

Tebentafusp-Leitfaden - Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS)

Untersuchung

Sehen Sie hin:

- Ist der/die Patient/in errötet oder schwitzt er/sie?
- Zittert der/die Patient/in?
- Scheint der/die Patient/in Kopfschmerzen zu haben?
- Ist der/die Patient/in schwach oder gangunsicher?
- Sieht der/die Patient/in so aus, als würde er/sie das Bewusstsein verlieren (oder hat er/sie es bereits verloren)?
- Ist der/sie Patient/in kurzatmig?
- Bestehen Bauchschmerzen?
- Hat der/die Patient/in erbrochen?
- Ist der/die Patient/in lethargisch?
- Ist die Atemfrequenz des Patienten/der Patientin regelrecht?

Hören Sie zu:

- Gibt der/die Patient/in an, dass ihm/ihr warm oder kalt ist oder er/sie Schüttelfrost hat?
- Gibt der/die Patient/in Kopfschmerzen an?
- Berichtet der/die Patient/in, dass er/sie sich schwach fühlt oder Schwindel hat?
- Hat der/die Patient/in Schmerzen?
- Gibt der/die Patient/in an, dass er/sie das Gefühl hat, ohnmächtig zu werden?
- Ist dem Patienten/der Patientin übel?
- Gibt der/die Patient/in Bauchschmerzen an?
- Gibt der/die Patient/in an, kurzatmig zu sein?
- Keucht der/die Patient/in?
- Hat der/die Patient/in über Erbrechen berichtet?

Erkennen Sie:

- Fieber (jede Temperaturerhöhung)
- Atemfrequenz
- Veränderte Herzfrequenz (Tachykardie)
- Niedriger Blutdruck
- Hypoxie
- Laborauffälligkeiten (Dehydratation, Hypovolämie)
- Jedes vor Behandlungsbeginn bestehende Problem mit Hypotonie, Tachykardie oder Hypoxie

Einstufung der Toxizität

CRS

Definition: Eine ausgeprägte Entzündungsreaktion, die mit einer starken Immunantwort einhergeht.

Grad 1 (mild)

Temperatur $\geq 38^{\circ}\text{C}$, aber keine Hypotonie oder Hypoxie

Grad 2 (moderat)

Temperatur $\geq 38^{\circ}\text{C}$

Grad 3 (schwer)

Temperatur $\geq 38^{\circ}\text{C}$

Grad 4 (potenziell lebensbedrohlich)

Temperatur $\geq 38^{\circ}\text{C}$

PLUS

Hypotonie, die auf Flüssigkeitsgabe anspricht und keine Vasopressoren benötigt

PLUS

Hämodynamische Instabilität, die die Gabe eines Vasopressors mit oder ohne Vasopressin erfordert

PLUS

Hämodynamische Instabilität, die die Gabe mehrerer Vasopressoren (ausgenommen Vasopressin) oder hohe Dosen der eingesetzten Vasopressoren erfordert

UND/ODER

Hypoxie, die eine Low-Flow-Sauerstofftherapie (≤ 6 l/min) z. B. über eine Nasensonde („Brille“) oder Blow-by erfordert

UND/ODER

Verschlimmerung der Hypoxie oder Atemnot, für die eine High-Flow-Nasenkanüle (>6 l/min) oder eine Gesichtsmaske. Non-Rebreather-Maske oder Venturi-Maske erforderlich sind

UND/ODER

Verschlimmerung der Hypoxie oder Atemnot trotz Sauerstoffgabe, was eine Überdruckbeatmung (CPAP, BiPAP oder Intubation und mechanische Beatmung) erfordert

UND/ODER

Koagulopathie, die gefrorenes Frischplasma (FFP) oder gerinnungsaktives Plasma erfordert

