

TUTORSHIP

Utilizzo immunoterapia - anticorpi monoclonali bispecifici nell'ambito di struttura ospedaliera specialistica di Ematologia generale

29 aprile 2026

15 ottobre 2026

SAVONA

e

La terapia e rapporto con intensivisti e neurologi

IRCCSAOM
AZIENDA OSPEDALIERA METROPOLITANA

Dott.ssa **Monica Centanaro**

U.O. Anestesia e Rianimazione

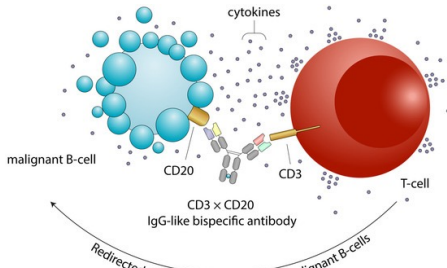
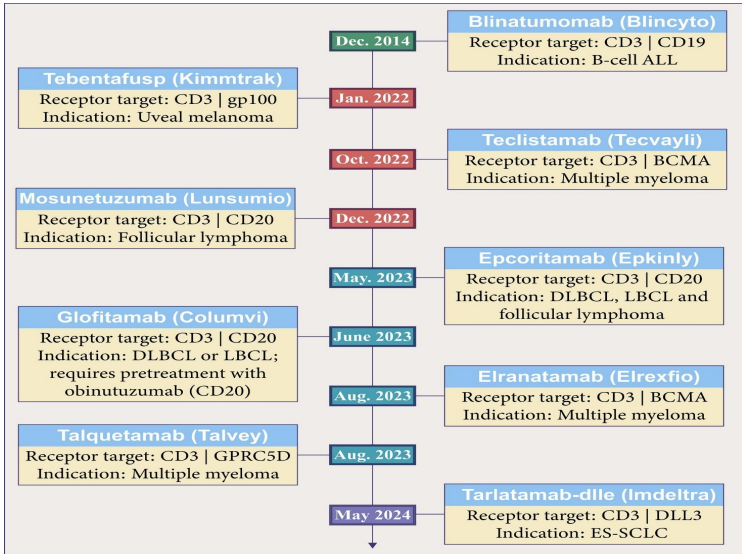
U.O.S. Terapia Intensiva Postoperatoria

U.O. Anestesia e Rianimazione

- **Dichiarazione sul Conflitto di Interessi**
 - lo sottoscritta dott.ssa Monica Centanaro
 - in qualità di Docente dell'evento
- UTILIZZO IMMUNOTERAPIA – ANTICORPI MONOCLONALI BISPECIFICI NELL'AMBITO DI STRUTTURA OSPEDALIERA SPECIALISTICA DI EMATOLOGIA GENERALE

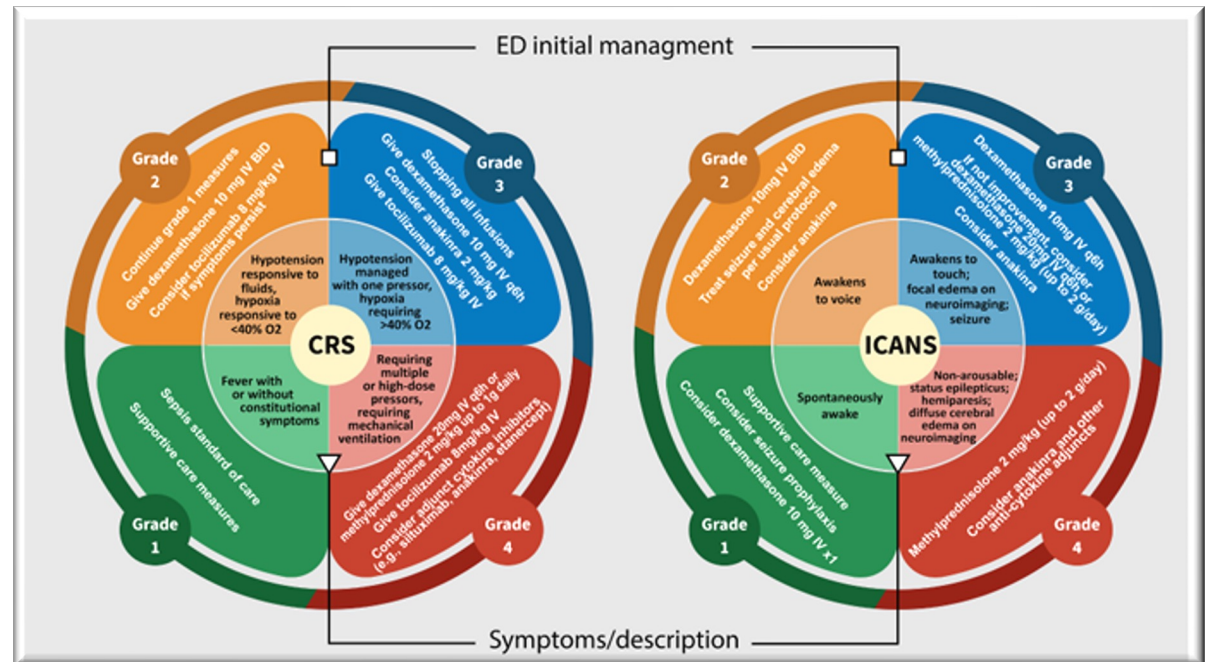
dichiaro

- di NON aver avuto rapporti di finanziamento
- con soggetti portatori di interessi commerciali
 - in campo sanitario negli ultimi due anni.



CRS (Cytokine Release Syndrome)

ICANS (Immune effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome)



Consensus recommendations on the management of toxicity associated with CD3×CD20 bispecific antibody therapy

Jennifer L. Crombie,^{1,*} Tara Graff,^{2,*} Lorenzo Falchi,^{3,*} Yasmin H. Karimi,^{4,*} Rajat Bannerji,⁵ Loretta Nastoupil,⁶ Catherine Thieblemont,⁷ Renata Ursu,⁸ Nancy Bartlett,⁹ Victoria Nachar,⁴ Jonathan Weiss,⁴ Jane Osterson,² Krish Patel,¹⁰ Joshua Brody,¹¹ Jeremy S. Abramson,¹² Matthew Lunning,¹³ Nirav N. Shah,¹⁴ Aayed Aayed,¹⁵ Manali Kamdar,¹⁶ Benjamin Parsons,¹⁷ Paolo Caimi,¹⁸ Ian Flinn,¹⁹ Alex Herrera,²⁰ Jeffrey Shorman,²¹ Marshall McKenna,³ Philippe Armand,¹ Brad Kahl,³ Sonali Smith,^{3,22} Andrew Zelenetz,¹ Lihua Elizabeth Budde,^{20,t} Martin Hutchings,^{23,t} Tycel Phillips,^{1,t} and Michael Dickinson^{24,t}

