

# KTE-C19-101: ZUMA-1 cohort 3 (DLBCL, PMBCL, TFL)

(NB denk aan: profylaxe tocilizumab op dag 2, zie protocol)

Contactpersoon:	Telefoon:	Mail:
dr. T van Meerten	Sein 42770	t.van.meerten@umcg.nl
Prof dr g Huls	Sein 41644	g.huls@umcg.nl

## Maatregelen bij Cytokine Release Syndroom (CRS)

### Mogelijke CRS symptomen 1 – 14 dagen na CTL019 infusie

- Hypotensie, tachycardie
- Ritmestoornis, hartfalen, ischemie
- Misselijkheid, braken
- Dyspneu/zuurstoftekort
- Rash
- Constitutionele symptomen (koorts, rillingen, hoofdpijn, malaise, moe, gewrichtsklachten).
- Laboratoriumafwijkingen (afwijkende stolling, nier- en leverfalen).

**Neem contact op met contactpersoon of dienstdoende arts.  
Maatregelen volgens algoritme.**

### GEEN EERSTELIJS BEHANDELING MET STEROIDEN!

#### Vorbereiding

- Paracetamol en anti-histaminicum
- Profylaxe voor complicaties van tumor-lysis-syndroom (TLS) indien van toepassing
- PDD kweken

### Infusie CAR T-cellen

#### BEHANDELING CRS O.G.V. ERNST (GRAAD):

Orgaantoxiciteit: gradatie volgens CTCAE 4.03

Voorbeelden:

- Stijging kreatinine t.o.v. baseline: 1.5-2x = graad 1, 2-3x = graad 2, >3x of >353 umol/L = graad 3, dialyse = graad 4.
- Stijging ALAT/ASAT: tot 3x ULN = graad 1, 3-5x ULN = graad 2, 5-20x ULN = graad 3, >20x ULN = graad 4

NB In geval van CRS dagelijks meten CRP, LDH en ferritine (monitoring beloop)

NB HLH (hemofagocytair syndroom) is beschreven. Denk hieraan bij afwijkende leverfunctie tests of cytopenieën

**GRAAD 1** = koorts ( $\geq 38.3$ ), constitutionele symptomen.

*Niet levensbedreigend, alleen symptomatische behandeling nodig*

- Supportive care
- Bijhouden vochtbalans
- Uitsluiten infectie, antibiotica volgens lokaal protocol

**GRAAD 2** = hypotensie (20% daling RR, reagerend op 1L vulling in een uur en zo nodig één extra bolus hierna), hypoxie (reagerend op zuurstof via de neusbri), graad 2 orgaantoxiciteit.

*'Moderate intervention'*

- Conform graad 1
- Nauwkeurige monitoring hart- en orgaanfuncties (telemetrie en continue saturatiemeting, overweeg ICU-opname)
- Indien aanzienlijke co-morbiditeit of oudere leeftijd: overweeg **tocilizumab** (8 mg/kg in 1 uur, maximaal 800 mg, mag herhaald worden a 4-6 uur, maximaal 3 giften per 24 uur). Indien onvoldoende respons: overweeg **methylprednisolon** 1 mg/kg of **dexamethason** 10 mg elke 6 uur.

**GRAAD 3** = hypotensie (niet reagerend op maximaal 2L vulling, behoefte vasopressie), hypoxie (waarvoor > 40% zuurstof), graad 3 orgaantoxiciteit of graad 4 transaminitis.