Management

Gesamtstrategie

- Die Toxizität bedingt durch ein CRS unter Tebentafusp ist im Allgemeinen milder als bei einigen anderen zellbasierten Therapien
- Vor Beginn der Behandlung mit Tebentafusp muss ein ausreichender Hydrationsstatus bzw. ein ausreichender euvolämischer Zustand gewährleistet sein
- Eine Prämedikation vor Beginn der Behandlung ist nicht erforderlich, die institutionellen Praktiken können jedoch variieren. Beispiele für eine mögliche Prämedikation ist die Gabe von Paracetamol 500-1000 mg p.o., Ondansetron 8 mg p.o. und Diphenhydramin 25 mg p.o.
- Zu den Medikamenten, die für den Bedarfsfall vorrätig gehalten werden können, gehören (Methyl-)Prednisolon im Falle eines Hautausschlags („rash“) oder CRS; isotonische Kochsalzlösung, Pethidin gegen Schüttelfrost; Diphenhydramin gegen Hautausschläge und Juckreiz, Ondansetron gegen Übelkeit und Paracetamol gegen Fieber, Schüttelfrost und Kopfschmerzen
- Fieber ist im Allgemeinen das erste Anzeichen eines CRS. Sobald die Temperatur beginnt anzusteigen, sollten Sie andere Vitalfunktionen genauer überwachen. Erwägen Sie ein aktives Management, um eine Eskalation des CRS zu verhindern
- Die Patienten werden während der Infusion und für mindestens 16 Stunden nach den ersten 3 Infusionen (Induktionsphase) und dann, falls klinisch angezeigt, überwacht. In der Erhaltungsphase sollten die Patienten mindestens 60 Minuten nach der Verabreichung überwacht werden (kann nach 12 Wochen auf 30 Minuten reduziert werden)
- Überwachen Sie Temperatur, Pulsfrequenz, Atemfrequenz und Blutdruck mindestens alle 4 Stunden während der Induktionsphase und zweimal nach der Infusion in der Erhaltungsphase. Erhöhen Sie die Häufigkeit, wenn der/die Patient/in Symptome entwickelt
- Informieren Sie Patienten und pflegende Angehörige darüber, wie wichtig es ist, auftretende Symptome so schnell wie möglich an den behandelnden Arzt zu melden
- Betonen Sie, dass CRS bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten (etwa 90%) auftritt und am Tag der Infusion beginnt. Informieren Sie den Patienten, dass das CRS im Regelfall gut beherrschbar ist — nur sehr wenige Patienten brechen die Behandlung deswegen ab

Grad 1 (mild)

- Fortsetzung der Tebentafusp-Therapie
- Verabreichen Sie orale Analgetika gegen Unwohlheiten/Schmerzen (z. B. Paracetamol 500 mg p.o.)
- Eine Behandlung mit Kortikosteroiden ist nicht erforderlich
- Geben Sie bei Bedarf Ondansetron 8 mg intravenös gegen Übelkeit
- Für die nächste Dosis ist keine Prämedikation erforderlich
- Die Therapie kann bei der Folgegabe auf die nächste Dosisstufe erhöht werden

Grad 2 (moderat)

Wenn die Hypotonie oder Hypoxie < 2 Stunden andauert:

- Tebentafusp fortsetzen
- Eine Behandlung mit Kortikosteroiden ist nicht erforderlich
- Eine Prämedikation für die nächste Dosis ist nicht erforderlich
- Die Therapie kann bei der Folgegabe auf die nächste Dosisstufe erhöht werden

Wenn Hypotonie und/oder Hypoxie 2-3 Stunden andauern oder wiederkehrend auftreten:

- Tebentafusp fortsetzen
- Verabreichen Sie Methylprednisolon 2 mg/kg oder ein äquivalentes Medikament intravenös
- Eine Prämedikation mit Kortikosteroiden für die nächste Dosis (z. B. Dexamethason 4 mg oder Äquivalent) ist erforderlich und sollte 30 Minuten vor Gabe von Tebentafusp verabreicht werden
- Die Therapie kann bei der Folgegabe auf die nächste Dosisstufe erhöht werden

Wenn die Hypotonie oder Hypoxie > 3 Stunden andauert und nicht auf die Therapie anspricht:

