

Buiten studieverband

In studieverband

ZUMA 2 cohort 1

Therapielijst/ aftekenlijst/aanvraag cytostatica

Patiëntsticker:	Datum aanvraag	Afdeling IHM	12-NAT: 02211	Gefaxt naar apotheek Ja/Nee
	Lengte (cm)	Gewicht (kg)	Lich.opp (m2)	Pat.studienr:
	Code kuur E2↓			
	<input type="checkbox"/>	339966E	chemo-immuno	
	Naam + paraaf arts	Naam + paraaf supervisor	Naam + paraaf VPK1	Naam + paraaf VPK2
Specialisme: IHM Indicatie: volwassenen patiënten met een relapsed of refractaire mantelcellymfoom (ibrutinib refractair). ZUMA 2, Cohort 1 (dose 2.0 x 10 ⁶ ant-CD19 CAR T cell/ kg lichaamsgewicht). Cyclusduur: 1 cyclus Bron: protocol KTE-C19-102, KITE Pharma, 13 nov 2017, versie 1.0 Amendement #4.	Dosisreductie: <input type="checkbox"/> nee <input type="checkbox"/> ja:.....% (vul in percentage en middel)			

Opmerkingen:

*TW=toedieningsweg

** = noteer gift in EPD

Datum	Dag	Tijden	GENEESMIDDEL	TW *	Dosis	Pomp-stand	Paraaf 1	Paraaf 2= aanhangen
	Dag -6		Time-out procedure Plaatsen CVK					
		22:00-08:00	NaCl 0,9% + 20 mmol KCL Inlooptijd 10 uur	i.v.	1000 ml	100 ml/h	**	**
		22:00-22:00	NaCl 0,9% + 20 mmol KCL Inlooptijd 24 uur	i.v.	1000 ml	42 ml/h	**	**
	Dag -5	07:45-08:00	Mercapto- ethaansulfonzuur (Mesna) Totaal 50 mg/m ² Inlooptijd 15 min	i.v.	mg		**	**
		08:00-08:00	Mercapto- ethaansulfonzuur (Mesna) Totaal 450 mg/m ² In 500 ml NaCl 0,9% Inlooptijd 24 uur	i.v.	mg		**	**
		08:30-9:30	CYCLOFOSFAMIDE 500 mg/m ² In 250 ml NaCl 0,9% Toedienen in 60 minuten	i.v.	mg			
		11:00-11:30	FLUDARABINE 30 mg/m ² In 50 ml NaCl 0,9% Toedienen in 30 minuten	i.v.	mg			
		11:30-08:30	NaCl 0,9% + 20 mmol KCL na gift cyclo+fludarabine Inlooptijd: 21 uur	i.v.	1000 ml	48 ml/h	**	**
		22:00-22:00	NaCl 0,9% + 20 mmol KCL Inlooptijd 24 uur	i.v.	1000 ml	42 ml/h	**	**