Incidenza, tempistica, insorgenza della CRS

- sottotipo di malattia,
- prodotto BsAb
- via di somministrazione (ev. vs sc.)
- schema posologico

CRS grado 1 (20%-50%)

CRS grado 2 (5%-29%)

CRS > grado 2 (1%- 7%)

ICANS < 1% - 8%

Comparison of structure, administration, CRS, and neurotoxicity associated with CD3×CD20 BsAb in NHL

Drug	Mosunetuzumab ¹	Epcoritamab ⁸	Glofitamab ⁹	Odronextamab ^{10,7}	
Structure	Fully humanized IgG1 CD3×CD20 BsAb with 1:1 CD3:CD20 ratio of Fab arms	IgG-like anti-CD3×CD20 BsAb. Proprietary format, with point mutations in the Fab portion of the Fc of the antibody and heterodimerization.	Humanized mouse-derived BsAb with 1:2 CD3:CD20 ratio of Fab arms	Fully humanized IgG4 anti-CD3×CD20 BsAb developed using an Fc domain with a mutation in the protein A of the Fc portion	
Route of administration	IV	SC	IV	IV	
Dosing schedule	C1: days 1, 8, 15; C2+: day 1, every 21 d, for up to 8 cycles in CR or up to 17 cycles for PR or SD	C1-3: days 1, 8, 15, and 22; C4-9: days 1 and 15; C10+: day 1, every 28 d until progression	C1: obin, day 1; glofit, days 8 and 15; C2-12: day 1, every 21 d	C1: days 1, 2, 8, 9, 15, 16 of a 21-d cycle; C2-4: days 1, 8, 15 of a 21-d cycle; C5+: day 1, every 14 d; If CR for at least 9 mo: day 1, every 28 d	
CRS mitigation	Step-up dosing	Premedications	Hospitalization	CRS occurrence	
Step-up dosing	C1D1: 1 mg C1D8: 2 mg C1D15: 60 mg C2D1: 60 mg C3+D1: 30 mg	C1D1: 0.16 mg C1D8: 0.8 mg C1D15: 48 mg C1D22: 48 mg C2D1+: 48mg	C1D1: obin 1000 mg C1D8: 2.5 mg C1D15: 10 mg C2D1+: 30 mg	C1D1: 0.2 mg C1D2: 0.5 mg C1D8: 2 mg C1D9: 2 mg C1D15: 10 mg C1D16: 10 mg C2-C4: 80 mg (FL) or 160 mg (DLBCL) C5+: 160 mg (FL) or 320 mg (DLBCL)	
Premedications	(1) A/P 500-1000 mg, 30 min prior, for C1 and C2 (2) Diphenhydramine 50-100 mg, 30 min prior, for C1 and C2 (3) Dexamethasone 20 mg or methylprednisolone 80 mg, 1 h prior, for C1 and C2. Continue all premedications if CRS with prior dose.	(1) A/P 650-1000 mg, 30-120 min before C1 treatments (2) Diphenhydramine 50 mg, 30-120 min before C1 treatments (3) Dexamethasone 15 mg, 30-120 min before C1 treatments and for 3 consecutive days after. Continue dexamethasone thereafter if G2 or G3 CRS with prior dose.	(1) A/P 500-1000 mg, 30 min before all treatments (2) Diphenhydramine 50 mg, 30 min before all infusions (3) Dexamethasone 20 mg, 1 h before treatment on C1D8, C1D15, C2D1, and C3D1. Continue if CRS with prior dose.	(1) A/P 650 mg, 30-60 min prior, during step-up dosing, continue if IRR or CRS with prior dose (2) Diphenhydramine 25 mg, 30-60 min prior during step-up dosing, continue if IRR or CRS with prior dose (3) Dexamethasone 10 mg orally, 12-24 h before split dose, 20 mg IV on day of dosing, 10 mg orally on the day after step-up dosing. Following first full dose, dexamethasone 10 mg before dosing; continue if CRS with prior dose.	
Hospitalization	Optional	C1D15: 24-h admission	C1D8: 24-h admission	Performed during step-up dosing	
CRS occurrence	G1 G2 G3 G4 G5 26% 17% 1% 1% 0%	G1 G2 G3 G4 G5 34% 15% 3% 0% 0%	G1 G2 G3 G4 G5 47% 12% 3% 1% 0%	G1 G2 G3 G4 G5 35%-39% 13% (DLBCL) 0% 0% 0%	
Time course for CRS onset	Median time (h) to CRS onset C1D1: 23.3% C1D8: 5.6% C1D15: 36.4% C2D1: 10.3% C3+D1: 2.4%	Median time (h) to CRS onset C1D1: 5 C1D8: 20 C1D15: 27 C2D1: 38	Median time (h) to CRS onset All doses: 24 C1D15: 20	Median time (h) to CRS onset C1D8: 13.5 (range: 6-52)	Median time (h) to CRS onset All doses: 18-20
Median duration of CRS	3 d (1-29 d)	2 d (range: 1-27 d)	30.5 h (range, 0.5-317 h)	8-10 h (range, 0.1-190 h)	
Neurotoxicity	G 1-2 G3 G4 G5 3% 0% 0% 0%	G1 G2 G3 G4 G5 4.5% 1.3% 0% 0% 0.6%	G 1-2 G 3-4 G5 5% 3% 0%	G 1-2 G 3-4 G5 4% (DLBCL) 0% 0%	



CLASSIFICATION OF CYTOKINE RELEASE SYNDROME

- VALUTARE LA SEVERITÀ DELLA CRS (GRADING)
- GUIDARE IL PROCESSO DECISIONALE
- STABILIRE LE AZIONI TERAPEUTICHE

Determine the Grade of CRS (CARTOX Grading)

- CRS grade should be determined at least twice daily and any time there is a change in patient's status

Category	Symptom/Sign	CRS Grade 1 ^a	CRS Grade 2 ^b	CRS Grade 3 ^b	CRS Grade 4 ^b
Vital signs	Temp ≥ 38°C	Yes	Any	Any	Any
	SBP < 90	No	Responds to IV fluids or low-dose vasopressor	Needs high-dose or multiple vasopressors ^d	Life-threatening
	Needing oxygen for O ₂ sat > 90%	No	FiO ₂ < 40%	FiO ₂ ≥ 40%	Needing ventilator support
Organ toxicity ^c	See Step 1	Grade 1	Grade 2	Grade 3 or grade 4 transaminitis	Grade 4 except grade 4 transaminitis

^a Grade 1 CRS may manifest as fever and/or Grade 1 organ toxicity.