- Setzen Sie Tebentafusp aus
- Verabreichen Sie Methylprednisolon 2 mg/kg oder ein äquivalentes Medikament intravenös
- Eine Prämedikation mit Kortikosteroiden für die nächste Dosis (z. B. Dexamethason 4 mg oder Äquivalent) ist erforderlich und sollte 30 Minuten vor Gabe von Tebentafusp verabreicht werden
- Die Therapie kann bei der Folgegabe nicht auf die nächste Dosisstufe erhöht werden
- Nehmen Sie das Eskalationsschema wieder auf, sobald die Dosierung vertragen wurde
- Alle Grad-2-Ereignisse:
 - o Kochsalzbolus (500 ml) bei Bedarf
 - o Vasopressin nach Bedarf verabreichen
 - o Meperidin 25 mg gegen Schüttelfrost
 - o Ondansetron 8 mg i.v. bei Bedarf gegen Übelkeit
 - o Geben Sie bei Bedarf Paracetamol 500 mg p.o. gegen Fieber/Schüttelfrost/Kopfschmerzen
 - o Verabreichen Sie eine Low-Flow-Nasenkanüle (≤ 6 l/min) je nach Bedarf

Grad 3 (schwer)

- Setzen Sie Tebentafusp aus
- Verabreichen Sie Vasopressoren nach Bedarf
- Verabreichen Sie Kortikosteroide (Methylprednisolon 2 mg/kg oder ein äquivalentes Medikament) intravenös
- Eine Prämedikation mit Kortikosteroiden für die nächste Dosis (z. B. Dexamethason 4 mg oder Äquivalent) ist erforderlich und sollte 30 Minuten vor Gabe von Tebentafusp
- bei Bedarf Tocilizumab verabreichen
- Patientengewicht ≤ 30 kg: 1 Stunde 12 mg/kg intravenös
- Patientengewicht ≥ 30 kg: 1 Stunde 8 mg/kg intravenös (Höchstdosis 800 mg)
- Tebentafusp mit der gleichen Dosis fortsetzen (d. h. nicht erhöhen, wenn während initialer Dosiserhöhung CRS vom Grad 3 auftrat; Erhöhung fortsetzen, sobald Dosis vertragen wird)
- Eine Prämedikation mit Kortikosteroiden für die nächste Dosis (z. B. Dexamethason 4 mg oder Äquivalent) ist erforderlich und sollte 30 Minuten vor Gabe von Tebentafusp verabreicht werden
- Kochsalzbolus (500 ml) nach Bedarf
- Meperidin 25 mg gegen Schüttelfrost
- Ondansetron 8 mg i.v. bei Bedarf gegen Übelkeit
- Paracetamol 500 mg p. o. bei Bedarf gegen Fieber/Schüttelfrost/Kopfschmerzen
- Verabreichen Sie eine High-Flow-Nasenkanüle (>6 l/min, je nach Bedarf, oder Gesichtsmaske. Non-Rebreather-Maske oder Venturi-Maske

Grad 4 (potenziell lebensbedrohlich)

- Setzen Sie Tebentafusp dauerhaft ab
- Verabreichen Sie Vasopressoren, typischerweise mehrere
- Verabreichen Sie bei Bedarf intravenöse Flüssigkeiten
- Verabreichen Sie Kortikosteroide (Methylprednisolon 2 mg/kg oder äquivalentes Medikament) intravenös
- Wenn die Hypotonie unter intravenöser Kristalloidtherapie und Kortikosteroiden nicht schnell (innerhalb von 2-3 Stunden nach Beginn) abklingt, kann Tocilizumab 8 mg/kg i.v. (800 mg/Infusion nicht überschreiten) verabreicht werden, bis die Hypotonie abgeklungen ist
- Geben Sie 25 mg Meperidin gegen Schüttelfrost
- Verabreichen Sie Ondansetron 8 mg intravenös nach Bedarf gegen Übelkeit
- Führen Sie bei Bedarf eine Überdruckbeatmung (CPAP, BiPAP oder Intubation und mechanische Beatmung) durch, um die Sauerstoffversorgung aufrechtzuerhalten
- Verabreichen Sie Analgetika nach Bedarf