	Dag -4	08:00-08.00	Mercapto- ethaansulfonzuur (Mesna) Totaal 500 mg/m ² In 500 ml NaCl 0,9%	i.v.	mg		**	**
		08:30-09:30	CYCLOFOSFAMIDE 500 mg/m ² In 250 ml NaCl 0,9% Toedienen in 60 minuten	i.v.	mg			
		11:00-11:30	FLUDARABINE 30 mg/m ² In 50 ml NaCl 0,9% Toedienen in 30 minuten	i.v.	mg			
		11:30-08:30	NaCl 0,9% + 20mmol KCL Na gift cyclo+fludarabine Inlooptijd: 21 uur	i.v.	1000 ml	48 ml/h	**	**
		22:00-22:00	NaCl 0,9% + 20 mmol KCL Inlooptijd 24 uur	i.v.	1000 ml	42 ml/h	**	**
	Dag -3	08:00-08.00	Mercapto- ethaansulfonzuur (Mesna) Totaal 500 mg/m ² Inlooptijd 24 uur	i.v.	mg		**	**
		8:30-9:30	CYCLOFOSFAMIDE 500 mg/m ² In 250 ml NaCl 0,9% Toedienen in 60 minuten	i.v.	mg			
		11:00-11:30	FLUDARABINE 30 mg/m ² In 50 ml NaCl 0,9% Toedienen in 30 minuten	i.v.	mg			
		11:30-08:30	NaCl 0,9% + 20mmol KCL Na gift cyclo+fludarabine Inlooptijd 21 uur	i.v.	1000 ml	48 ml/h	**	**
		22:00-22:00	NaCl 0,9% + 20 mmol KCL Inlooptijd 24 uur	i.v.	1000 ml	42 ml/h	**	**
	Dag -2	08:00-08.00	Mercapto- ethaansulfonzuur (Mesna) Totaal 500 mg/m ² Inlooptijd 24 uur	i.v.	mg		**	**
	Dag -1	08:00-08.00	Mercapto- ethaansulfonzuur (Mesna) Totaal 500 mg/m ² Inlooptijd 24 uur	i.v.	mg		**	**
	Dag 0	1 uur voor start KTE-C19	Paracetamol	p.o.	1000mg		**	**
		1 uur voor start KTE-C19	Clemastine (Tavegil)	i.v.	2 mg		**	**
			KTE-C19 REINFUSIE <i>Target dose of 2 x 10⁶ anti- CD19 CAR+ T cells/kg</i> In lijn zonder filter KTE-infusie door transplantatie- verpleegkundige	i.v.				

Hydratie en overige medicatieschema invoeren in EPD

Datum	Paraaf arts zodra in EVS geplaatst	Hydratieschema/ medicatie
		Hydratie dag -6 t/m dag -3: NaCl 0,9% + 20mmol KCL 1000 ml + extra 1000 ml NaCl 0,9 % (zie toedienschema)
		Hydratie vanaf dag -2 tot ontslag: NaCl 0,9% waakinuus, aanpassen op geleide van intake en toxiciteit
		Ondansetron 2 dd 8 mg i.v., gedurende alle kuurdagen (zie voor volledig anti emetica beleid www.hematologiegroningen.nl)
		Dag -5: Mercapto-ethaansulfonzuur (Mesna) (totaal 50 mg/m ²) in 100ml NaCl0,9% Dag -5 t/m -1: Mercapto-ethaansulfonzuur (Mesna) (totaal 450 mg/m ²) in 100ml NaCl0,9%
		Start dag -5: Profylaxe voor TLS, allopurinol 1 dd 300mg p.o.
		Dag 0: paracetamol 1000 mg eenmalig p.o.
		Dag 0: clemastine (tavegil) 2mg i.v. éénmalig voorafgaand aan KTE-CD19
		Valaciclovir (zelitrex) 2dd 500 mg tot 6 maanden na re-infusie Co-trimoxazol tot 6 maanden na re-infusie
		S.D.D.: volgens protocol www.hematologiegroningen.nl Géén ciproxin geven tot 24 uur na einde cyclofosfamide
		Metoclopramide 3dd 10 mg i.v. zo nodig na de kuurdagen
		Tocilizumab 8 mg/kg i.v. max. 800 mg zo nodig na infusie KTE C19 obv CRS
		Bloedproducten bestralen
		Wekelijks CMV en EBV PCR bepalen
		Op dag 0 CRP bepalen vooraf aan re-infusie

