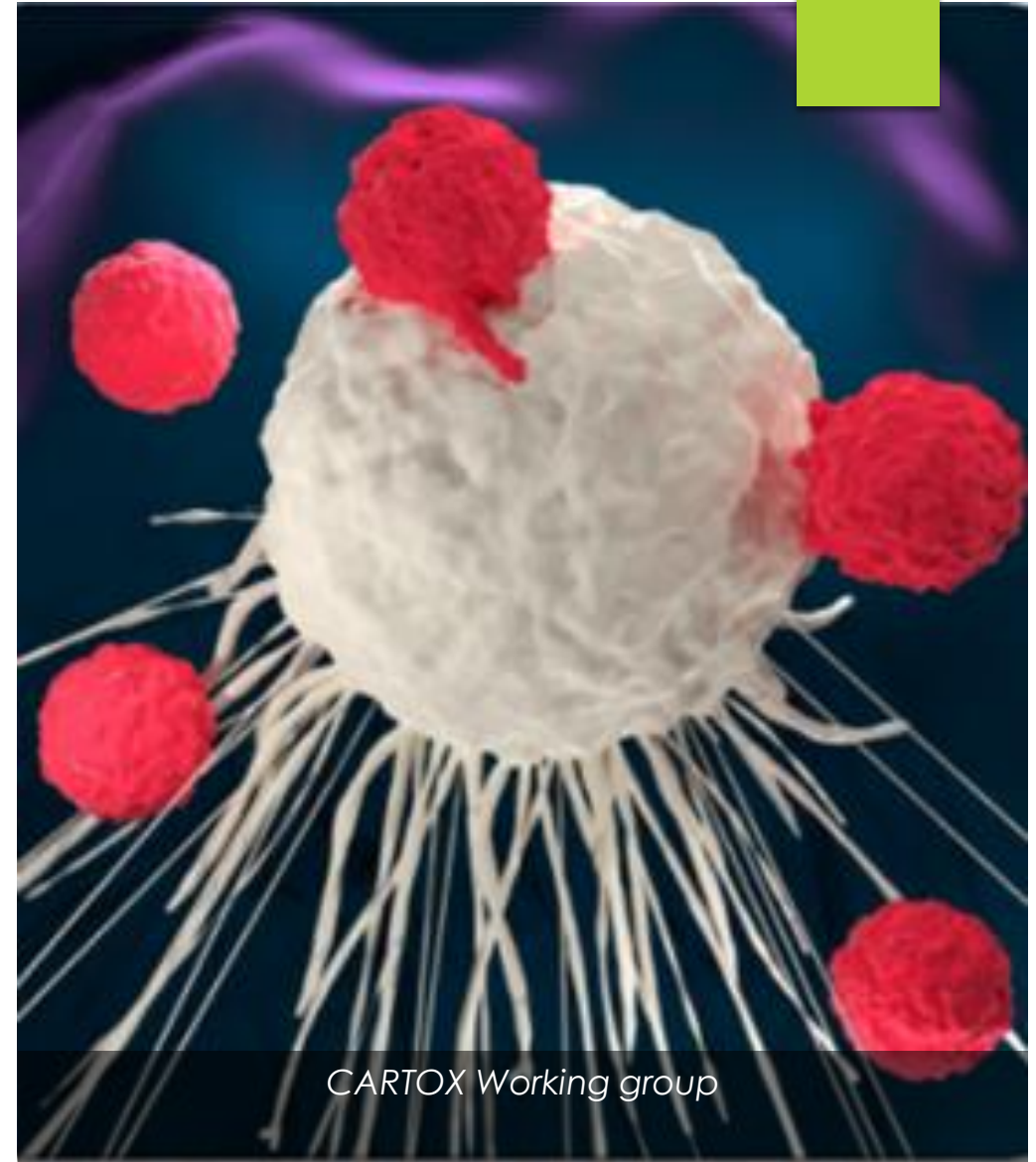


CAR-T

Gestione delle complicanze

1. CRS (Cytokine Release Syndrome)
2. ICANS (Immune effector Cell-associated Neurotoxicity Syndrome)
3. HLH/MAS (Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Macrophage Activation Syndrome)

Brescia, 23 febbraio 2021 – 9 marzo 2021
Tatiana Zollner, Eugenia Accorsi Buttini,
Mirko Farina, Giulia Soverini, Enrico Morello



