

Behandling med bispecifika antikroppar

Syfte

Att beskriva omhändertagande av patienter som behandlas med bispecifika antikroppar inklusive premedicinering och hantering av biverkningar.

Bakgrund

Bispecifika antikroppar kan ge upphov till CRS (cytokine release syndrome), cytokinfrisättningsyndrom. Cytokiner är ämnen som påverkar immunsystemet och kan ge upphov till reaktionen i immunsystemet. Den viktigaste cytokinen vid CRS är IL6.

Bispecifika antikroppar kan i sällsynta fall också ge upphov till immunologiska reaktioner, så kallad ICANS, (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome).

CRS

Vanliga symtom vid CRS är feber, hypoxi och hypotoni, men symtom från alla organsystem kan förekomma. Således kan följande symtom vara exempel på CRS: ledvärk, illamående, kräkning, takypné, takykardi, huvudvärk, konfusion, skakningar, förvirring, dyspné, lungödem och kapillärt läckage. Svåra symtom av CRS är ovanliga, men kan förekomma. I sällsynta fall kan man se livshotande komplikationer med hjärtsvikt, ARDS, njursvikt, leversvikt, och DIC.

ICANS

Symtombilden vid ICANS kan vara varierande, med exempelvis talsvårigheter, svårigheter att skriva, kramper, medvetandesänkning, konfusion, desorientering, samt koordinations- och balanssvårigheter.

Premedicinering

Premedicinering ges vanligen under den första cykeln, och vid efterföljande dos om CRS har förelegat. För val av premedicinering: se FASS/Nationella regimbiblioteket alt Cytobase.

Monitorering

- Provtagning inför behandling: se Nationella regimbiblioteket.
- Starta ej behandlingen om patienten har en pågående infektion.
- Minst 2 doser Tocilizumab ska finnas på avdelningen
- Patienten ska vara väl hydrerad. Minst 2–3 liter vätska iv/po behandlingsdygnet.
- Om patienten står på blodtrycksmedicinering: överväg att pausa den om blodtrycket ligger i underkant.
- Patienten övervakas ett dygn på vårdavdelningen första gången patienten erhåller fulldos. Övervakning på avdelning kan även övervägas tidigare, och rekommenderas i följande kurer om CRS förelegat i föregående dos.
- NEWS-kontroll enligt riktlinjer i Nationella regimbiblioteket.
- Gradering av ICANS x 3 på avdelningen

Om patienten utvecklar CRS måste denna ha klingat av för att nästa dos ska ges enligt upptrappningsschemat på planerad dag. Har CRS ej klingat av förskjuts behandlingen tills patienten är symtomfri. Vid eventuell paus: se FASS/läkemedlets hanteringsguide för dosering kommande kur.

Efter hemgång ska patienten instrueras att höra av sig vid feber eller försämrat allmäntillstånd. Om lättare feber och i övrigt välmående kan patienten ta en extrados dexametason 8 mg. Vid ihållande feber eller allmänpåverkan ska patienten återkomma till avdelning/sjukhuset för provtagning: CRP och tumörlysprover.

Hantering av CRS och ICANS

Vid CRS eller ICANS följ lokal rutin (till exempel kontakta avdelningsansvarig överläkare alternativt primärjour/bakjour om jourtid).

Vid CRS görs först en gradering av symtomen enligt tabell 1, och därefter beslutas om behandling enligt tabell 2, utifrån graden av CRS.



CRS

Tabell 1. Gradering av 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 vasopressorer
Hypoxi	Ingen	Kräver låg-flöde O2 till exempel nasal gramma	Kräver högflödesmask	Kräver CPAP eller intubation

Förutom feber, hypotension och hypoxi kan CRS orsaka toxicitet från i stort sett alla organsystem, med till exempel hjärtpåverkan, njurpåverkan och transaminasstegring. HLH-liknande tillstånd kan förekomma.

Tabell 2. Behandling av CRS

CRS-grad	Handläggning	Utredning
Grad 1	<p>Paracetamol 1000 mg per os x 4 mot feber</p> <p>Dexametason 8–10 mg per os. Upprepa om feber kvar efter 3 tim.</p> <p>Överväg tocilizumab 8 mg/kg intravenöst om hög ålder, hög tumörbörda eller feber som inte svarar på antipyretika</p> <p>Intravenöst Ringer-Acetat 1000 ml per dag</p> <p>*vid CRS under behandling med mozunetuzumab – se FASS*</p>	<p>Utred ev infektion – blododling, urinodling, slätröntgen thorax</p> <p>Om neutropeni: Empirisk bredspektrum antibiotikabehandling</p> <p>Symtomatisk behandling av eventuell organspecifika symtom</p>
Grad 2	<p>Infusion Ringer-Acetat 1000 ml som snabb infusion.</p> <p>Tocilizumab 8 mg/kg* intravenöst om hypotension kvarstår efter Ringer-Acetat. Kan upprepas efter 6–8 timmar vid behov.</p> <p>Dexametason 10 mg x 1 intravenöst.</p> <p>Om hypotension kvarstår efter två vätskeinfusioner och tocilizumab, kontakta MIG-team för överflyttning till IVA för inotropiskt stöd.</p> <p>Syrgas vid hypoxi</p> <p>Om återfall CRS grad 2, 24 timmar post tocilizumab eller utebliven effekt - Återupprepa ovanstående.</p> <p>Anakinra 100 mg x 4 (x2 enligt artikel i Blood) subkutant i 3 dagar</p> <p>Dexametason 10 mg x 4 intravenöst.</p>	<p>Utredning/symtomatisk behandling som vid grad 1</p> <p>Överväg ekokardiografi</p>



Grad 3	Kontakta MIG-team för överflyttning till IVA för inotropt stöd (vasopressor). Behandla som grad 2	Utredning som ovan Ekokardiografi
Grad 4	Överför patient till IVA för intubation och övervakning Behandla som grad 2 Metylprednisolon 1 g/dygn intravenöst	Utredning som ovan

*Maxdos av tocilizumab: 800 mg per dos.