*'Aggressive intervention' = ICU-behoefte*

- ICU-opname
- Conform graad 2 met co-morbiditeit

**GRAAD 4** = beademing, graad 4 orgaantoxiciteit

Levensbedreigend

- Conform graad 3
- **Methylprednisolon** 1g/dag gedurende 3 dagen (hierna vlot taperen: 250 mg gedurende 2 dagen, 125 mg gedurende 2 dagen, 60 mg gedurende 2 dagen)
- Eventueel **siltuximab** overwegen (na overleg met Kite Medical Monitor)

## ZUMA CRS Management (adapted from Lee et al. in protocols ZUMA 1-4)

Cytokine Release Syndrome Grading assessment	Extensive co-morbidities or older age? No/Yes	Treatment
<b>Grade 1:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Fever (defined as <math>\geq 38.3^{\circ}\text{C}</math>)</li> <li>Constitutional symptoms</li> </ul>	N/A	<ul style="list-style-type: none"> <li>Vigilant supportive care</li> <li>Assess for infection</li> <li>Treat fever and neutropenia if present, monitor fluid balance, antipyretics, analgesics as needed</li> </ul>
<b>Grade 2:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Hypotension: responds to fluids or one low dose vasopressor</li> <li>Hypoxia: responds to <math>&lt;40\% \text{O}_2</math></li> <li>Organ toxicity: grade 2</li> </ul>	No	<ul style="list-style-type: none"> <li>As above for grade 1</li> <li>Monitor organ function closely</li> <li>Monitor with continuous cardiac telemetry and pulse oximetry</li> </ul>
<b>Grade 2:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Hypotension: responds to fluids or one low dose vasopressor</li> <li>Hypoxia: responds to <math>&lt;40\% \text{O}_2</math></li> <li>Organ toxicity: grade 2</li> </ul>	Yes	<ul style="list-style-type: none"> <li>As above for grade 2</li> <li>Consider tocilizumab (8mg/kg IV over 1 hr, not to exceed 800mg) <math>\pm</math> corticosteroids (e.g., methylprednisolone 1mg/kg BID or dexamethasone 10mg q6hrs)<sup>b</sup></li> </ul>
<b>Grade 3:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Hypotension: requires multiple vasopressors or high dose vasopressors<sup>a</sup></li> <li>Hypoxia: requires <math>\geq 40\% \text{O}_2</math></li> <li>Organ toxicity: grade 3 or grade 4 transaminitis</li> </ul>	N/A	
<b>Grade 4</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Mechanical ventilation</li> <li>Organ toxicity: grade 4 excluding transaminitis</li> </ul>	N/A	<ul style="list-style-type: none"> <li>As above for grade 2/3</li> <li>Corticosteroids (e.g., methylprednisolone 1g/day x3, followed by a rapid taper consisting of 250mg BID x2 days, 125mg BID x2 days and then 60mg BID x2 days)<sup>b</sup></li> </ul>