CARTOX Working group

CRS



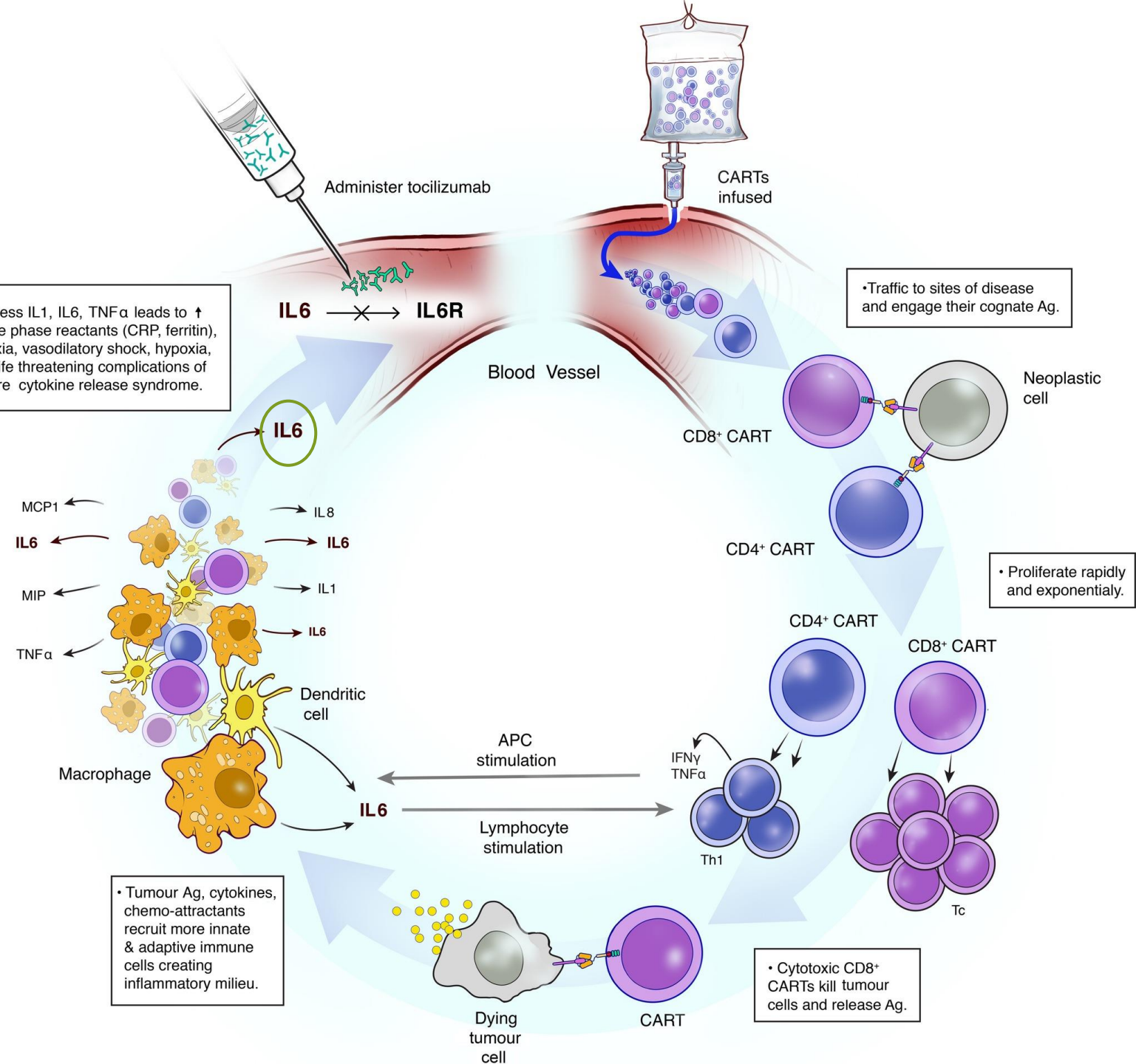
Toxicity Grading

Toxicity Management

Antimicrobial Prophylaxis

About Us

• Excess IL1, IL6, TNF α leads to \uparrow acute phase reactants (CRP, ferritin), pyrexia, vasodilatory shock, hypoxia, and life threatening complications of severe cytokine release syndrome.



• Tumour Ag, cytokines, chemo-attractants recruit more innate & adaptive immune cells creating inflammatory milieu.

• Cytotoxic CD8+ CAR Ts kill tumour cells and release Ag.

• Proliferate rapidly and exponentially.

• Traffic to sites of disease and engage their cognate Ag.

1) CRS

GRADO 1
Solo FEBBRE (T>38°C)

FEBBRE

Emocolture, lattati, IL-6, urocoltura, PCR,
PCT, Rx torace (esclusione infezioni)

ATB ad ampio spettro e G-CSF
(BATMO)
(se neutropenico)

I LINEA

FLUIDI EV

PARACETAMOLO (per os per rischio ipotensione)

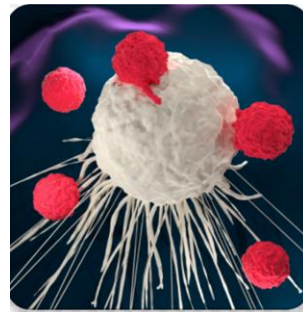
Se resistente → IBUPROFENE (cautela se piastrinopenia)

II LINEA

Se febbre persistente (>3 die) e in assenza di diagnosi alternative → **TOCILIZUMAB**
dose raccomandata: 8 mg/kg ev, ripetibile fino a 3 volte in 24h (massimo 4 dosi totali)
dose massima: 800 mg per dose

III LINEA

Se non risponde a 1-2 dosi di Tocilizumab, considera → **SILTUXIMAB**
dose raccomandata: 11 mg/kg ev 1 dose singola, ripetibile dopo almeno 3 settimane

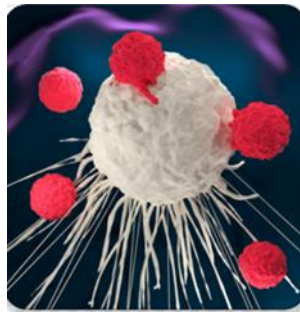


1) CRS

GRADO 2

FEBBRE ($T > 38^{\circ}\text{C}$) e
IIPOTENSIONE (che non richiede vasopressori) e/o
IIPOSSIA (richiedente flussi $\text{O}_2 \leq 6\text{l/min}$ in cannule nasali)

CALL 5326!
(1. Rianimazione)



FEBBRE → vedi GRADO 1

IIPOTENSIONE

I LINEA

FLUIDI ev in bolo **500-1000 ml di SF** (da ripetere eventualmente) per **PAS > 90 mmHg**

II LINEA
TOCILIZUMAB

III LINEA

Ripeti TOCILIZUMAB (max 4 dosi tot) o SILTUXIMAB

Considera **DESAMETASONE 10-20 mg ev** (eventualmente ripetibile ogni 6h) nei casi seguenti:

- **Rapido deterioramento**
- Alto **rischio di progressione a CRS di grado 3-4**
- **Iipotensione persistente** nonostante Tocilizumab
- **Segni di ipoperfusione** (output urine $< 0.5\text{ ml/kg/h}$, lattati $\geq 4\text{ mmol/l}$, lattati in aumento e/o inefficace clearance dei lattati ($< 10\%$) nonostante adeguato riempimento volêmico)

IIPOSSIA

I LINEA

TOCILIZUMAB

III LINEA

Ripeti TOCILIZUMAB (max 4 dosi tot) o SILTUXIMAB

1) CRS

GRADO 3

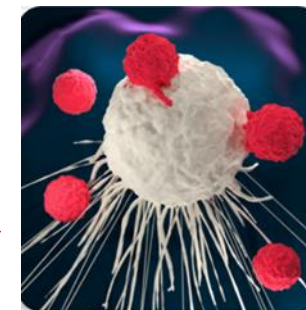
FEBBRE ($T > 38^{\circ}\text{C}$) e
IPOPENSIONE (che *richiede un vasopressore*) e/o
IPOSSIA (richiedente flussi $\text{O}_2 > 6\text{l/min}$, maschera semplice/MV)

FEBBRE → vedi GRADO 1

IPOPENSIONE e/o IPOSSIA

- ▶ **Ecocardiogramma** (se ipotensione) per valutare FE
- ▶ **TOCILIZUMAB** (ripetibile max 4 dosi tot o cambio a **SILTUXIMAB**)
- ▶ **DESAMETASONE 10mg** ev come dose singola o ripetibile ogni 6 h
→ se refrattario aumentare a **20 mg/kg**

TRASFERIMENTO IN RIANIMAZIONE



1^ Rianimazione Spedali Civili Brescia
Noradrenalina (Galenico)

Range Infusione: 0,02 - 0,20 $\mu\text{kg/min}$.