MEDISCHE INSTRUCTIES

- CVK
- Medicatie behorend bij kuur invoeren in EPD op stofnaam
- Dagelijks lab; bloedbeeld, smac, ferritine, stolling -> aan te vragen door zaalarts. Studie gerelateerde lab aanvragen worden verzorgd door Trialbureau.
- Dagelijks neurologisch assessment + CAR-TOX score door zaalarts na teruggave KTE-C19 cellen.
- Vochtbalans aanpassen zo nodig extra Furosemide (Lasix) geven, o.g.v. diurese, gewicht en RR.
- Corticosteroïd therapie van een farmacologische dosis (≥ 5 mg/dag prednisolon of equivalente dosis of andere corticosteroïden) en andere immunosuppressieve medicatie moeten vermeden worden gedurende 7 dagen vooraf aan de leukapheresis, en 5 dagen vooraf aan KTE-C19 teruggave, tenzij gebruikt voor bridging therapy, overleg dan met de PI (Van Meerten).
- Corticosteroïden en andere immunosuppressieve medicatie moeten vermeden worden gedurende drie maanden na de KTE-C19 teruggave, behalve als deze gebruikt worden voor behandeling van KTE-C19 gerelateerde toxiciteit. Andere medicatie welke kunnen interfereren in de evaluatie van het te onderzoeken product, zoals non-steroïde anti-inflammatoir agents, moeten ook vermeden worden gedurende dezelfde periode, tenzij gebruik hiervan medisch noodzakelijk is.
- Opname minimaal tot dag +7 post KTE-C19 infusie.
- **Mogelijke bijwerkingen KTE-C19:**
CytokineReleaseSyndroom:
Bijna alle patiënten: enige mate
Meest frequent: koorts, hypotensie, tachycardie
Ook: spier-/gewrichtspijn, N/V, dyspneu, oedeem, diarree, HLH
15-20% graad 3-4 toxiciteit

Vaak self-limiting (3-4 weken)

B/ Monitoring, supportive care, Tocilizumab, steroïden (MPS)

Neurologische toxiciteit/symptomen:

Bijna alle patiënten: enige mate

Meest frequent: tremor, somnolentie

Maar ook: insulten, parese, afasie

35-55% graad 3-4 toxiciteit

Vaak self-limiting (1-4 weken)

B/ MMSE, MRI, LP, EEG

Levetiracetam, Tocilizumab, steroïden (Dexamethason of MPS)

Tumorlyssyndroom(TLS)

B-cel aplasia

Hemophagocytic Lymphohistiocytosis

Cardiologische toxiciteit

Nierinsufficiëntie

VERPLEEGKUNDIGE INSTRUCTIES

- Controleer of alle medicatie in EVS is geplaatst
- Maatregelen m.b.t. Cyclofosfamide en risico hemorragische cystitis
 - Pas starten met Cyclofosfamide als diurese > 150 ml/h.
 - Als urine productie < 600 ml, in eerste 4uur na Cyclofosfamide: Bladderscan en bij retentie katheter. Tevens overleg met arts.
 - Patiënt moet elke 2 uur urineren, tot ten minste 8 uur na Cyclofosfamide.
 - Mesna en spoelschema mogen samen lopen.
 - Zo nodig katheter geven.
 - Wegen voor en 12uur na Cyclofosfamide: als gewicht > 2kg gestegen is overleg met arts.
 - Hydratie stopt 48 uur na laatste gift Cyclofosfamide.
 - Dagelijks wegen i.v.m.vochtbalans, bij cyclofosfamide zie risico hemorragische cystitis.
- Vochtbalans aanpassen zo nodig in overleg met de arts Furosemide geven, o.g.v. diurese, gewicht en RR.
- Instrueer patiënt ruim te drinken gedurende tot 24 uur na laatste toediening chemotherapie.
- Vitale functies 6x daags afnemen en noteren in het dossier + tijdstip afname. Of vaker bij indicatie. Tevens 1 keer per dag vitale functies noteren op de controlelijst (bij voorkeur rond het tijdstip van de KTE-C19 re infusie, bijvoorbeeld dagelijks om 10.00 uur)
- Lab: dagelijks door zaalarts aangevraagd + op dag 0, 1, 3, 5 en 7 extra buizen aangeleverd via Trialbureau
- ECG: alleen tijdens screeningsperiode en op indicatie arts
- Beenmerg op dag 28 post KTE-C19
- Beschermende maatregelen ten aanzien van excreta mogen 3 dagen na de laatste gift Cyclofosfamide worden opgeheven; datum:
- Instrueer de patiënt geen grapefruit en pompoelmoes te eten of te drinken.
- Het risico op cystitis wordt verminderd door Mesna toediening en een ruime diurese.
- Dagelijkse observatie en inspectie mucositis en instructie mondverzorging.
- Zie voor bijwerkingen: medische instructies en achtergrond informatie in dit document.
- Materiaal klaarzetten voor toediening KTE-C19:
 - Dag -1: zuigerij (vacuumklok, zuig- en verbindingsslang, yankauer, afzuigpot+zak) O2(O2-klok, O2-masker)
 - Dag 0: spoedkar in de buurt plaatsen
 - Transplantatielijn zonder filter, gevuld met NaCl 0,9%. Geen bionecteur ertussen

patiëntensticker

Start en stoptijden ZUMA 2

Dag -5

Fludarabine Start: Stop:
Cyclofosfamide Start: Stop:

Dag -4

Fludarabine Start: Stop:
Cyclofosfamide Start: Stop:

Dag -3

Fludarabine Start: Stop:
Cyclofosfamide Start: Stop:

Controlelijst ZUMA 2

	Datum	Tijdstip	Bloeddruk	Pols	Saturatie	Temp	Gewicht	Uitslag MMSE
Dag -5								
Dag -4								
Dag -3								
Dag -2								
Dag -1								
Dag 0								
Dag +1								
Dag +2								
Dag +3								
Dag +4								
Dag +5								
Dag +6								
Dag +7								
Dag +8								
Dag +9								
Dag +10								
Dag +11								
Dag +12								
Dag +13								
Dag +14								
Dag +15								

ACHTERGRONDINFORMATIE

Management Cytokine Release Syndrome (CRS)

KTE-C19-102: ZUMA-2 cohort 1, investigator brochure version 4.1

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/PI of dienstdoende arts. **GEEN EERSTELIJNS BEHANDELING MET STEROIDEN!**

Nummer PI (TvMeerten): 42770

Behandeling Cytokine Release Syndroom (post-infusie KTE-C19) op geleide van ernst (graad, Lee 2014):

Altijd overleg met PI: T van Meerten, 42770

Graad 1: Niet levensbedreigend, alleen symptomatische behandeling nodig

- Koorts (≥ 38.3)
- Constitutionele symptomen

Behandeling:

- Supportive care
- Overweeg profylactisch levetiracetam
- Monitoren neurologische status
- Indien na 3 dagen geen verbetering; Tocilizumab 8mg/kg IV in 1 uur (max 800mg).

Graad 2: Moderate intervention

- Symptomen welke moderate interventies vereisen en hierop responderen
- Hypotensie (daling RR, reagerend op vulling of 1 low dose vasopressor)
- Hypoxie
- Graad 2 orgaan toxiciteit

Behandeling:

- Conform graad 1
- Nauwkeurige monitoring hart- en orgaanfuncties (telemetrie en continue saturatiemeting, overweeg IC-opname)
- Tocilizumab (8 mg/kg in 1 uur, maximaal 800 mg, mag herhaald worden a 4-6 uur, maximaal 3 giften per 24 uur).
- Indien hypotensie, bolus 500 tot 1000 ml NaCl 0,9%, evt. lage dosis vasopressie op de IC.
- Zuurstof indien geïndiceerd
- Indien niet verbeterd na 24 na start tocilizumab, behandel als graad 3.

Graad 3: 'Aggressive intervention' = IC-behoefte

- Symptomen welke agressieve interventies vereisen en hierop responderen
- Hypotensie (niet reagerend op vulling, behoefte van multiple of high dose vasopressors)
- Hypoxie (waarvoor $> 40\%$ zuurstof)
- Graad 3 orgaan toxiciteit
- Graad 4 transaminitis

Behandeling:

- ICU-opname
- Conform graad 2
- Nauwkeurige monitoring hart- en orgaanfuncties (telemetrie en continue saturatiemeting)
- Tocilizumab (8 mg/kg in 1 uur, maximaal 800 mg, mag herhaald worden a 4-6 uur, maximaal 3 giften per 24 uur)
- Methylprednisolon 1 mg/kg max. 2x daags

Graad 4: Levensbedreigend = IC-behoefte

- Beademing

patiëntensticker

- Constante bloeddrukondersteuning
- Graad 4 orgaantoxiciteit

Behandeling:

- Conform graad 3
- Methylprednisolon 1g/dag gedurende 3 dagen.