WARNHEINWISSE:

- Keuchen oder Kurzatmigkeit
- Orientierungslosigkeit oder Verlust des Bewusstseins

Tebentafusp-Leifaden - Hauttoxizitäten

Untersuchung

Sehen Sie hin:

- Scheint sich der/die Patient/in unwohl zu fühlen?
- Sieht der/die Patient/in kränklich aus?
- Hat der/die Patient/in sonnenbrandartige Hauterscheinungen?
- Kratzt sich der/die Patient/in während des Besuchs?
- Ist die Hautbarriere intakt?
- Gibt es Hautveränderungen?
 - o Xerose (trockene Haut)
 - o Veränderungen des Haut- oder Haarkolorits bzw. der Pigmentierung
- Treten Hauterscheinungen auch im Mundraum auf?
- Sieht der/die Patient/in angeschwollen aus (Ödeme)?

Hören Sie zu:

- Hat der/die Patient/in Juckreiz mit oder ohne Hautausschlag?
- Tritt der Hautausschlag mit oder ohne Juckreiz auf?
- Berichtet der/die Patient/in von Schwellungen/ Ödemen?
- Beeinträchtigen die Symptome die Aktivitäten des täglichen Lebens?
- Den Schlaf?
- Haben sich die Symptome verschlechtert?
- Berichtet der/die Patient/in von Brennen/ Spannungsgefühl?

Erkennen Sie:

- Gibt es eine Vorgeschichte von Hauterkrankungen, bereits bestehende Hautproblemen (Psoriasis, Ekzeme, Wunden, vorherige Bestrahlung des Bereichs usw.)?
- Laborauffälligkeiten, die auf andere Ursachen hinweisen (z. B. Eosinophile, Leberfunktionsstörungen)

Einstufung der Toxizität

MAKULOPAPULÖSES EXANTHEM

Definition: Eine Erscheinung, die durch das Vorhandensein von Flecken (nicht-tastbar) und Papeln (tastbar) gekennzeichnet ist; sie betrifft häufig den oberen Rumpf, geht häufig von der Körpermitte aus und geht mit Juckreiz einher

Grad 1 (mild)

Flecken/Papeln, die <10 % der Körperoberfläche bedecken, mit oder ohne Symptome (z. B. Juckreiz, Brennen, Spannungsgefühl)

Grad 2 (moderat)

Flecken/Papeln, die 10-30% der Körperoberfläche bedecken, mit oder ohne Symptome (z. B. Juckreiz, Brennen, Spannungsgefühl); mit psychischer Beeinträchtigung und Einschränkung wichtiger Aktivitäten des täglichen Lebens; Hautausschlag >30% der Körperoberfläche mit oder ohne leichte Symptome

Grad 3 (schwer)

Flecken/Papeln bedecken >30% der Körperoberfläche mit oder ohne Begleitsymptome; Einschränkung der Aktivitäten des täglichen Lebens und Selbstversorgung; Hautablösung <10% der Körperoberfläche

Grad 4 (potenziell lebensbedrohlich)

Papeln /Pusteln, die mit oder ohne Symptome einen beliebigen Prozentsatz der Körperoberfläche bedecken und mit einer Superinfektion einhergehen, die intravenös verabreichte Antibiotika erfordert; Hautablösung, die 10-30% der Körperoberfläche bedeckt

Grad 5 (Tod)

PRURITUS

Definition: Eine Wahrnehmung, die durch ein intensives Juckreizgefühl gekennzeichnet ist

Grad 1 (mild)

mild oder lokalisiert; topische Intervention angezeigt

Grad 2 (moderat)

großflächig und intermittierend; Hautveränderungen durch Kratzen (z. B. Papeln, Exkorationen, Lichenifizierung [dicke, ledrige Haut], Nässen/ Krusten); Einschränkung wichtiger Aktivitäten des täglichen Lebens; orale Intervention