Diluzione: 10 mg (5 fl.) in 50 ml. Gluc. 5% Concentrazione 200 $\mu\text{l/ml}$

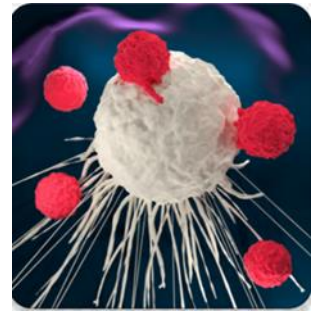
$\mu\text{kg/min}$										
Kg	0,02	0,04	0,06	0,08	0,10	0,12	0,15	0,20	0,30	
40	0,2	0,5	0,7	1,0	1,2	1,4	1,8	2,4	3,6	
42	0,3	0,5	0,8	1,0	1,3	1,5	1,9	2,5	3,8	
45	0,3	0,5	0,8	1,1	1,4	1,6	2,0	2,7	4,1	
47	0,3	0,6	0,8	1,1	1,4	1,7	2,1	2,8	4,2	
50	0,3	0,6	0,9	1,2	1,5	1,8	2,3	3,0	4,5	
52	0,3	0,6	0,9	1,2	1,6	1,9	2,3	3,1	4,7	
55	0,3	0,7	1,0	1,3	1,7	2,0	2,5	3,3	5,0	
57	0,3	0,7	1,0	1,4	1,7	2,1	2,6	3,4	5,1	
60	0,4	0,7	1,1	1,4	1,8	2,2	2,7	3,6	5,4	
62	0,4	0,7	1,1	1,5	1,9	2,2	2,8	3,7	5,6	
65	0,4	0,8	1,2	1,6	2,0	2,3	2,9	3,8	5,9	
67	0,4	0,8	1,2	1,6	2,0	2,4	3,0	4,0	6,0	
70	0,4	0,8	1,3	1,7	2,1	2,5	3,2	4,2	6,3	
72	0,4	0,9	1,3	1,7	2,2	2,6	3,2	4,3	6,5	
75	0,5	0,9	1,4	1,8	2,3	2,7	3,4	4,5	6,8	
77	0,5	0,9	1,4	1,8	2,3	2,8	3,5	4,6	6,9	
80	0,5	1,0	1,4	1,9	2,4	2,9	3,6	4,8	7,2	
82	0,5	1,0	1,5	2,0	2,5	3,0	3,7	4,9	7,4	
85	0,5	1,0	1,5	2,0	2,6	3,1	3,8	5,1	7,7	
87	0,5	1,0	1,6	2,1	2,6	3,1	3,9	5,2	7,8	
90	0,5	1,1	1,6	2,2	2,7	3,2	4,1	5,4	8,1	
92	0,6	1,1	1,7	2,2	2,8	3,3	4,1	5,5	8,3	
95	0,6	1,1	1,7	2,3	2,9	3,4	4,3	5,7	8,6	
97	0,6	1,2	1,7	2,3	2,9	3,5	4,4	5,8	8,7	
100	0,6	1,2	1,8	2,4	3,0	3,6	4,5	6,0	9,0	
105	0,6	1,3	1,9	2,5	3,2	3,8	4,7	6,3	9,5	
110	0,7	1,3	2,0	2,6	3,3	4,0	5,0	6,6	9,9	
115	0,7	1,4	2,1	2,8	3,5	4,1	5,2	6,9	10,4	
120	0,7	1,4	2,2	2,9	3,6	4,3	5,4	7,2	10,8	

1) CRS

GRADO 4

FEBBRE ($T > 38^{\circ}\text{C}$) e
IPOENSIONE (che *richiede multipli vasopressori*) e/o
IPOSSIA (richiedente *pressione positiva/intubazione*)

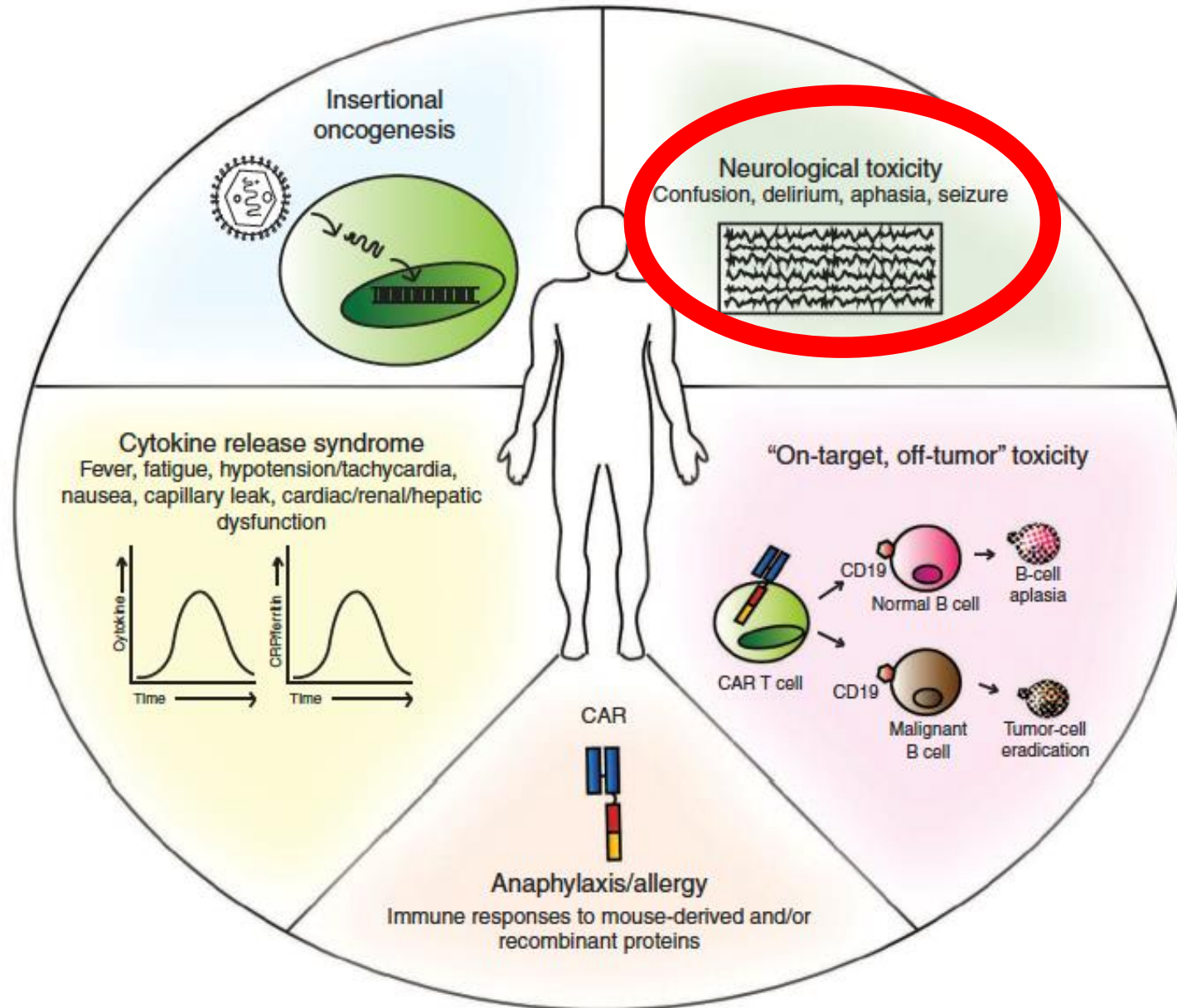
TRASFERIMENTO IN CR



FEBBRE → vedi GRADO 1

IPOENSIONE e/o IPOSSIA

- ▶ **Ecocardiogramma** (se non recente)
- ▶ **TOCILIZUMAB** (ripetibile max 4 dosi tot o **SILTUXIMAB**)
- ▶ **METILPREDNISOLONE** alte dosi (500 mg BID per 3 die poi 250mg BID per 2 die, 125mg BID per 2 die, 60mg BID fino a miglioramento a grado 1, poi tapering in 2 settimane; se risposta in meno di 1 settimana, stop senza tapering)



Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome (ICANS)

- **Encefalopatia** su base tossica, con i seguenti sintomi:
 - **AFASIA** espressiva
 - Deterioramento della **scrittura**
 - Moderata **cefalea**
 - Sonnolenza
 - Tremori
 - **Confusione e delirium**
 - **Crisi epilettiche**
 - **Edema cerebrale**
 - **Incontinenza**
- **Esami strumentali:**
 - **EEG:** rallentamento diffuso o convulsioni
 - **Liquor** positivo per CARTs
 - **RM:** edema in casi più gravi

Day 4, MMSE 29/30

I love Shawnee, KS.

Day 5, MMSE 27/30

Shawnee, KS

CAR-T Neurotossicità

Tisagenlecleucel (Kymriah)

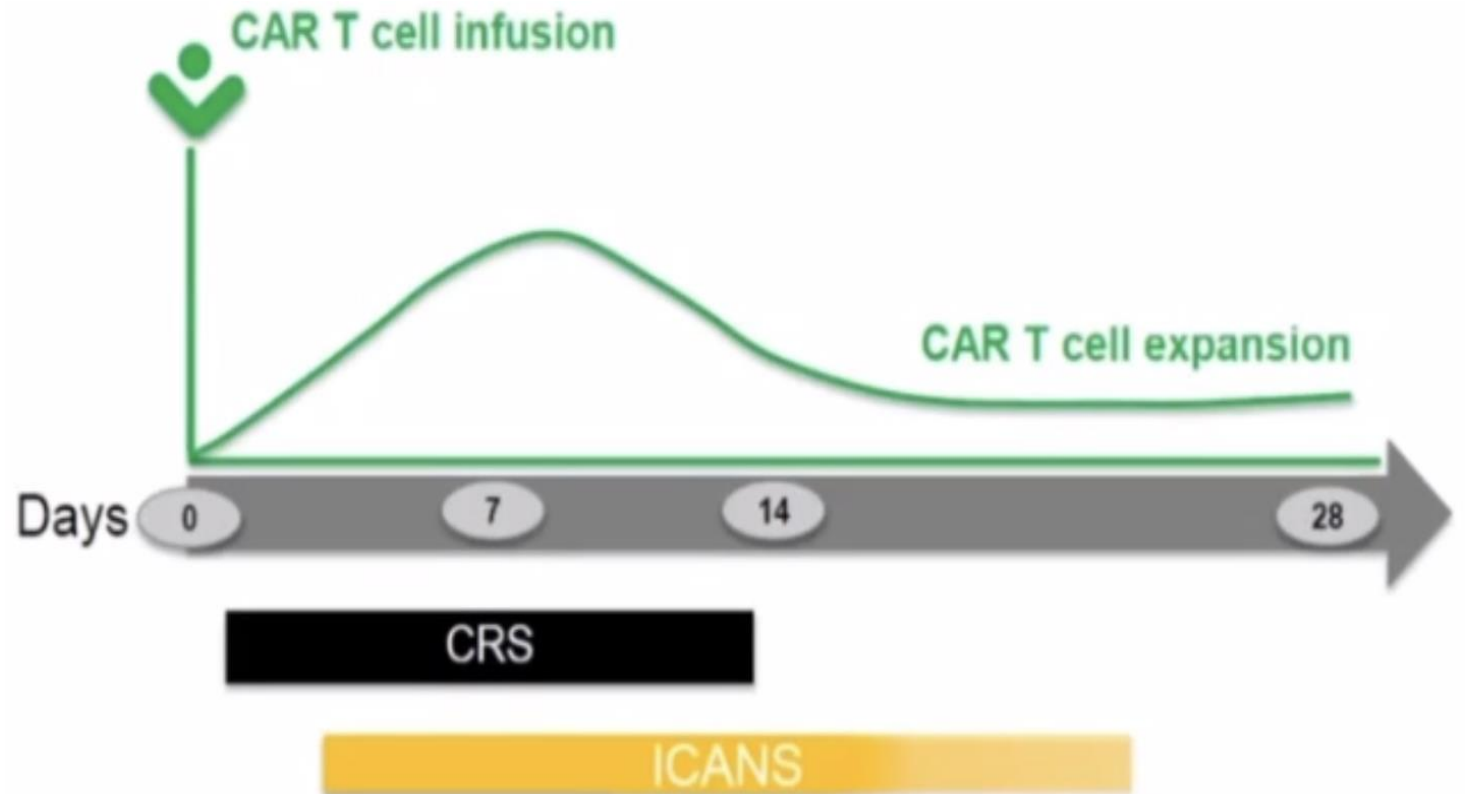
- **Encefalopatia:** disordini cognitivi, stato confusionario, riduzione dello stato di coscienza e/o dell'attenzione, letargia, sonnolenza e automatismi
- **Delirium:** agitazione, irrequietezza, allucinazioni, irritabilità
- **Mal di testa**
- **Ansia**
- **Disturbi del sonno**

Axicabagene ciloleucel (Yescarta)

- **Encefalopatia:** disordini cognitivi, stato confusionario, riduzione dello stato di coscienza e/o dell'attenzione, letargia, sonnolenza, leucoencefalopatia, alterazioni della memoria, paranoia, stupor
- **Delirium:** agitazione, irrequietezza, allucinazioni, irritabilità, disorientamento
- **Mal di testa**
- **Vertigini:** vertigini, pre-sincope, sincope
- **Afasia:** afasia, disfasia
- **Disfunzioni motorie:** spasmi, debolezza muscolare
- **Tremori**
- **Atassia**
- **Crisi epilettiche**
- **Discalculia**
- **Mioclono**

ICANS Tempo e durata

- Insorgenza BIFASICA:
 1. Giorni 0-5: associata a sintomi di CRS
 2. Dopo gg +5, quando i sintomi da CRS diminuiscono
- 10% insorge in assenza di CRS (→ lieve; grado 1-2; durata più breve)
- 90% assieme o dopo CRS