Management van neurotoxiciteit(CTCAE 4.03)

KTE-C19-102: ZUMA-2 cohort 1, investigator brochure version 4.1

Mogelijke symptomen van neurotoxiciteit: 1 – 30 dagen postinfusie KTE-C19:

- Moeheid/slapeloosheid
- Verwarring/desoriëntatie
- Verminderde ADL-zorg
- Spraakproblemen
- Al dan niet verlies/verminderd bewustzijn
- Incontinentie
- Motoriek problemen/schrijf problemen
- Insulten
- Verminderde ademhaling

Neem contact op met contactpersoon of dienstdoende arts.

Behandeling neurotoxiciteit (post-infusie KTE-C19):

Graad 1:

- Lichte vermoeidheid/slapeloosheid
- Lichte verwarring/desoriëntatie
- Lichte verminderde ADL-zorg
- Lichte spraakproblemen

Behandeling:

- Supportive care
- Overweeg profylactisch levetiracetam

Evaluatie:

- Neurologisch onderzoek
- Additief onderzoek indien klinisch geïndiceerd

Graad 2:

- Matige vermoeidheid/slapeloosheid
- Matige verwarring/desoriëntatie
- Matige verminderde ADL-zorg
- Toevallen
- Matige spraakproblemen

Behandeling:

- Als graad 1
- Gelijktijdig CRS: tocilizumab (8 mg/kg in 1 uur, maximaal 800 mg, mag herhaald worden a 4-6 uur, maximaal 3 giften per 24 uur). Indien geen verbetering in 24 uur: start dexamethason 10 mg IV 4dd
- Gelijktijdig geen aanwijzingen voor CRS: dexamethason 10 mg IV 4 dd
- Nauwkeurige monitoring hart- en orgaanfuncties (telemetrie en continue saturatiemeting, overweeg IC-opname)
- Monitoren neurologische status door middel van herhaaldelijk neurologisch onderzoek en de Glasgow Coma Score, overweeg neuroloog in consult
- Levetiracetam/anti-epileptica: geïndiceerd indien patiënt ook insulten heeft.

Evaluatie:

- Neurologisch onderzoek
- MRI en evaluatie of CSF
- EEG indien klinisch geïndiceerd

Graad 3:

- Slaperigheid
- Ernstige verwarring of desoriëntatie
- Ernstige verminderde mogelijkheid tot ADL
- Ernstig verstoorde spraak, communicatie en schrijfmogelijkheden
- Insulten
- Complete incontinentie

Behandeling:

- Overplaatsing naar IC
- Tocilizumab (8 mg/kg in 1 uur, maximaal 800 mg, mag herhaald worden a 4-6 uur, maximaal 3 giften per 24 uur):
alleen in geval van gelijktijdige CRS symptomen
- Dexamethason 10 mg IV 4 dd ongeacht of er wel of geen additionele CRS zijn

Evaluatie:

- Neurologisch onderzoek
- Brain MRI en evaluatie van CSF
- EEG indien klinisch geïndiceerd
- Monitor continue hartritme en saturatie.

Graad 4:

- Levensbedreigende complicaties
- Urgente interventies vereist
- Mechanische ventilatie
- Levensbedreigende aanhoudende en repeterende insulten.

Behandeling:

- Overplaatsing naar IC
- Tocilizumab (8 mg/kg in 1 uur, maximaal 800 mg, mag herhaald worden a 4-6 uur, maximaal 3 giften per 24 uur):
alleen in geval van gelijktijdige CRS symptomen
- Methylprednisolon 1gram/24uur gedurende 3 dagen (sowieso steroïden zeer langzaam afbouwen)
- Voor verder beleid: contact dr. Van Meerten 42770
- Overweg mogelijkheid hersenoedeem
- Osmotherapie met diuretica en bijv mannitol

Evaluatie:

- Neurologisch onderzoek/neurochirurgisch onderzoek (bij enige twijfel over hersenoedeem)
- MRI en evaluatie van CSF
- EEG indien klinisch geïndiceerd
- Monitor continue hartritme en saturatie.