Confidential – Do not distribute

# Neurotoxicity Management (ZUMA-1)

Neurotoxicity Grading assessment (CTCAE 4.03)	Treatment	Evaluation
<b>Grade 1:</b> Examples include: <ul style="list-style-type: none"> <li>Somnolence-mild drowsiness or sleepiness</li> <li>Confusion-mild disorientation</li> <li>Encephalopathy-mild limiting of ADL</li> <li>Dysphasia-not impairing ability to communicate</li> <li>Brief partial seizure; no loss of consciousness</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Vigilant supportive care</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Neurological examination</li> <li>Additional work up as clinically indicated</li> </ul>
<b>Grade 2:</b> Examples include: <ul style="list-style-type: none"> <li>Somnolence-moderate, limiting instrumental ADL</li> <li>Confusion-moderate disorientation, limiting instrumental ADL</li> <li>Encephalopathy-limiting instrumental ADL</li> <li>Dysphasia-moderate impairing ability to communicate spontaneously</li> <li>Brief generalized seizure</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Vigilant supportive care</li> <li>For cohort 3, increase levetiracetam from a dose of 750mg BID to a dose of 1000mg (PO or IV) BID. Taper and discontinue as clinically indicated, once toxicity resolves to <math>\leq</math> grade 1 or returns to baseline.</li> <li>Consider tocilizumab 8mg/kg IV over 1 hour (not to exceed 800mg)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Should include brain MRI and evaluation of CSF in addition to neurological exam</li> <li>Consider EEG as clinically indicated</li> </ul>
<b>Grade 3 :</b> Examples include: <ul style="list-style-type: none"> <li>Somnolence-obtundation or stupor</li> <li>Confusion-severe disorientation, limiting self-care ADL</li> <li>Encephalopathy-limiting self-care ADL</li> <li>Dysphasia-severe receptive or expressive characteristics, impairing ability to read, write or communicate intelligibly</li> <li>Multiple seizures despite medical intervention</li> <li>Weakness limiting self-care ADL; disabling</li> <li>Complete bowel/bladder incontinence</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>As per above for grade 2</li> <li>Repeat tocilizumab, 8mg/kg IV over 1 hour (not to exceed 800mg), q4-6hrs if symptoms have not stabilized or improved within 12-24hrs</li> <li>Consider corticosteroids (e.g., dexamethasone 10 mg IV q6hrs, methylprednisolone 1mg/kg BID) for worsening symptoms despite tocilizumab</li> <li>For cohort 3, consider (IT) cytosine arabinoside (Ara-C) 100mg with IT corticosteroids ( e. g., dexamethasone 4mg or hydrocortisone 100mg or equivalent)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>As above for grade 2</li> <li>Monitor with continuous cardiac telemetry and pulse oximetry</li> </ul>
<b>Grade 4:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Life-threatening consequences</li> <li>Urgent Intervention Indicated</li> <li>Mechanical Ventilation</li> <li>Life-threatening; prolonged repetitive seizures</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>As per above for grade 2/3</li> <li>Corticosteroids (e.g., methylprednisolone 1g/day x3, followed by a rapid taper consisting of 250mg BID x2 days, 125mg BID x2 days and then 60mg BID x2 days)</li> </ul>	

Confidential – Do not distribute

# Febrile Neutropenia and Blood Products

- **Fever and Neutropenia:**

- Evaluation for source of infection should be performed per institutional guidelines
- Fevers should be treated with acetaminophen and comfort measures
- NSAIDs and corticosteroids should be avoided
- Subjects who are neutropenic and febrile should receive broad-spectrum antibiotics
- Maintenance IV fluids (normal saline) for subjects with high fevers especially if oral intake is poor or if the subject has tachycardia
- Filgrastim should be used according to published guidelines (e.g. Infectious Disease Society of America)

- **Blood Product Support:**

- All blood products should be irradiated
- Subject should receive platelets and packed red blood cells as needed to keep hemoglobin >8.0 gm/dl and platelets >20,000/mm<sup>3</sup>
- Leukocyte filters should be utilized for all transfusions to decrease sensitization to transfused WBC's and decrease the risk of CMV infection

# CAR T cel toxiciteit

Stap 1

## CRS

- Koorts
- Hypotensie
- Hypoxie
- Orgaantoxiciteit
  - cardiaal
  - respiratoir
  - gastro-intestinaal
  - hepatisch
  - renaal
  - huid
  - stolling

## CRES

- CARTOX-10
  - oriëntatie/alert
  - object namen
  - schrijven
  - tellen
- Epileptische insult
  - convulsie
  - non-convulsie
- Verhoogde ICD
  - LP openingsdruk
  - papiloedeem
  - cerebraal oedeem
- spierzwakte

## HLH/MAS

- Ferritine
- Lever toxiciteit
- Nierfunctieverlies
- Longtoxiciteit
- Hemofagocytose

Stap 2

Gradeer CRS

Gradeer CRES

Gradeer orgaan  
toxiciteit/functie

Stap 3

Behandel CRS  
volgens gradering

Behandel CRES  
volgens gradering

Behandel HLH/MAS  
volgens algortime

Stap 1

**CRS**

- Koorts
- Hypotensie
- Hypoxie
- Orgaantoxiciteit
  - cardiaal
  - respiratoir
  - gastro-intestinaal
  - hepatisch
  - renaal
  - huid
  - stolling