Grad 3 (schwer)

großflächig und konstant; Einschränkung der Aktivitäten des täglichen Lebens inkl. Selbstversorgung oder Beeinträchtigung des Schlafs; systemische, kortikosteroide oder andere immunsuppressive Therapie angezeigt

Grad 4 (potenziell lebensbedrohlich)

Management

Gesamtstrategie

- Empfehlen Sie die Anwendung von Feuchtigkeitscremes und nicht-reizenden Hautreinigungsmitteln, bevor die Patienten/Patientinnen mit Tebentafusp beginnen
- Untersuchen Sie den Patienten/die Patientin in Hinblick auf andere Ursachen des Hautausschlags: Fragen Sie den Patienten/die Patientin nach neuen Medikamenten, pflanzliche Präparate, Nahrungsergänzungsmitteln, alternativen/komplementärmedizinischen Therapien, Lotionen usw
- Informieren Sie die Patienten/Patientinnen darüber, dass Häufigkeit und Schweregrad der Hauttoxizität nach den Dosierungen der 3. oder 4. Woche drastisch abnehmen sollten. Das Auftreten eines Hautausschlags kann ein Marker für eine Wirksamkeit des Medikaments sein bzw auf ein Therapieansprechen hinweisen
- Rechnen Sie mit dem Auftreten eines Hautausschlags etwa einen Tag nach den ersten 3 Dosierungen
- Weisen Sie die Patienten/Patientinnen darauf hin, dass die Hauttoxizität sehr gut beherrschbar ist. Aufgrund dieser Toxizität müssen nur sehr wenige Patienten/Patientinnen die Therapie abbrechen
- Die Wahrscheinlichkeit, dass Hauttoxizitäten auf Grad 4 übergehen, ist sehr gering (in Studien wurden keine Fälle gemeldet), aber es ist gut zu wissen, wie schwere Fälle aussehen könnten

Grad 1 (mild)

- Fortsetzung der Tebentafusp-Therapie
- Orale Antihistaminika zur Verabreichung bei symptomatischen Patienten (z. B. Diphenhydramin HCL 25 mg p.o. alle 6 Stunden nach Bedarf) = Verabreichen Sie orale Analgetika gegen Beschwerden/Schmerzen (j z. B. Paracetamol 500 mg p.o. alle 6 Stunden nach Bedarf oder Ibuprofen 400 mg alle 6 Stunden nach Bedarf)
- Bei einigen Patienten können mittelstarke topische Kortikosteroide angewendet werden.
- Empfehlen Sie eine intensivierete Hautpflege
 - o Zweimal täglich nichtsteroidale Feuchtigkeitscremes oder Emollientien auf die feuchte Haut auftragen
 - o Feuchtigkeitscremes mit Ceramiden und Lipiden werden empfohlen. Wenn jedoch die Kosten ein Problem sind, ist Vaseline ebenfalls wirksam
 - o Methoden zur Linderung
 - Kühlende Tücher auflegen
 - Topische Mittel mit kühlenden Wirkstoffen wie Menthol oder Kampfer
 - Produkte vor der Anwendung kühlen
 - o Vermeiden Sie heißes Wasser; baden oder duschen Sie mit lauwarmem Wasser
 - o Fingernägel kurz halten
 - o Kühle Temperatur zum Schlafen
- Empfehlen Sie strengen Sonnenschutz

Grad 2 (moderat)

- Setzen Sie Tebentafusp aus, bis die Hauttoxizität Grad 1 oder niedriger ist (setzen Sie Tebentafusp mit derselben Dosierung wieder fort)
- Wenden Sie hochwirksame Kortikosteroide topisch an; falls Patienten nicht auf topische Anwendung ansprechen, sollten Sie eine niedrig dosierte orale Kortikosteroiddosis in Betracht ziehen (z. B. 0,5 mg/kg Prednisolon zu Beginn)
- Wenn Patienten nicht auf orale Kortikosteroide ansprechen, ziehen Sie eine intravenöse Gabe von Kortikosteroiden* in Betracht (z. B. 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon oder ein äquivalentes Medikament)
- Orale Antihistaminika/orale Antipruriginosa können angewendet werden
- Bei Unwohlsein oder Schmerzen verabreichen Sie orale Analgetika (z. B. Paracetamol 500 mg p.o. alle 6 Stunden nach Bedarf, Ibuprofen 400 mg alle 6 Stunden nach Bedarf, Tramadol 50 mg alle 6 Stunden nach Bedarf)
- Empfehlen Sie eine intensivierete Hautpflege
 - o Sanfte Hautpflege
 - o lauwarme Bäder; Ölbäder
- Empfehlen Sie strengen Sonnenschutz