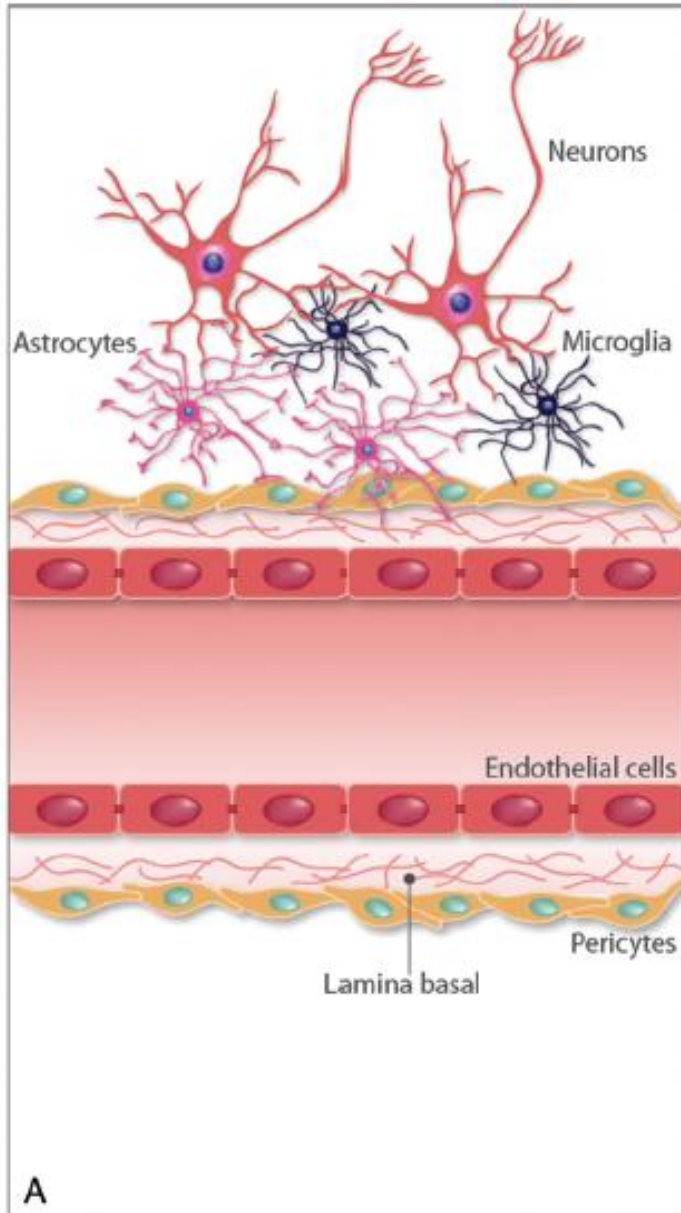
→ Tipicamente **insorge in 4-6 giornata;**

→ Tipica **durata: 2-4 giorni (da poche ore fino a settimane)**

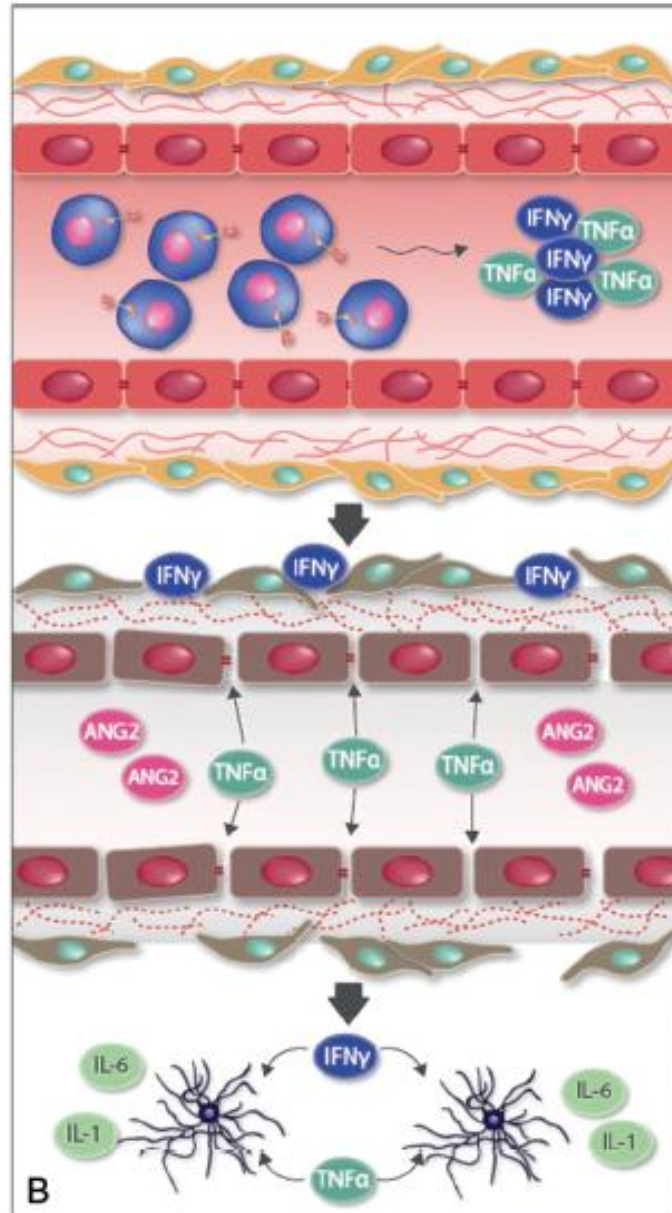
ICANS Patogenesi

- I meccanismi patogenetici alla base dell'ICANS non sono noti
- Simile ad alcune complicanze viste con l'uso di Blinatumumab
- 2 possibili spiegazioni:
 - 1. PASSIVA DIFFUSIONE DI CITOCHINE NEL SNC**
 - Alti livelli di IL-6 e IL-15 sono associati con una severa neurotossicità
 - 2. PASSAGGIO DEI CAR-T NEL SNC**
 - Individuate cellule CAR-T nel liquido cefalorachidiano di pazienti con neurotossicità senza malattia del SNC
- Pazienti con severa neurotossicità mostrano un quadro di **ATTIVAZIONE ENDOTELIALE** (es. DIC, capillary leak, aumentata permeabilità della barriera emato-encefalica)