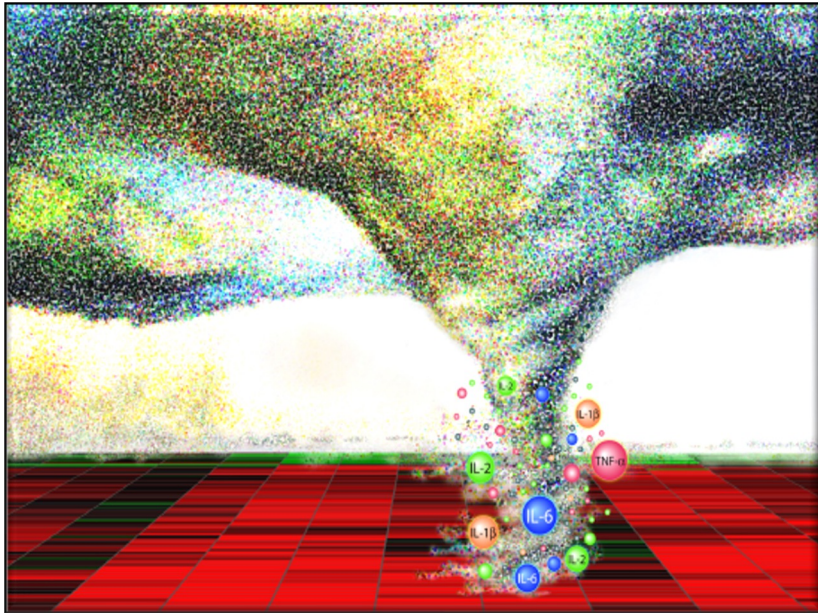
^b For Grades 2, 3, or 4 CRS, any one of the criteria other than temperature is sufficient.

^c Use CTCAE, version 4 for grading of organ toxicity.

^d See Lee DW, et al. *Blood*. 2014 Jul 10;124(2):188-195 for definition of high-dose vasopressors.

Organ toxicities associated with CRS may be graded according to CTCAE v5.0 but they do not influence CRS grading

Cytokine Release Syndrome CRS

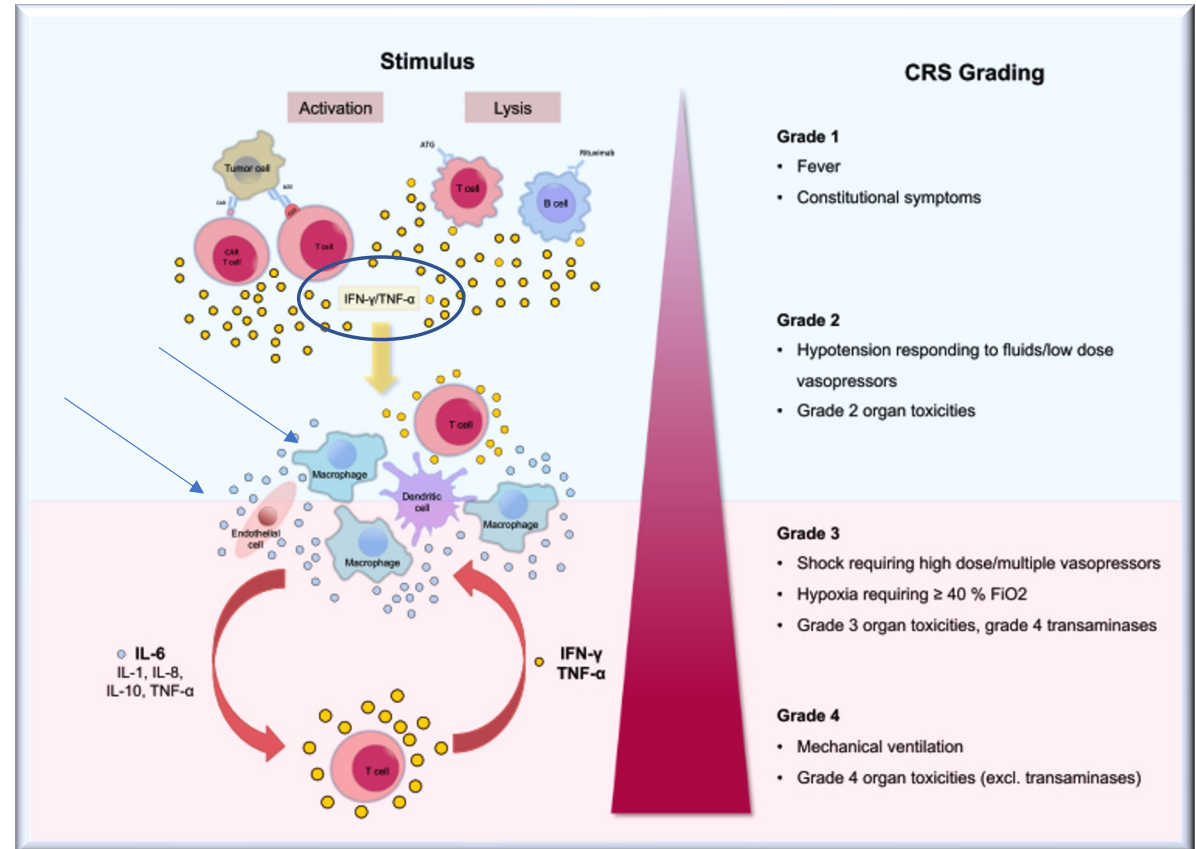


.....risposta sovra fisiologica secondaria a qualsiasi terapia immunologica risultante nell'attivazione o nel coinvolgimento di linfociti T e/o di altre cellule immuno-effettrici, endogene o infuse