Grad 3 (schwer)

- Setzen Sie Tebentafusp aus, bis die Hauttoxizität Grad 1 oder niedriger ist (setzen Sie Tebentafusp mit derselben Dosierung wieder fort)
- Erhöhen Sie die Dosierung nicht, wenn während der anfänglichen Dosissteigerung Hautreaktionen 3. Grades auftreten; setzen Sie die Dosissteigerung fort, sobald die Dosierung vertragen wird
- Wenden Sie hochwirksame Kortikosteroide topisch an zusammen mit niedrig dosierten orale Kortikosteroiden (z. B. 0,5 mg/kg Prednisolon zu Beginn)
- Wenn Patienten nicht auf orale Kortikosteroide ansprechen, ziehen Sie eine intravenöse Gabe von Kortikosteroiden* in Betracht (z. B. 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon oder ein äquivalentes Medikament)
- Bei Unwohlsein oder Schmerzen verabreichen Sie orale Analgetika (z. B. Paracetamol 500 mg p.o. alle 6 Stunden nach Bedarf, Ibuprofen 400 mg alle 6 Stunden nach Bedarf, Tramadol 50 mg alle 6 Stunden nach Bedarf)
- Orale Antihistaminika/orale Antipruriginosa können verwendet werden
- Ziehen Sie eine dermatologische Beratung in Betracht
- Empfehlen Sie strengen Sonnenschutz

Grad 4 (potenziell lebensbedrohlich)

- Setzen Sie Tebentafusp bei potenziell lebensbedrohlicher Hauterkrankung oder bei allen Fällen von SJS (Stevens-Johnson-Syndrom) und TEN (toxische epidermale Nekrolyse) dauerhaft ab
- Wenden Sie hochpotente Kortikosteroide intravenös an (bis zu 2 mg/kg/Tag Prednisolon);
- Dringende dermatologische Beratung +/- Biopsie

***Verabreichung von Kortikosteroiden:**

- Anweisungen/Kalender zum Ausschleichen von Kortikosteroiden als Richtwert, aber nicht als absolute Vorgabe
- Beim Ausschleichen sollte das aktuelle Symptomprofil des Patienten/der Patientin berücksichtigt werden
- Enge Nachsorge persönlich oder telefonisch, je nach individuellem Bedarf und Symptomatik
- Kortikosteroide können zu Verdauungsstörungen führen; verordnen Sie während der Einnahme von Kortikosteroiden täglich eine Antazida-Therapie zur Vorbeugung von Magengeschwüren (z. B. Protonenpumpenhemmer oder H2-Blocker), wenn die Prednison-Dosierung >20 mg/Tag beträgt und parallel eine Schmerzmitteleinnahme (NSAR) erfolgt
- Überwachen Sie die Nebenwirkungen von Kortikosteroiden: Stimmungsschwankungen (wütend, reaktiv, überbewusst, euphorisch, manisch), gesteigerter Appetit, Schlafstörungen, Mundsoor, Flüssigkeitsretention/Ödeme
- Achten Sie auf wiederkehrende Symptome beim Ausschleichen der Steroide und melden Sie diese (möglicherweise muss die Dosis angepasst werden)

WARNHEINWISSE:

- **Ausgedehnter Hautausschlag (>50 % der Körperoberfläche) oder schnell fortschreitender Hautausschlag**
- **Analer, urogenitaler, vaginaler oder anderer Schleimhautbefall**
- **Drohende Superinfektion**