Stap 2

Gradeer CRS

Stap 3

Behandel CRS volgens gradering

Symptomen CRS

	graad 1	graad 2	graad 3	graad 4
<i>Vitale parameters</i>				
• koorts (>38.5)	Ja	NA	NA	NA
• Systolische bloeddruk < 90mmHg	Nee	reageert nog opvulling	noodzaak voor vaspressie	levensbedreigend
• hypoxie (90%)	Nee	FiO2 <40%	FiO2 <40%	beademing
<i>Orgaantoxiciteit (Orgaantoxiciteit: gradatie volgens CTCAE 4.03)</i>				
	graad 1	graad 2	graad 3 / 4	graad 4
• Cardiaal			transaminitis	transaminitis
• respiratoir				
• gastro-intestinaal				
• hepatisch				
• renaal				
• huid				
• stolling				

Behandeling en diagnostiek CRS

Graad	graad 1	graad 2	graad 3	graad 4
<i>Behandeling</i>	supportive care breedspectrum antibiotica	supportive care tocilizumab (8mg/kg) (max 3 giften / 24uur) onvoldoende respons overweeg MP 1mg/kg/dag of dexamethason 4dd10mg	IC opname conform graad 2	IC opname conform graad 3 MP 1mg/kg/dag overweeg siltuximab
<i>Dagelijks</i>	vochtbalans MMB diagnostiek gewicht 2dd lab 2dd (BB SMAC, ferritine)	telemetrie overweeg IC overname	IC opname	IC opname

Stap 1

**CRES**

- CARTOX-10
  - oriëntatie/alert
  - object namen
  - schrijven
  - tellen
- Epileptische insult
  - convulsie
  - non-convulsie
- Verhoogde ICD
  - LP openingsdruk
  - papiloedeem
  - cerebraal oedeem
- spierzwakte

Stap 2

Gradeer CRES

Stap 3

Behandel CRES volgens gradering

**CARTOX10**

- Oriëntatie in jaar
- Oriëntatie in maand
- Oriëntatie in stad
- Oriëntatie in ziekenhuis
- Minister president van NL
- Benoem 3 objecten
- Schrijf een standaard zin
- Tel terug van 100 in tientallen

**Score**



Score van 10 is normale cognitieve functie

Symptomen	graad 1	graad 2	graad 3	graad 4
• CARTOX10	7-9 (mild)	3-6 (moderate)	0-2 (ernstig)	kan geen assessment doen
• Verhoogde intracraniale druk	NA	NA	papiloedeem 1-2 LP opening druk < 20mmHg	papiloedeem 3-5 LP opening druk > 20mmHg
• spierzwakte	NA	NA	partiele insulten, non-convulsieve insulten op EEG met respons op benzo	gegeneraliseerde insulten niet-convulsieve status epilepticus convulsies, spierzwakte

**Graad 1**

**diagnostiek**

- Mede behandeling neuroloog
- Fundoscopie (papiloedeem)
- MRI brein met contrast
- LP met meten openingsdruk
- EEG dagelijks

**therapie**

- Intensive supportive care, iv hydratatie
- Geen orale voedseltoediening (aspiratie preventie), iv medicatie
- Lage dosis benzodiazepinen (bv lorazepam 0.5mg) of haldol 0,5mg iv a 6 uur)
- Levetiracetam 750 a 12 uur iv
- Overweeg anti-IL6 theapie (tocilizumab 8mg/kg)

**Graad 2**

**diagnostiek**

- zoals bij graad 1
- Overweeg ICU icc

**therapie**

- Intensive supportive care, iv hydratatie, zoals bij graad 1
- anti-IL6 theapie (tocilizumab 8mg/kg)
- Dexamethason 10mg iv elke 6 uur of MP 1 mg/kg iv elke 12 uur, bij tocilizumab refractair