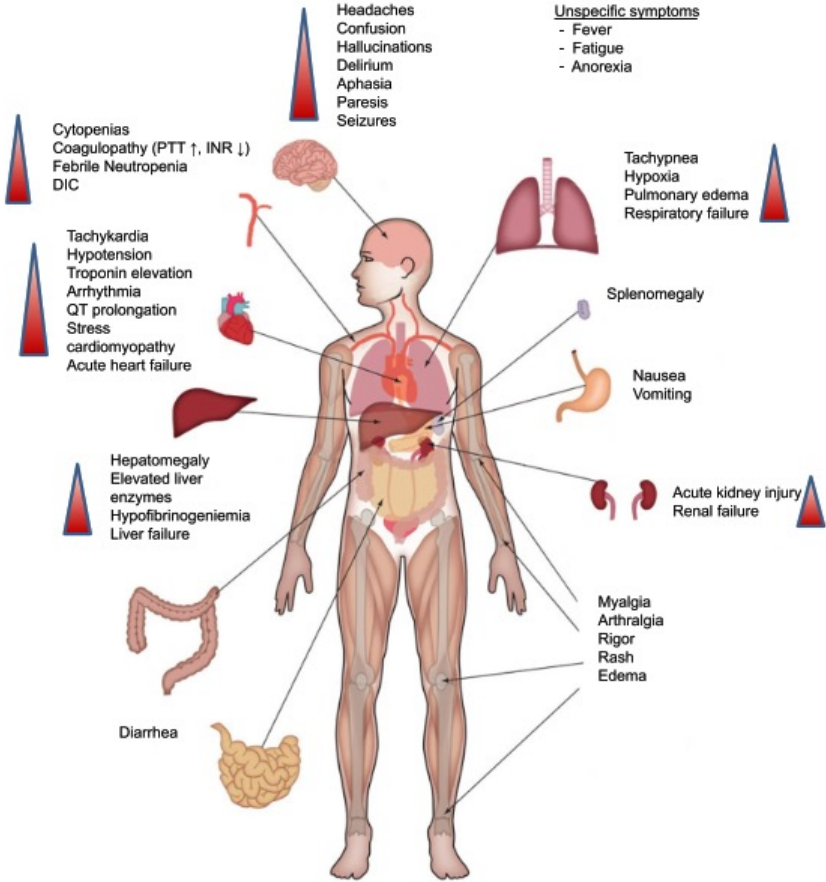
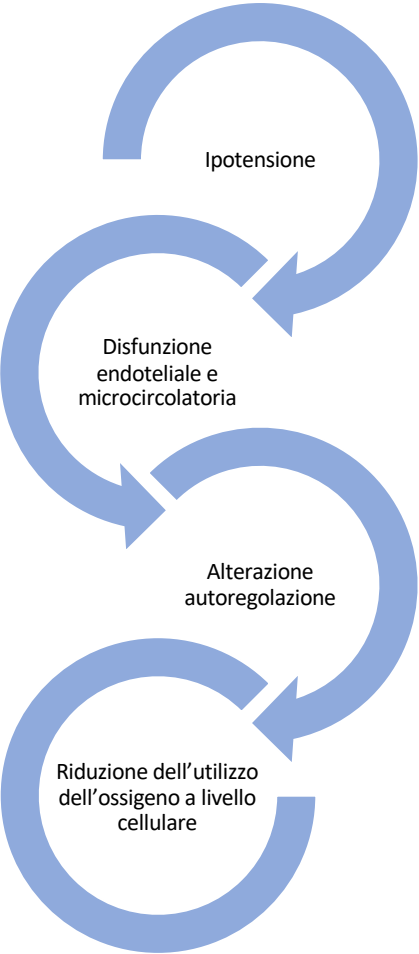
.....i sintomi possono essere gradualmente, devono includere la febbre all'esordio e possono comprendere lo sviluppo di ipotensione, ipossia e disfunzione d'organo

CRS (Cytokine Release Syndrome)

- **Rilascio massiccio di IFN** dalle cellule T attivate o dalle cellule tumorali
- Secrezione di IFN che induce **attivazione** di altre cellule immunitarie, soprattutto **macrofagi**
- Macrofagi attivati producono quantità eccessive di citochine aggiuntive come **IL-6, TNF e IL-10**.
- Attivazione **endotelio (capillary leak syndrome - ipotensione- coagulopatia)**
- Amplificazione della risposta infiammatoria (**produzione di citochine**)



CRS (Cytokine Release Syndrome) impacts multiple organ systems



KEY POINT

DISFUNZIONE ENDOTELIALE E MICROCIRCOLATORIA

Attivazione e danno endoteliale

Le elevate concentrazioni di citochine pro-infiammatorie trasformano l'endotelio da superficie anticoagulante e barriera selettiva a un fenotipo **pro-infiammatorio e pro-trombotico**. In particolare:

- aumenta l'espressione di molecole di adesione (ICAM-1, VCAM-1), favorendo l'adesione e la migrazione leucocitaria
- si riduce la produzione di ossido nitrico (NO), con perdita della regolazione del tono vascolare
- si altera la glicocalice endoteliale, fondamentale per la protezione della parete vascolare

Perdita della funzione di barriera

L'endotelio diventa "permeabile":

- disorganizzazione delle giunzioni intercellulari
- risultato: **leak capillare**, edema interstiziale e peggioramento della diffusione di ossigeno ai tessuti

Squilibrio emostatico e microtrombosi

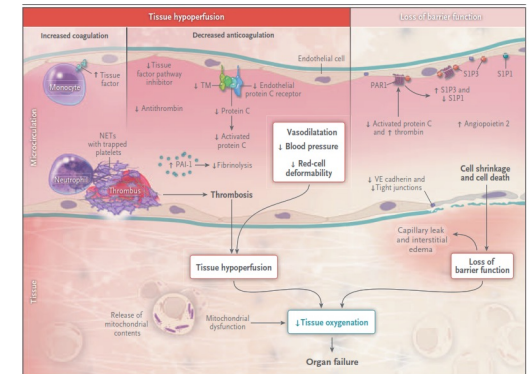
Le citochine inducono:

- attivazione della coagulazione (fattore tissutale)
 - riduzione delle vie anticoagulanti
 - inibizione della fibrinolisi
- formazione di **microtrombi** nel microcircolo

Disaccoppiamento tra rilascio e utilizzo ossigeno

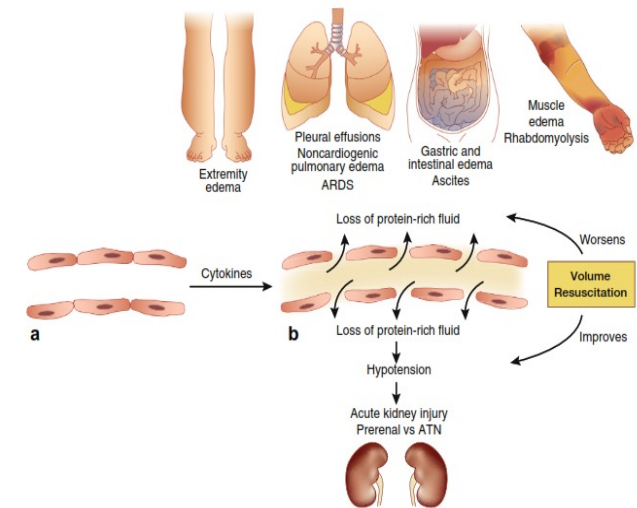
Non è solo un problema di flusso:

- l'ossigeno arriva meno ai tessuti (edema + microtrombi);
 - le cellule lo utilizzano incongruamente per danno mitocondriale da stress ossidativo
- si crea una **ipossia citopatica**.



