucel - Kymriah® ZUMA-4 studie: KTE-C19	<ul style="list-style-type: none">Bloedproducten: altijd bestraaldHb > 4.9 mmol/l houdenTrombocyten > 20 x 10⁹/l houdenIgG > 4 g/l	Dosering Dexamethason i.v. 0.2 mg/kg/gift, max. 10 mg/gift	Dosering Tocilizumab per gift – in 1 uur i.v. <table border="1"><tr><td>Gewicht < 30 kg</td><td>12 mg/kg/gift</td><td>max. 3 giften/24u</td></tr><tr><td>Gewicht ≥ 30 kg</td><td>8 mg/kg/gift</td><td>max. 800 mg/gift</td></tr></table>	Gewicht < 30 kg	12 mg/kg/gift	max. 3 giften/24u	Gewicht ≥ 30 kg	8 mg/kg/gift	max. 800 mg/gift
Gewicht < 30 kg	12 mg/kg/gift	max. 3 giften/24u							
Gewicht ≥ 30 kg	8 mg/kg/gift	max. 800 mg/gift							
Maatregelen bij Cytokine Release Syndrome (CRS)									
Mogelijke CRS symptomen 1 – 14 dagen na infusie <ul style="list-style-type: none">Koorts, rillingenHypotensie, tachycardieRitmestoornis, hartfalen, ischemieAnorexia, misselijkheid, braken, diarreeDyspneu/zuurstoftekortRashhoofdpijn, malaise, moe, myalgia, gewrichtsklachtenLaboratoriumafwijkingen (afwijkende stolling, nier- en leverfalen)	GRAAD 2 = hypotensie (20% daling RR) reagerend op vulling of laag dosis vasopressor, hypoxie (reagerend op zuurstof, FI O ₂ < 40%), graad 2 orgaan toxiciteit, stijging creatinine t.o.v. baseline 1.5-3x of >1.5 – 3 x ULN <i>'Moderate intervention'</i> <ul style="list-style-type: none">Conform graad 1 (ceftazidim: mag na 3 dg gestopt indien geen pos kweken)Infuus 10 ml/kg vulling bolus (ringerlactaat), mag herhaald (max. 2 vullingen met 10 ml/kg), indien geen respons: vasopressorMonitoring hart- en orgaanfuncties met monitor en continue saturatiemeting, overleg met IC bij/na 2e vullingGeef tocilizumab (mag herhaald worden a 8 uur, maximaal 3 giften per 24 uur).Bij verbetering: stop tocilizumabIndien onvoldoende respons na 24 uur: zie graad 3								
<ul style="list-style-type: none">Vanaf graad 2 of bij onzekerheden: neem contact op met de dienstdoende oncoloog en CAR-T cell arts (zie rooster – opgeslagen onder: xxxlink)Maatregelen volgens algoritme	GRAAD 3 = hypotensie (niet reagerend op vulling, behoefte vasopressie (hoge dosis/meerdere), hypoxie (waarvoor > 40% zuurstof), graad 3 orgaan toxiciteit of graad 4 transaminitis (> 20 x ULN). Creatinine t.o.v. baseline >3x of >3 – 6 x ULN <i>'Aggressive intervention'</i> = overleg met IC over opname als nog niet overgeplaatst <ul style="list-style-type: none">Conform graad 2Start dexamethason 2dd i.v. (dosering zie box)Doorgaan tocilizumab 3dd, dosering zie box boven (voor Kymriah® max. 4 giften in totaal aanbevolen)Bij verbetering: stop tocilizumab en taper dexamethasonIndien onvoldoende respons na 24 uur: zie graad 4								
BEHANDELING CRS O.G.V. ERNST vlg LEE (GRAAD): GRAAD 1 = koorts (= 38.5 eenmalig of enkele uren >38.0), constitutionele symptomen zoals misselijk, hoofdpijn, spierpijn, moeheid, malaise Lab waarden: stijging creatinine tot 1.5 x ULN, stijging ALAT/ASAT: tot 3x ULN <i>Niet levensbedreigend, alleen symptomatische behandeling nodig</i> <ul style="list-style-type: none">Supportive care, bijhouden vochtbalans, monitoring van neurologische statusBehandel met antipyretica, analgeticaUitsluiten infectie, zoals bloedkweek, urinekweek, keelwat, X-thorax en start ceftazidim 3 dd ivIndien geen verbetering na 3 dg: Geef tocilizumab: een giftDgl meten CRP, ferritine	GRAAD 4 = beademing, graad 4 orgaan toxiciteit (niet transaminitis), creat > 6 x ULN, dialyse <i>Levensbedreigend</i> <ul style="list-style-type: none">Conform graad 3Methylprednisolon 2dd 10 mg/kg/gift (max. 500 mg/gift) iv voor 3 dgDoorgaan tocilizumab 3 dd, dosering zoals boven in boxBij verbetering: stop tocilizumab en taper de corticosteroidenIndien onvoldoende respons na 24 uur: overweeg siltuximab en/of alternatieve immunosuppressiva (infliximab/etanercept/anakinra...)								