Vid behov kontakta onkologjour UAS 018–6110000

ICANS

Räkna ut hur många poäng patienten får på ICE-skalan (immun effektör cell-associated encefalopati), innan beslut tas om behandling.

Immun effektör cell-associerad encefalopati (ICE) poäng räknas på följande sätt:

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

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

Tabell 3. Gradering av ICANS

Symtom	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
ICE poäng	7–9 mild	3–6 moderat	0–2 svår	0 Patienten oväckbar och oförmögen att genomföra ICE-gradering
Medvetandesänkning	Vaknar spontant	Vaknar av röst	Vaknar av taktil stimulering	Oväckbar
Motoriska symtom	Nej	Nej	Nej	Uttalade motoriska bortfall som tex hemipares
Förhöjt ICP/hjärnödem	Nej	Nej	Fokalt ödem på MR	Diffust hjärnödem på MR
Kramper eller kraftnedsättning	Nej	Nej	Fokalt anfall, eller ickekonvulsivt anfall, eller ickekonvulsivt anfall enligt EEG, med svar på benzodiazepin	Generaliserat anfall, eller konvulsivt eller ickekonvulsivt status epilepticus, eller nyttillkommen pares



Tabell 4. Behandling av ICANS

ICANS-grad	Hantering	Utredning
Grad 1	<p>Dexametason 10 mg x 1 intravenöst.</p> <p>Haloperidol: 0,5 mg intravenöst var 6:e timme vid agitation.</p> <p>Fasta.</p> <p>Konvertera läkemedel till intravenöst om sväljning är påverkad och undvik sederande läkemedel.</p> <p>Om EEG ej visar epileptiform aktivitet ges Levetiracetam 750 mgx2 profylaktiskt.</p> <p>Behandla med tocilizumab enbart om ICANS är associerad med CRS</p>	<p>CT hjärna</p> <p>Om misstänkt epilepsi, utför EEG och överväg dagligt EEG till ICANS upphör.</p>
Grad 2	<p>Behandla som för grad 1 ICANS.</p> <p>Dexametason 10 mg x 2–4 intravenöst eller Metylprednisolon 1 mg/kg x 1–2 intravenöst.</p> <p>Anakinra 100–200 mg x 3 subkutant.</p> <p>Levetiracetam 750 mg x 2.</p> <p>Överväg övervakning på neurointensivavdelning (Alternativt IVA först)</p>	<p>MR hjärna med och utan iv kontrast</p> <p>MR helrygg om patienten har fokala perifera bortfallssymtom.</p> <p>EEG</p>
Grad 3	<p>Behandla med steroider, Anakinra och Levetiracetam som för grad 2 ICANS.</p> <p>Vård på neurointensivavdelning</p> <p>Ev hjärnödem behandlas enl lokala riktlinjer</p>	<p>Upprepa MR eller CT hjärna med 2–3 dagars intervall.</p>
Grad 4	<p>Behandla med Anakinra och Levetiracetam som för grad 2 ICANS</p> <p>Högdos steroider till förbättring motsvarande grad 1, exempelvis Metylprednisolon intravenöst 1 g/dag i 3 dagar, 250 mg x2 i 2 dagar, 125 mg x 2 i 2 dagar, sedan 60 mg x 2 i 2 dagar.</p> <p>Vård på neurointensivavdelning.</p> <p>Status epileptikus och hjärnödem behandlas enligt lokala riktlinjer</p>	<p>Utredning enligt ovan</p>

Vid behov kontakta onkologjour UAS 018–6110000



Infektionsproblematik under behandlingen:

Infektionsproblematik är vanligt under behandling med bispecifika antikroppar.

- Alla ska ha profylax mot pneumocystis och VZV/HSV tom 1 år efter avslutad behandling
- Följ IgG var 3:e månad. Om IgG <4 och behandling med bispecifika antikroppar ska fortsätta: Ge IVIG. Om allvarlig infektion och låga Ig-nivåer: ge IVIG
- Kontrollera CMV och luftvägsvirus vid klinisk misstanke. Ofta problem med CMV, parvovirus, Covid19, influensa/parainfluensa mm.
- Behandla med Tamiflu/paxlovid vb.

Neutropeni:

Gradering	1	2	3	4
ANC	≤1500/μl	≤1000/ μl	≤ 500/μl	≤ 100/μl

Behandling enligt grad:

Grad 1: Följ varje månad

Grad 2: Följ var 14e dag

Grad 3: Följ varje vecka. Ge G-CSF

Grad 4: Följ 2–3 ggr/vecka. Ge G-CSF

Utarbetad av:

Karin Hallén, Överläkare, Onkologikliniken, Centralsjukhuset Karlstad