Jean-Louis Vincent et Al., N Engl J Med 369;9 nejm.Org august 29, 2013

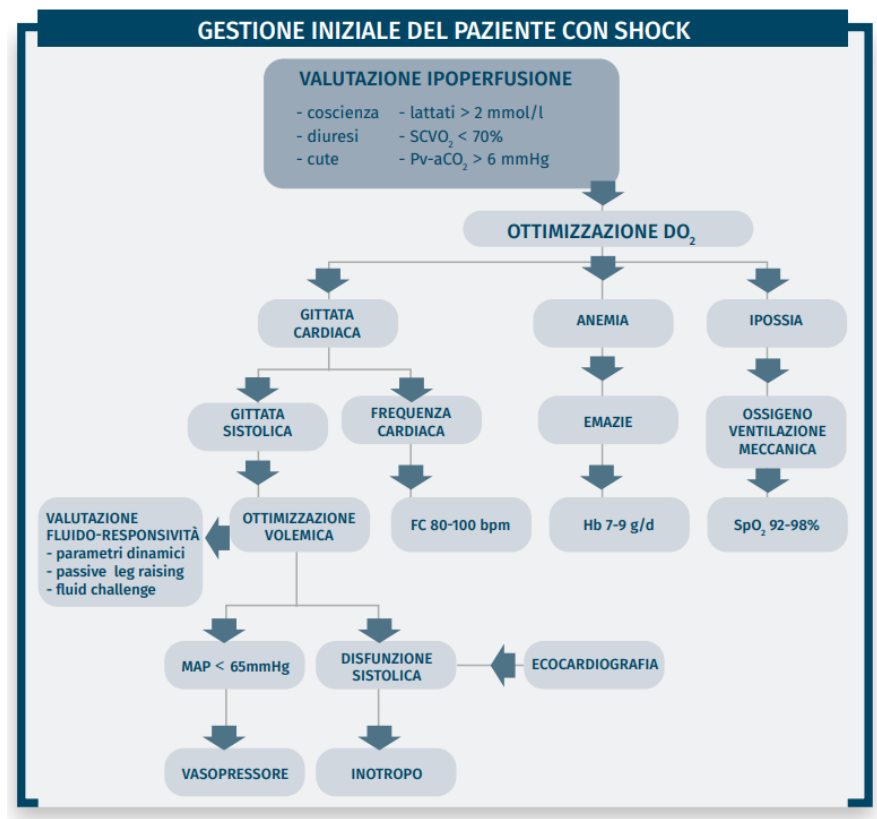
CAPILLARY LEAK SYNDROME



E. Siddall et Al. Kidney International (2017) 92, 37-46



squilibrio sistemico della perfusione che porta ad una diffusa ipossia cellulare e disfunzione degli organi vitali



I determinanti del trasporto, del consumo e dell'estrazione d'ossigeno

Trasporto d'ossigeno (DO_2) = $CI \times Hb \times SaO_2 \times C \times 10$

Consumo d'ossigeno (VO_2) = $CI \times CaO_2 - CvO_2 \times 10$

(non considerando la quota di O_2 disciolto) = $CI \times Hb \times (SaO_2 - SvO_2) \times C$

Estrazione d'ossigeno (O_2ER) = $VO_2/DO_2 = (CaO_2 - SvO_2)/CaO_2$

(non considerando la quota di O_2 disciolto) = $(SaO_2 - SvO_2)/SaO_2$

CO gittata cardiaca, Hb concentrazione di emoglobina, SaO_2 saturazione arteriosa d'ossigeno, SvO_2 saturazione venoso di ossigeno, C costante: rappresenta la quantità di O_2 legato ad 1 g di emoglobina (questo valore è abitualmente 1.34 o 1.39)

ScvO2

“indice globale” dell'equilibrio tra apporto e consumo.

riflette quanto ossigeno rimane nel sangue dopo l'estrazione tissutale

$DO_2 \downarrow$ o $VO_2 \uparrow \rightarrow$ i tessuti estraggono più $O_2 \rightarrow SvO_2 \downarrow$

$DO_2 \uparrow$ o $VO_2 \downarrow \rightarrow$ estrazione minore di $O_2 \rightarrow SvO_2 \uparrow$

TARGET

PAM > 70 mmHg
Diuresi 0,5 ml/Kg/h
Lattati < 1,5 mmol/l
ScvO2 > 70%



La saturazione dell'ossigeno in vena centrale **ScvO2** è un indicatore relativamente affidabile dell'adeguata perfusione degli organi sempre integrato con altri dati di perfusione organo-tissutale come la diuresi e la concentrazione dei lattati sierici.