Bijlage 2: CRES crashkaart

CAR-T cel behandeling: Tisagenlecleucel - Kymriah® ZUMA-4 studie: KTE-C19

Dosering Dexamethason i.v.

0.2 mg/kg/gift, max. 10 mg/gift, 4dd

Dosering Tocilizumab per gift – in 1 uur i.v.

Gewicht < 30 kg	12 mg/kg	max 3 giften/24 uur
Gewicht ≥ 30 kg	8 mg/kg	max 800 mg/gift

Maatregelen bij neurologische toxiciteit CRES: CAR-T cel related encephalopathy syndrome

Mogelijke neurotoxiciteit 1 – 14 dagen na infusie

- Slaperig
- Desoriëntatie
- Dysphasie
- Schrijfstoornis
- Epileptische insult
- Hersenoedeem
- Incontinentie
- Encefalopathie



- Vanaf graad 2 of bij onzekerheden: neem contact op met de dienstdoende oncoloog en CAR-T cell arts (zie rooster – opgeslagen onder: xxxlink)
- Maatregelen volgens algoritme

Screening voor CRES met vragenlijst afhankelijk van leeftijd (zie aparte card):
 < 3 jaar: CAPD score
 3 – 12 jaar: gemodificeerde CAR-TOX score
 > 12 jaar/volwassen: CAR-TOX score

BEHANDELING volgens GRAAD:

GRAAD 1 = licht slaperig, milde desoriëntatie, encefalopathie (milde beperking in ADL), dysphasie (kan wel communiceren), CAR-TOX score 7-9, CAPD score < 9

- Niet levensbedreigend, alleen symptomatische behandeling nodig*
- Supportive care, overweeg profylactische anti-epileptische medicatie met levetiracetam 10 mg/kg, 2x/dag indien nog niet eerder gestart
 - Beoordeel neurologische status (EMV) en encefalopathie à 3-4 uur overdag (met hulp van CAR-TOX vragenlijst), op indicatie vaker

GRAAD 2 = slaperig, matige desoriëntatie, encefalopathie met daarbij beperking instrumentele ADL (telefoneren, administratie, computer/TV bedienen), Dysphasie, geen spontane communicatie, kort gegeneraliseerd insult, CAR-TOX score 3-6, CAPD score < 9

'Moderate intervention'

- Conform graad 1 met ook beoordeling neurologische status 's nachts (EMV), bij insult start levetiracetam (opladen 20 mg/kg, dan onderhoud 10 mg/kg, 2x/dag)
- Overweeg monitoring hart- en orgaanfuncties (telemetrie en continue saturatiemeting), overleg IC
- Consult neurologie
- Verricht fundoscopie, MRI brein, (EEG) en LP met openingsdruk + liquor onderzoek indien geen contra indicaties
- Indien ook CRS: Geef tocilizumab (maximaal 3 giften per 24 uur, dosering zie box). Als geen verbetering 24 uur na start tocilizumab: start dexamethason i.v., 4 giften per 24 uur
- Indien geen CRS: start dexamethason i.v., 4 giften/24 uur. Geen tocilizumab geven
- Verbetering: taper dexamethason voorzichtig en stop tocilizumab
- Indien geen verbetering na 24 uur: zie graad 3

GRAAD 3 = slecht wekbaar, ernstige desoriëntatie en encefalopathie: CAR-TOX score 0-2, CAPD score ≥9, ADL beperkt (kan niet zelf naar toilet, uit bed komen, eten/drinken). Geen communicatie met schrift of praten, meerdere insulten, stupor

'Aggressive intervention' = overleg over ICU-behoefte

- Als graad 2
- Verbetering: taper dexamethason voorzichtig en stop tocilizumab
- Indien geen verbetering na 24 uur; zie graad 4

GRAAD 4 = comateus, intubatie noodzakelijk, meerdere, langdurige insulten, cave cerebraal oedeem, CAPD/CAR-TOX score niet mogelijk om te doen