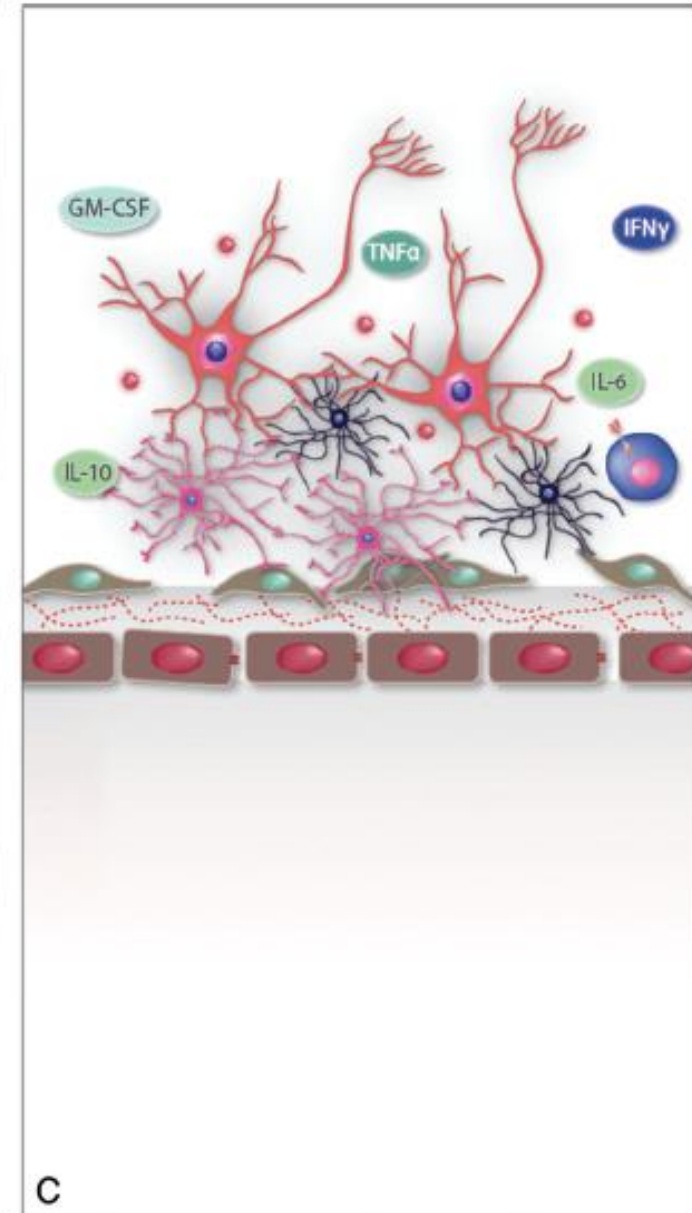
BEE NORMALE



CAR-T cells: \uparrow TNF α e INF γ



\uparrow citochine (IL6, IL10; TNF α e INF γ) --> attivazione microglia



Neurotossicità da CAR-T negli studi pivotal

	JULIET (tisa-cel) NHL	ZUMA-1 (axo-cel) NHL	TRASCEND (tisa-cel) NHL
Company	Novartis	Kite/Gilead	Juno/Celgene
Fonte	Schuster, NEJM 2019	Locke, Lancet Oncol 2019	Abramson, Lancet Oncol 2020
Sicurezza	<p>Qualsiasi grado di NT: 21% Grado NT ≥ 3: 12%</p> <p>Qualsiasi grado CRS*: 58% Grado CRS ≥ 3: 22% No morti per CRS o NT Uso del Tocilizumab: 14% * Penn criteria</p>	<p>Qualsiasi grado di NT: 67% Grado NT ≥ 3: 32%</p> <p>Qualsiasi grado CRS*: 93% Grado CRS ≥ 3: 11% Morti associate a Axi-cel: 1% Uso del Tocilizumab: 43% * Lee criteria 2014</p>	<p>Qualsiasi grado di NT: 30% Grado NT ≥ 3: 10%</p> <p>Qualsiasi grado CRS*: 42% Grado CRS ≥ 3: 2% No morti per CRS o NT * Lee criteria 2014</p>

Neurotossicità da CAR-T negli studi pivotal

	Tisa-cel NHL	Axi-cel NHL	Tisa-cel NHL
Company	Novartis	Kite/Gilead	Juno/Celgene
Pivotal Study	Juliet study (Schuster, NEJM 2019) Qualsiasi grado di NT: 21% Grado NT ≥ 3: 12%	Zuma-1 study (Locke, Lancet Oncol 2019) Qualsiasi grado di NT: 67% Grado NT ≥ 3: 32%	Trascend study (Abramson, Lancet Oncol 2020) Qualsiasi grado di NT: 30% Grado NT ≥ 3: 10%

Real life

298 pts US Lymphoma consortium (!!! 129 pts non avevano criteri Zuma-1)
Fonte: Nastoupil, JCO 2020

Qualsiasi grado di NT: 69%
Grado NT ≥ 3: 31%

Tempo medio alla severità massima: 6 giorni

2) ICANS - CRITERI PRINCIPALI della Tossicità Neurologica

Ogni sintomo neurologico deve essere considerato CAR T correlato fino a prova contraria

Edema cerebrale
Ipertensione endocranica

Anomalie motorie

Il Grado di Neurotossicità
è determinato da

Crisi epilettiche

Alterazione stato di coscienza

ICE (Immune effector Cell-associated Encephalopathy):

- **ORIENTAMENTO**- il pz è in grado di dichiarare anno, mese, città, ospedale (*4 punti*)
- **DENOMINAZIONE**- il pz è in grado di nominare 3 oggetti (*3 punti*)
- **ESECUZIONE COMANDI MOTORI** – il pz è in grado di eseguire 3 comandi motori semplici (*1 punto*)
- **SCRITTURA**- scrivere una frase semplice (*1 punto*)
- **ATTENZIONE**- contare all'indietro di 10 in 10 a partire da 100 (*1 punto*)

2) ICANS - CRITERI ADDIZIONALI della Tossicità Neurologica

In assenza di criteri principali, i criteri addizionali definiscono un grado 1:

- Modificazione del comportamento o della coerenza
- Distraibilità
- Disorganizzazione del pensiero
- Allucinazioni visive
- Cefalea
- Tremori
- Disturbi del sonno

2) ICANS - Tossicità Neurologica Grado 1

Criteria:

- Score ICE: 7-9

- Alterazione stato coscienza: risveglio spontaneo ma ipervigilanza o letargia



Preso in carico:

Contattare la 1. RIANIMAZIONE

- Sorveglianza infermieristica stretta:
ogni 4 h: PA, Sat, FR, FC, T°, stato coscienza, vigilanza, dolore
ogni 8 h: Diuresi
- Verifica dei presidi di aspirazione
- **Valutazione Neurologica ed EEG**
- **Fundus oculi**
- **RM Cerebrale** (TC se RM non disponibile)
- Considerare **PL**

Trattamento:

- **Idratazione** EV e passaggio farmaci EV
- Sollevamento testa di 30° e considerare stop alimentazione
- *Se paziente agitato* considerare **LORAZEPAM** (0.25-0.5 mg/8h) o **ALOPERIDOLO** (0.5 mg/6h)
- *Se concomitante CRS* considerare **TOCILIZUMAB**

2) ICANS - Tossicità Neurologica Grado 2

Criteria:

- Score ICE: 3-6

- Alterazione stato coscienza: risveglio alla stimolazione verbale



Preso in carico:

Trasferimento in RIANIMAZIONE

- **RM** cerebrale
- **PL** se assenza di ipertensione endocranica
- **Fundus oculi**
- **EEG** giornaliero

Trattamento:

- *Se isolata*: **DESAMETASONE** IV 10 mg/6h x 1-3g
- *Se concomitante CRS grado ≥ 1* : **TOCILIZUMAB** IV 8 mg/kg (max 800 mg) *segui protocollo CRS*
Se assenza di miglioramento entro 24h: ripetere **TOCILIZUMAB + METILPREDNISOLONE** 1mg/kg/12h fino a grado ≤ 1 , poi diminuire la dose in 3 giorni

2) ICANS - Tossicità Neurologica Grado 3

Criteri:

- Score ICE: 0-2
- Grave alterazione dello stato di coscienza: risveglio solo alla stimolazione tattile
- Crisi epilettica focale o generalizzata < 5 min o reperto EEG non convulsivo che regredisce dopo trattamento
- Edema cerebrale focale alla RM



Preso in carico:

Trasferimento in RIANIMAZIONE

- **EEG** giornaliero: *se crisi epilettica clinica o elettrica*
CLONAZEPAM IV 1 mg e **LEVETIRACETAM** 500-1000 mg/12h
opp **LORAZEPAM** IV 2 mg + **LEVETIRACETAM** 500 mg bolus
seguito da 1000 mg/12h
- Ripetere **RM** ogni 2/3 gg se persistenza di sintomi

Trattamento:

- *Se isolata*: **DESAMETASONE** IV 20 mg/12h x 1-3g o
METILPREDNISOLONE IV 1 mg/kg /12h fino a grado ≤ 1
- *Se concomitante CRS grado ≥ 1* : **TOCILIZUMAB** IV 8 mg/kg (max 800 mg) *segui protocollo CRS*

Se assenza di miglioramento entro 24h: ripetere
TOCILIZUMAB + METILPREDNISOLONE 1mg/kg/12h fino a grado ≤ 1 , poi diminuire la dose in 3 giorni

2) ICANS - Tossicità Neurologica Grado 4

Criteri:

- Stupor o coma
- Crisi epilettica prolungata (> 5 min) o ripetute crisi epilettiche cliniche o elettriche
- Edema cerebrale diffuso
- Anomalie motorie: emiparesi / paraparesi
- Postura da decerebrazione o decorticazione
- Paralisi del VI NC
- Edema papillare
- Triade di Cushing (respiro di Kussmaul, bradicardia, ipertensione)

Preso in carico:

Trasferimento in RIANIMAZIONE

- **EEG giornaliero: se crisi epilettica clinica o elettrica**
CLONAZEPAM IV 1 mg e **LEVETIRACETAM** 500-1000 mg/12h *opp*
LORAZEPAM IV 2 mg + **LEVETIRACETAM** 500 mg bolus seguito da 1000 mg/12h
- **Fundus oculi: se edema papillare**
ACETAZOLAMIDE IV 1000 mg poi 250-1000 mg x2/g

Trattamento:

- *Se isolata:* **METILPREDNISOLONE** IV 1000 mg/24h per 3 g poi 250 mg/12h per 2 g poi 125 mg 12/h poi 60 mg/12h per 2 g
 - *Se concomitante CRS grado ≥ 1 :* **TOCILIZUMAB** IV 8 mg/kg (max 800 mg per dose) da ripetere max 3 volte/24h (max 4 dosi tot) *segui protocollo CRS*
+ **METILPREDNISOLONE** IV 1 mg/kg/12 h
- Considerare: **CICLOFOSFAMIDE**, anti IL1R (**ANAKINRA**), anti IL6 (**SILTUXIMAB**)
- *Se edema:* **MANNITOLE** (0.5mg-1g/kg poi 0.25-1g/kg/6h) o **SOL IPERTONICA** 3% (250 ml poi 50-75 ml/h)

3) HLH/MAS

CRITERI DIAGNOSTICI

1. CRS
 2. Ferritina > 10.000ng/ml
- Almeno 2 tra:
- **≥ Iperbilirubinemia** (x3-10v ULN) o incremento AST e/o ALT (x 5-20v ULN)
 - **Oliguria** (<80ml in 8h) o **incremento creatininemia** (x3v baseline o x3-6v ULN)
 - **Edema polmonare** (dispnea a riposo, fabbisogno O2)
 - **Emofagocitosi confermata** da reperti morfologici e CD68+ al BM/organi

GESTIONE di sospetta HLH/MAS

TOCILIZUMAB + CORTICOSTEROIDI
a seconda del grado CRS

Monitorare ferritina, LDH, fibrinogeno, AST, ALT, GGT, bilirubina, creatinina

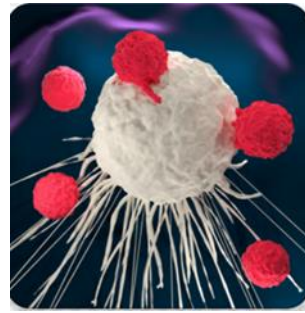
Dopo 48h,
miglioramento?

Si

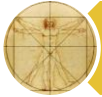
Prosegui come
per CRS

NO

Considera
ETOPOSIDE 75-100mg/m² ogni 4-7gg
CITARABINA intratecale 100mg +/-
IDROCORTISONE 50-100mg per neurotossicità



Altra tossicità da CAR-T



Costituzionale → febbre, astenia, malessere, cefalea



App Cardiovascolare → Tachicardia sinusale, ipotensione, depressione FE, aritmie, allungamento QT, rialzo troponine



App Respiratorio → dispnea, ipossia, insufficienza respiratoria, versamento pleurico



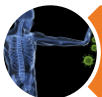
App urinario → rialzo creatinemia, insufficienza renale, iponatriemia, ipokaliemia, ipofosfatemia, TLS



App gastroenterico → rialzo transaminasi, iperbilirubinemia, nausea, vomito, diarrea



Sistema emopoietico → anemia, trombocitopenia, neutropenia, ipogammaglobulinemia, aumento PTT,PT, ridotto fibrinogeno, CID,HLH/MAS



Sistema immunologico → aumentato rischio infezioni virali, batteriche, fungine



Sistema muscoloscheletrico → rialzo CPK, mialgie



Sistema neurologico → encefalopatia, delirium, sonnolenza, disturbi cognitivi, disfasia, tremori, atassia, mioclono, difetti sensitivi e motori, crisi epilettiche, edema cerebrale