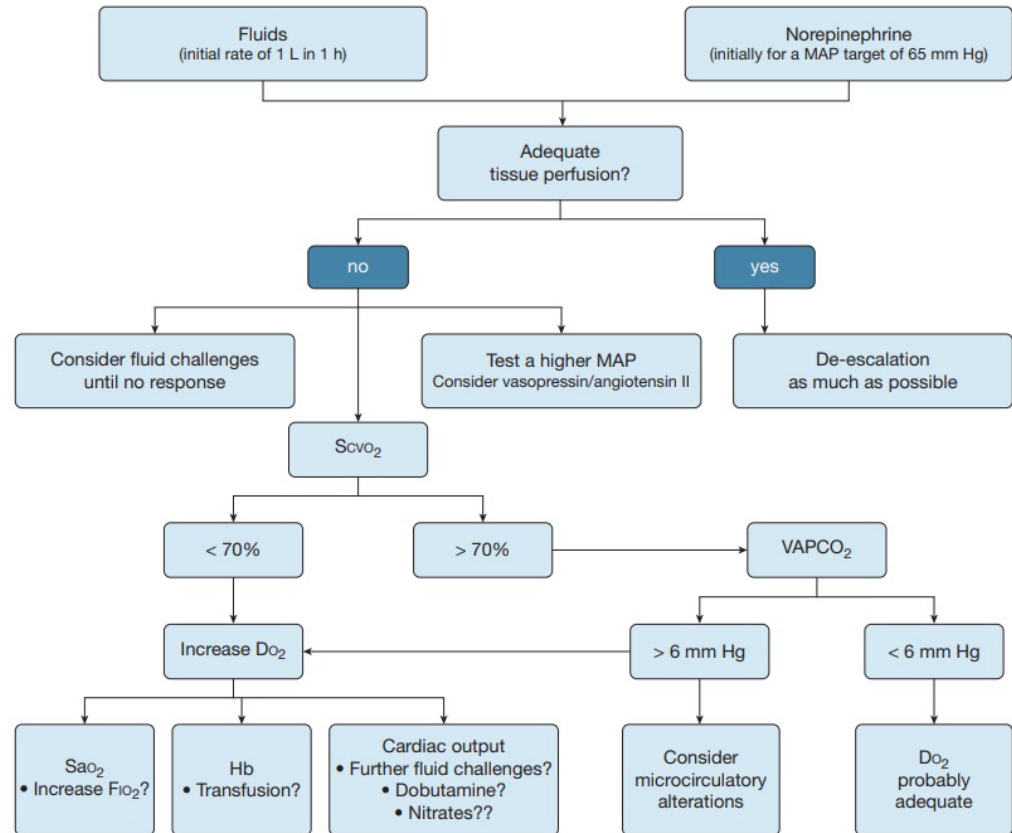


Figure 1 - Suggested algorithm for hemodynamic management of septic shock using $ScvO_2$. Do_2 = oxygen delivery; Hb = hemoglobin; MAP = mitogen-activated protein; SaO_2 = oxygen saturation; $ScvO_2$ = central venous oxygen saturation; $VAPCO_2$ = venoarterial partial pressure of carbon dioxide.

CONFERENCE REPORTS AND EXPERT PANEL

European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) 2025 clinical practice guideline on fluid therapy in adult critically ill patients: part 2—the volume of resuscitation fluids

Armand Mekontso Dessap^{1,18}, Fayez AlShamsi², Alessandro Belletti³, Daniel De Backer⁴, Anthony Delaney⁵, Morten Hylander Møller⁶, Segolène Gendreau^{1,18}, Glenn Hernandez⁷, Flavia R. Machado⁸, Mervyn Mer⁹, Manuel Ignacio Monge Garcia¹⁰, Sheila Nainan Myatra¹¹, Zhiyong Peng¹², Anders Perner¹³, Michael R. Pinsky¹³, Sameer Sharif¹⁴, Jean-Louis Teboul¹⁵, Antoine Vieillard-Baron¹⁶ and Waleed Alhazzani^{17,19} on behalf of the European Society of Intensive Care Medicine

Take-home message

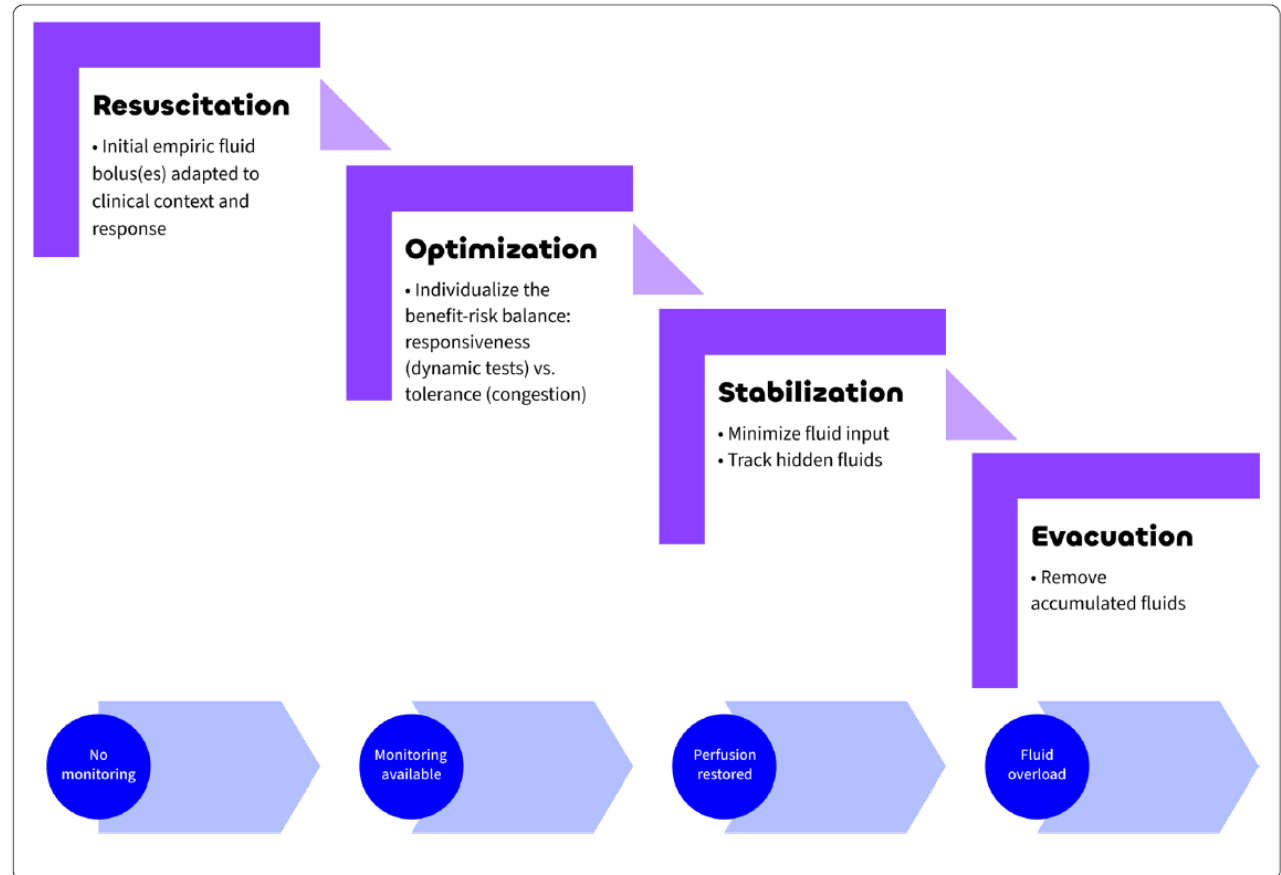
In adults with sepsis or septic shock, we suggest to administer up to 30 ml/kg of intravenous crystalloids in the initial phase, with adjustments based on clinical context and frequent reassessments, and to use an individualized approach in the optimization phase. We were unable to make a recommendation for or against systematic restrictive or liberal fluid administration in the optimization phase.