'Levensbedreigend' = opname ICU

- Conform graad 2+3
- Switch dexamethason naar methylprednisolon: 10mg/kg/gift 2 dd iv (max dosis. 500 mg) voor 3 dagen
- Indien onvoldoende respons na 24 uur: overweeg siltuximab of alternatieve immunsuppressiva
- Consult neurochirurg en vgl richtlijnen hersenoedeem behandelen

Bijlage 3: HLH / MAS overview¹

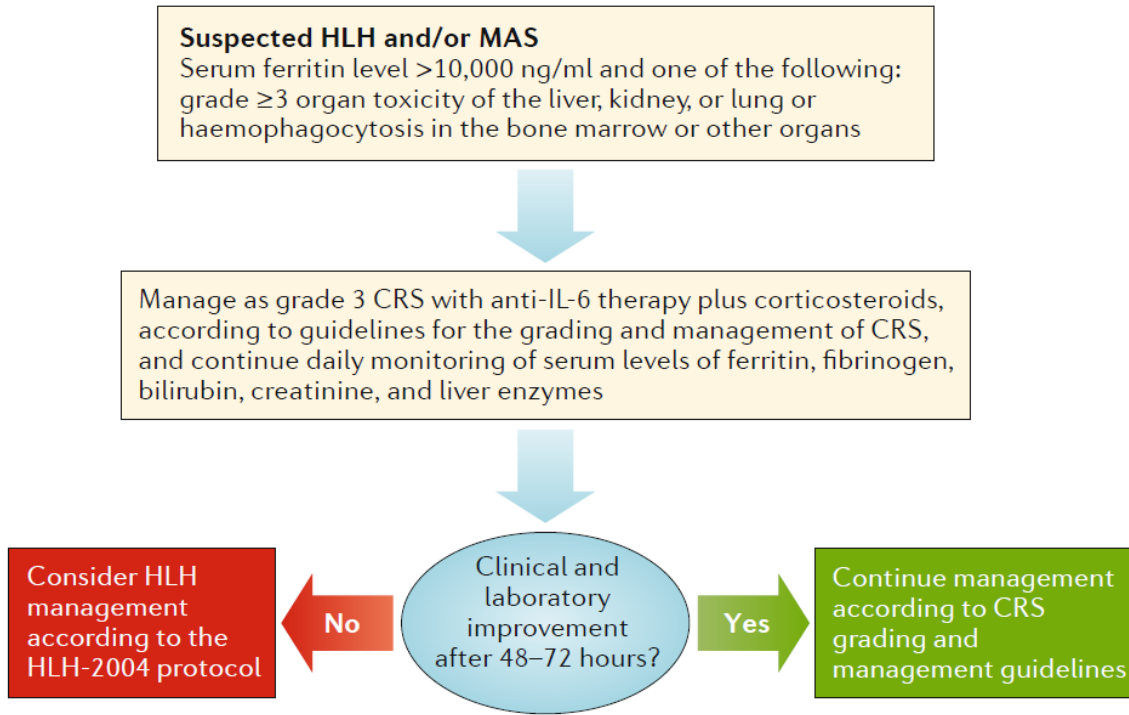


Fig. 1 | **Proposed algorithm for the diagnosis and management of CAR T cell-related haemophagocytic lymphohistiocytosis and/or macrophage-activation syndrome.** Chimeric antigen receptor (CAR) T cell-related haemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) and macrophage-activation syndrome (MAS) are serious, life-threatening complications of CAR T cell therapy and should be suspected when a patient has a serum ferritin level >10,000 ng/ml in association with grade ≥3 organ toxicities (liver, kidney, or lung) per Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 5.0)⁹⁹ and/or evidence of haemophagocytosis in the bone marrow or other organs. Patients should be managed as recommended for grade 3 cytokine-release syndrome (CRS) with close monitoring of inflammatory markers and organ function. If no clinical and laboratory improvement is observed after 48–72 hours, consider HLH management according to the HLH-2004 protocol¹¹³.