BILANCIO PARZIALE

Ore	ml	Sigla	Ore	ml	Sigla
Ore	ml	Sigla	Ore	ml	Sigla
BILANCIO IN 24 h					
IN			OUT		
ENDOVENA			DIURESI		
ENTERALE			FECI		
LIQUIDI PER OS			RISTAGNO/VOMITO		
EMODERIVATI			CVVH		
TOTALE			TOTALE		
BILANCIO TOTALE:					
BILANCIO GIORNO PRECEDENTE:					
BILANCIO COMULATIVO:					

CRS Grading (valutare almeno ogni 12h/cambiamento status pz)

GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4
TC \geq 38 °C	TC \geq 38 °C	TC \geq 38 °C	TC \geq 38 °C
E	E	E	E
NO ipotensione	Ipotesione che necessita di fluidi ev ma non vasopressori	Ipotesione che necessita di un vasopressore (con o senza vasopressina)	Ipotesione che necessita di multipli vasopressori (no vasopressina)
e	e/o	e/o	e/o
NO ipossia	Ipissia richiedente bassi flussi d'ossigeno \leq 6 l/min in cannule nasali	Ipissia richiedente alti flussi d'ossigeno > 6 l/min in cannule nasali, maschera semplice, maschera Venturi	Ipissia richiedente pressione positiva (es CPAP, BIPAP, intubazione e ventilazione meccanica)

In pazienti che hanno ricevuto antipiretici o terapie anti-citochine come tocilizumab o steroide, la febbre non viene considerata tra i criteri per definire la severità CRS. Febbre, ipotensione e ipossia non devono essere attribuibili ad altre cause

Report neurologici (da compilare se presenti)

<p>Arenzia del livello di coscienza:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> paziente non contattabile <input type="checkbox"/> livello di coscienza ridotto: <input type="checkbox"/> si sveglia spontaneamente <input type="checkbox"/> si sveglia al richiamo della voce <input type="checkbox"/> si sveglia solo con stimolo tattile
<p>Arenzia motorie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> emiparesi/perdita parziale dell'attività motoria volontaria limitata alla sola metà, destra o sinistra, del corpo) <input type="checkbox"/> paraparesi (perdita parziale dell'attività motoria volontaria nei due arti superiori o inferiori)
<p>Crisi epilettiche:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> crisi focale o generalizzata con risoluzione spontanea entro 5 minuti <input type="checkbox"/> prolungate (> 5 minuti) o ripetute
<p>Modificazioni del comportamento</p> <p>Distraibilità (difficoltà a concentrarsi)</p> <p>Disorganizzazione del pensiero (es non risponde in modo chiaro alle domande)</p> <p>Allucinazioni</p> <p>Cefalea</p> <p>Tremori</p> <p>Disturbi del sonno</p>

Criterio	Metodo	Score
ORIENTAMENTO Il paziente è in grado di dichiarare	<input type="checkbox"/> anno <input type="checkbox"/> mese <input type="checkbox"/> città <input type="checkbox"/> ospedale	/4
DENOMINAZIONE Nominare 3 oggetti (es penna, orologio, bottone)	<input type="checkbox"/> oggetto 1 <input type="checkbox"/> oggetto 2 <input type="checkbox"/> oggetto 3	/3
ESECUZIONI COMANDI MOTORI Es "mostrare 2 dita" e "chiudere gli occhi e tirare fuori la lingua"	<input type="checkbox"/> mostrare 2 dita <input type="checkbox"/> chiudere gli occhi e tirare fuori la lingua <input type="checkbox"/> -----	/1
SCRITTURA Scrivere una frase semplice	Per es: " Respiro il dolce profumo dei fiori"	/1
ATTENZIONE	Contare all'indietro di 10 in 10 a partire da 100	/1
TOTALE ICE SCORE		/10

SCORE ICE e ICANS Grading (valutare ogni 12h; se alterazioni presenti: ogni 6/8h)

	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
ICE score	7-9	3-6	0-2 (2 se adice globale)	0 (paziente non risvegliabile)
Livello di coscienza ridotto (non attribuibile ad altre cause)	Risveglio spontaneo	Risveglio al richiamo uditivo	Risveglio con il solo stimolo tattile	Non risvegliabile, stupor, coma
Crisi epilettiche	-	-	Crisi focali/generalizzate con durata <5 minuti o reperto EEG non convulsivo che si risolve con intervento	Crisi prolungate \geq 5 min o ripetitive o quadro EEG che non rientra al baseline
Anomalie motorie	-	-	-	Emiparesi/paraparesi
Aumento pressione endocranica/edema cerebrale	-	-	Edema focale/locale al neuroimaging	Edema cerebrale diffuso al neuroimaging, postura decerebrata/decorticata, papilloedema o triade di Cushing
ICANS GRADING	<input type="checkbox"/> NO ICANS (non segni/sintomi neurologici + ICE score 10) <input type="checkbox"/> ICANS 1 <input type="checkbox"/> ICANS 2 <input type="checkbox"/> ICANS 3 <input type="checkbox"/> ICANS 4			

Sorveglianza pazienti CAR T

Periodo	Raccomandazioni EBMT
Da G 0 a G +14	<ul style="list-style-type: none">• Ospedalizzazione
Dalla dimissione a G +28	<ul style="list-style-type: none">• I pazienti devono poter raggiungere l'ospedale in 60 min• Colloquio telefonico giornaliero con un membro del CAR T Team <i>(febbre? cefalea? confusione? Difficoltà a scrivere?..)</i>• Presenza continua di un care-giver istruito sui segni/sintomi della CRS e della Neurotossicità• DH 2 volte/settimana
Da G+28	<ul style="list-style-type: none">• DH 2 volte/sett per 4 sett poi 1 volta/sett per 4 sett poi secondo necessità

Bibliografia

App CARTOX MD Anderson Cancer Center

Neelapu et al, Nature Rev. Clin Oncol 2018 «CAR-T cell therapy: assessment and management of toxicities»

Lee et al, Blood 2014 «Current concepts in the diagnosis and management of CRS»

Lee et al, Biol Blood Marrow Transplant 2019, «ASCT consensus grading for CRS and neurological toxicity associated with immune effector cells»

Yakoub-Agha et al, Haematologica 2018, «Management of adults and children undergoing CAR-T-cell therapy: best recommendations of the EBMT and JACIE»

Brudno and Kochenderfer, Blood Rev 2019 «Recent advances in CAR-T cell toxicity: Mechanism, manifestations and management»

Yanez ESMO Open 2020

Bonifant et al., Molecular Therapy 2016

Hill et al, Blood 2018

Lee et al., *Biol Bone Marrow Transpl* 2019; **ASTCT consensus**

Gust, Cancer Discover 2017