~~one size fits all~~

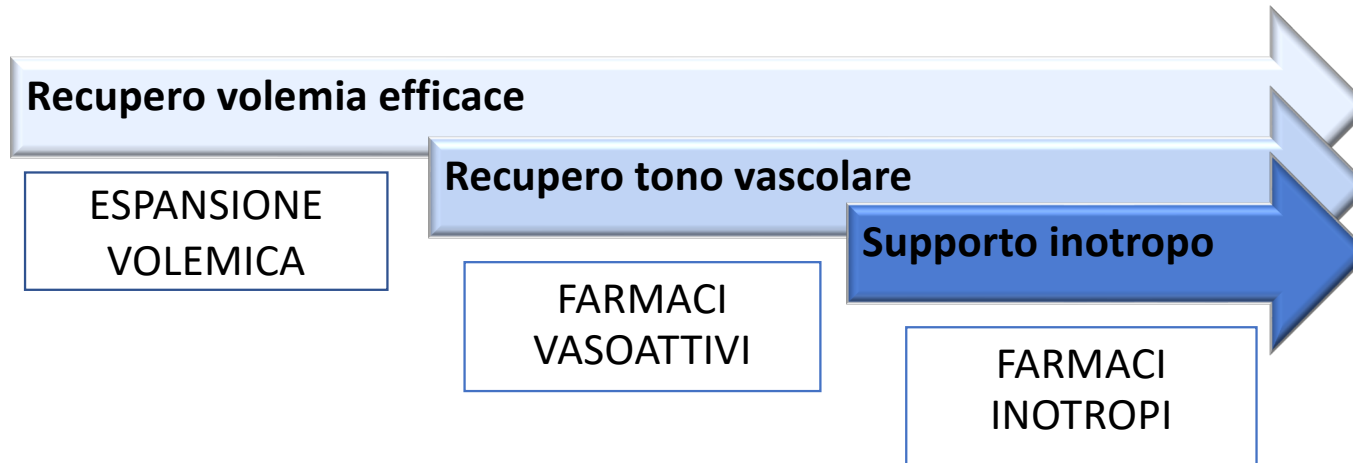
Fluid responsiveness

Targeted, adaptive, and continuously reassessed therapy

FLUID MANAGEMENT



Vasopressori



NORADRENALINA PRIMA SCELTA

- Non vi è in letteratura un accordo circa la definizione della dose massima di noradrenalina utilizzabile. Uno studio retrospettivo ha mostrato come una dose di noradrenalina base >0.5 mcg/kg/min (equivalente a >1 mcg/kg/min di noradrenalina tartrato) prima della somministrazione di un secondo agente vasopressore fosse un fattore di rischio indipendente di mortalità.

Bassi E, Park M, Azevedo LC: Therapeutic strategies for high-dose vasopressor-dependent shock. Crit Care Res Pract 2013, 2013:654708.

Luckner G, Dunser MW, Jochberger S, Mayr VD, Wenzel V, Ulmer H, Schmid S, Knotzer H, Pajk W, Hasibeder W et al: Arginine vasopressin in 316 patients with advanced vasodilatory shock. Crit Care Med 2005, 33(11):2659-2666.

non è appropriato considerare l'adrenalina come il vasopressore di prima scelta e non è certa l'appropriatezza dell'utilizzo dell'adrenalina come secondo vasopressore in combinazione con la noradrenalina, in presenza di un severo stato di vasoplegia o in presenza di una disfunzione cardiaca/ridotta contrattilità ventricolare sinistra.

Myburgh JA, Higgins A, Jovanovska A, Lipman J, Ramakrishnan N, Santamaria J: A comparison of epinephrine and norepinephrine in critically ill patients. Intensive Care Med 2008, 34(12):2226-2234.

Recupero tono vascolare

FARMACI VASOATTIVI



- La vasopressina è un ormone sintetizzato nell'ipotalamo che viene rilasciato in seguito all'incremento dell'osmolarità plasmatica, alla riduzione della pressione arteriosa e del riempimento cardiaco. Agisce sui recettori:
 - ✓ V1 espressi a livello delle cellule muscolari lisce dei vasi e sono responsabili della vasocostrizione;
 - ✓ V2 espressi nei dotti collettori renali e aumentano la ritenzione di acqua (effetto antidiuretico);
 - ✓ V3 infine si trovano nella porzione anteriore della ghiandola pituitaria e nell'ippocampo e modulano la secrezione di corticotropina.
- Breve emivita (4-20 minuti), per cui si somministra in infusione continua. L'utilizzo di vasopressina da sola nei pazienti con shock settico, alla dose massima di 0.2 U/min, non si è dimostrata in grado di raggiungere il valore target di MAP, richiedendo la contemporanea somministrazione di noradrenalina.



Lauzier F, Levy B, Lamarre P, Lesur O: Vasopressin or norepinephrine in early hyperdynamic septic shock: a randomized clinical trial. Intensive Care Med 2006, 32(11):1782-1789.

- L'utilizzo della vasopressina come vasopressore di prima scelta non è appropriato.
- È appropriato l'utilizzo di vasopressina/terlipressina come secondo vasopressore in associazione alla noradrenalina, in presenza di un severo stato di vasoplegia e l'infusione continua di vasopressina è da preferire rispetto alla somministrazione di terlipressina, per la lunga emivita di quest'ultima e la lunga durata d'azione. La terlipressina agisce solo sui recettori V1.

Liu ZM, Chen J, Kou Q, Lin Q, Huang X, Tang Z, Kang Y, Li K, Zhou L, Song Q et al: Terlipressin versus norepinephrine as infusion in patients with septic shock: a multicentre, randomised, double-blinded trial. Intensive Care Med 2018, 44(11):1816-1825.

Review

The Potential Role of Extracorporeal Cytokine Removal in Hemodynamic Stabilization in Hyperinflammatory Shock

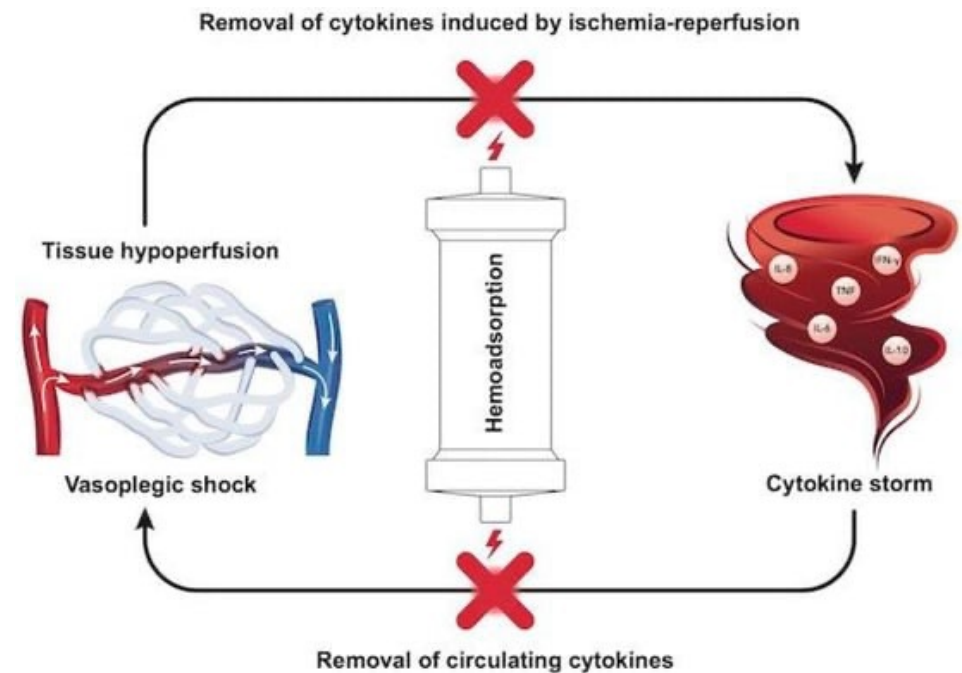
Fatime Hawchar ^{1,†}, Cristina Rao ^{2,†}, Ali Akil ³, Yatin Mehta ⁴, Christopher Rugg ⁵ , Joerg Scheier ², Harriet Adamson ², Efthymios Deliargyris ⁶ and Zsolt Molnar ^{1,7,8,9,*} 