**Graad 3**

**diagnostiek**

- zoals bij graad 1
- ICU overplaatsing,
- Dagelijks beeldvorming (hersens oedeem)
- herhaal fundoscopie

**therapie**

- Intensive supportive care, iv hydratatie, zoals bij graad 1
- anti-IL6 theapie (tocilizumab 8mg/kg)
- Dexamethason 10mg iv elke 6 uur of MP 1 mg/kg iv elke 12 uur, daarna taperen bij verbetering
- Bij papiloedeem graad 1,2 of bij LP openingsdruk van > 20mmHg behandel volgens algoritme van ICP

**Graad 4**

**diagnostiek**

- zoals bij graad 1
- ICU overplaatsing,
- Dagelijks beeldvorming (hersens oedeem)
- herhaal fundoscopie

**therapie**

- Intensive supportive care, iv hydratatie, zoals bij graad 1
- anti-IL6 theapie (tocilizumab 8mg/kg)
- Dexamethason 10mg iv elke 6 uur of MP 1 mg/kg iv elke 12 uur, daarna taperen bij verbetering
- Bij papiloedeem graad 1,2 of bij LP openingsdruk van > 20mmHg behandel volgens algoritme van ICP

**Niet-convulsieve status epilepticus**

**Diagnostiek**

- luchtweg vrij, circulatie en glucose check
- bij persistente convulsie overplaatsing IC
- eeg

**therapie**

- Lorazepam 0,5mg iv a 5 min tot 2mg
- Leveritacetam 500mg iv bolus
- Maintenance: Levetiracetam 1gr iv a 12uur fenobarbital 30mg iv a 12uur

**Behandeling van intracraniale druk**

**Papil oedeem stage 1,2**  
LP openingsdruk <20mmHg  
Geen hersenoedeem

- acetazolamide 1000mg iv, gevolgd door 250-1000mg iv a 12 uur (obv nierfunctie en zuurbase evenwicht)

**Convulsieve status epilepticus**

**Diagnostiek**

- luchtweg vrij, circulatie en glucose check
- overplaatsing IC
- continue eeg

**therapie**

- Lorazepam 2mg iv, evt nog 2mg iv
- Leveritacetam 500mg iv bolus
- fenobarbital 15 mg / kg
- Maintenance na resolutie
  - Levetiracetam 1gr iv a 12uur
  - fenobarbital 1-3mg/kg iv a 12uur

**Papil oedeem stage 3, 4 en 5**  
LP openingsdruk >20mmHg  
hersenoedeem

- MP iv 1g/dag
- hoofd omhoog 30 graden
- hyperventilatie met als target PaCO2 van 28-30mmHg, niet langer dan 24 uur
- hyperosmolaire therapie
  - mannitol (0,5-1g/kg tot serum osmol van 320 mOsm/kg of osmol gap van >40)
  - hypertoon zout (3% 250ml, onderhoud van 50 ml/hr, met max. Na van 155)
- in geval van Ommaya reservoir: drain liquor tot hersendruk < 20mmHg
- overweeg neurochirurgische decompressie
- metabool lab elke 6 uur

Stap 1

## HLH/MAS

- Ferritine
- Lever toxiciteit
- Nierfunctieverlies
- Longtoxiciteit
- Hemofagocytose



Stap 2

Gradeer orgaan  
toxiciteit/functie



Stap 3

Behandel HLH/MAS  
volgens algortime

## CAR T cell gerelateerd HLH/MAS

### diagnostiek

Ferritine > 10,000 tijdens CRS  
Stijging bilirubine, ASAT en ALAT  
Oligurie en verminderde urine productie  
Pulmonaal oedeem  
Aanwezigheid van haemofagocytose in  
beenmerg

### therapie

Zie CRS graad 3 (met tocilizumab en  
corticosteroiden)