Bijlage 4: CAP-D score²

Voor kinderen ≤3 jaar

Tabel 6.3b Cornell Assessment of Pediatric Delirium (CAP-D)

<i>Items</i>	<i>Punten</i>
1 Maakt het kind oogcontact met de verzorger? ^a	
2 Zijn de handelingen van het kind doelgericht? ^a	
3 Is het kind zich bewust van zijn/haar omgeving? ^a	
4 Geeft het kind aan wat zij/hij nodig heeft of wilt? ^b	
5 Is het kind rusteloos? ^a	
6 Is het kind niet te troosten? ^a	
7 Is het kind traag (hypoactief): heel weinig bewegingen en interactie? ^b	
8 Zijn de reacties van het kind spaarzaam en/of vertraagd? ^b	
Score (≥ 9 delier aanwezig)	

^a items van de originele PAED, aangepast van stellingen naar vragen

^b vragen toegevoegd om de vaststelling van hypoactief of gemengde vorm van delier te verbeteren

items 1, 2, 3 en 4 omgekeerd scoren: 4 = nooit, 3 = zelden, 2 = soms, 1 = vaak, 0 = altijd

items 5, 6, 7 en 8 scoren: 0 = nooit, 1 = zelden, 2 = soms, 3 = vaak, 4 = altijd

Bijlage 5: CARTOX-10 neurologische beoordeling

CAR-TOX voor kinderen 3-12 jaar

1. Wat is je naam (≤ 6 voornaam; > 6 voor- en achternaam)? 1
2. Hoe oud ben je? 1
3. Waar woon je? 1
4. Is het dag of nacht? 1
5. Waar ben je nu? 1
6. Hoeveel vingers steek ik op? 1
7. Teken een rondje (< 6) of een zonnetje (> 6) 1
8. Benoemen van 3 voorwerpen 3

CAR-TOX voor kinderen > 12 /volwassenen

1. Welk jaar is het? 1
2. Welke maand is het? 1
3. In welke stad ben je nu? 1
4. In wat voor gebouw ben je nu? 1
5. Wie is de koning van Nederland? 1
6. Benoemen van 3 voorwerpen 3
7. Schrijf een zin op 1
8. Tel terug van 100 naar 0 in stappen van 10 1

Bijlage 6: Definitie hoge dosering vasopressie¹



ZUMA-4 Toxicity Management Tools

Definition of High-dose vasopressors (all doses are required for ≥ 3 hrs):	
Vasopressor	Dose*
Norepinephrine monotherapy	≥ 20 µg/min
Dopamine monotherapy	≥ 10 µg/kg/min
Phenylephrine monotherapy	≥ 200 µg/min
Epinephrine monotherapy	≥ 10 µg/min
If on vasopressin	Vasopressin + norepinephrine equivalent of ≥ 10 µg/min**
If on combination vasopressors (not vasopressin)	Norepinephrine equivalent of ≥ 20 µg/min**

*All doses are required for ≥ 3 hours

**VASST Trial vasopressor equivalent equation: norepinephrine equivalent dose = [norepinephrine (µg/min)] + [dopamine µg/kg/min) + 2] + [epinephrine (µg/min)] + [phenylephrine (µg/min) + 10]

Lee et al. Blood 2014

Afkortingen

ALAT	Alanine aminotransferase
ALL	Acute lymfatische leukemie
APTT	Geactiveerde partiële tromboplastine tijd
ASAT	Aspartaat aminotransferase
CAD	Catheter a demeure
CAP-D	Cornell assessment of pediatric delirium
CAR T	Chimeric antigeen receptor T
CARTOX-10	CAR T cel therapie geassocieerde toxiciteit, 10 punten beoordelingsschaal
CD 19+	Cluster of differentiation 19 positief
CNS	Central nervous system = centraal zenuwstelsel
CPP	Cerebrale perfusie druk
CRES	CAR T cel related encephalopathy syndrome
CRP	C-reactief proteïne
CRS	Cytokine release syndrome
DIS	Diffuus intravasale stolling
FiO ₂	Inspiratoire zuurstof fractie
HLH	Hemofagocytair lymfocytose
ICP	Intracraniale druk
Kreat	Kreatinine
Lab	Laboratorium
LDH	Lactaat dehydrogenase
LP	Liquor punctie
MAP	Mean arterial pressure (gemiddelde bloeddruk)
mmHg	Millimeter kwik
NIBD	Non invasieve bloeddruk
NIRS	Near infrared spectroscopy
NK	Natural killer
PICU	Paediatric intensive care unit = kinderintensive care
PJP	Pneumocystis Jirovecii Peumonie
PT	Protrombine tijd
SBP	Systolische bloeddruk
Sol IL2	Soluble interleukine 2
SpO ₂	Zuurstof saturatie gemeten met de pulse oximeter
ULN	Upper limit of normal (bovengrens van normaal)

Literatuur

1. Mahadeo KM, Khazal SJ, Abdel-Azim H, et al. Management guidelines for paediatric patients receiving chimeric antigen receptor T cell therapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2019;16(1):45-63.
2. Richtlijn pediatrisch delier, NVK