- Shock che persiste per più di 6 ore
- Livelli elevati di lattato (>2,9 mmol/L)
- Elevato fabbisogno di norepinefrina (>0,3 µg/kg/min)

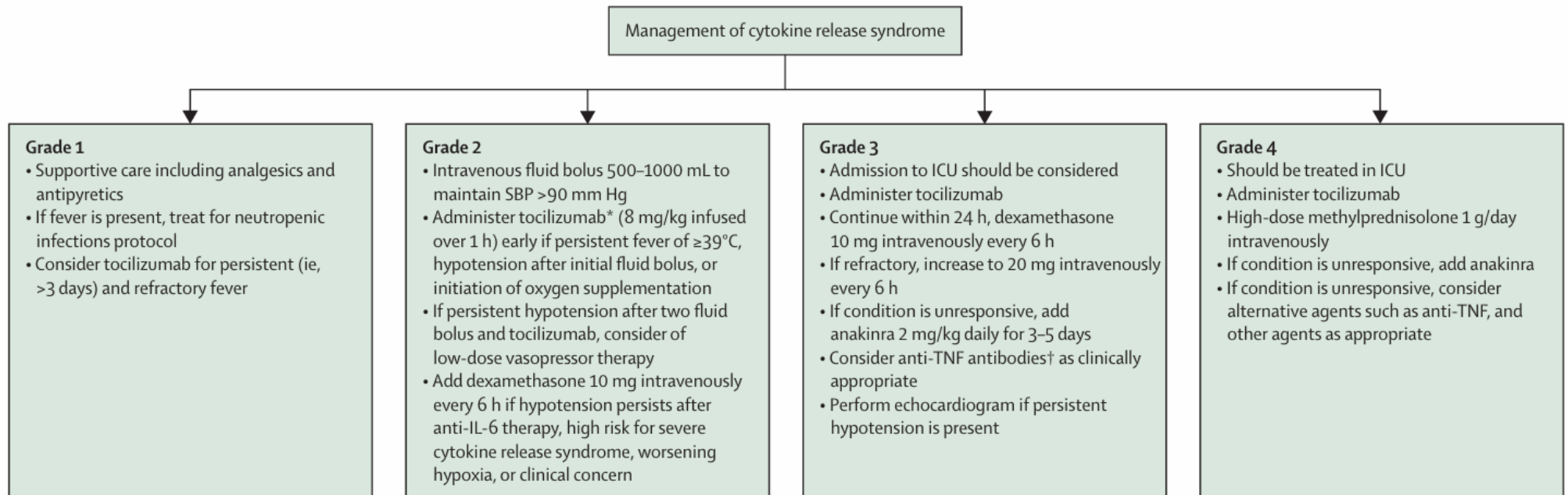
Obiettivo: valutare l'effetto dell'emoassorbimento sulla necessità di supporto vasopressorio.

Conclusioni: dalla revisione emerge una **riduzione significativa del fabbisogno di vasopressori** nei pazienti critici trattati, con evidenza di un effetto terapeutico già a 24 ore. Tuttavia, i risultati sono caratterizzati da **elevata eterogeneità** tra gli studi.

Le **colonne di emoadsorbimento** presentano una superficie che assorbe molecole di peso molecolare medio (molecole idrofobe tra **5 -60 kDa**), come **citochine e altri mediatori infiammatori** sono escluse dall'adsorbimento le molecole con peso molecolare **>70 kD**, come **l'albumina e le immunoglobuline**



Recommendations for management of cytokine release syndrome by grade of severity according to **ASTCT**(The American Society for Transplantation and Cellular Therapy)



94 pz. infusi con **CAR-T** (2020 - 2026)

- n° **87** pz per linfoma
- n° **4** pz. mieloma
- n° **3** leucemia linfoblastica (2 infusioni in uso compassionevole)

94 pz. infusi con CAR-T (2020 - 2026)

CRS

totale: 73/94 (78%), di cui Grado 3-4 -> 9/94 (9.5%)

- 2020-2022: G3-4 -> 5/29 (17%)
- 2023-2024: G3-4-> 3/44 (7%)
- 2025-2026: G3-4 -> 1/21 (5%)

ICANS

totale: 28/94 (30%), di cui Grado 3-4: 14/94 (15%)

- 2020-2022: 6/29 (21%) di cui G3-4 -> 5/29 (17%)
- 2023-2024: 15/44 (34%) di cui G3-4 -> 8/44 (18%)
- 2025-2026: 7/21 (33%) di cui G3-4 -> 1/21 (5%)

94 pz. infusi con CAR-T (2020 - 2026)

Trasferimento in rianimazione

totale:

- 2020-2022: 6/29 (21%) -> intubazione 2/29 (7%)
- 2023-2024: 8/44 (18%) -> intubazione 3/44 (7%)
- 2025-2026: 2/21 (9.5%) -> intubazione 1/21 (5%)

Infusione diretta in rianimazione

totale:

- 2020-2022: 3/29 (10%) -> intubazione 1/29 (3%)
- 2023-2024: 4/44 (9%) -> intubazione 1/44 (2%)
- 2025-2026: 3/21 (14%) -> intubazione 0 (infusione per necessità tecniche, non cliniche)

94 pz. infusi con CAR-T (2020 - 2026)

Mortalità acuta (entro 30 giorni)

- 2020-2022: 1/29 (3%)
- 2023-2024: 1/44 (2%)
- 2025-2026: 0/21

GRAZIE PER L'ATTENZIONE



TUTORSHIP
Utilizzo immunoterapia - anticorpi monoclonali bispecifici nell'ambito di struttura ospedaliera specialistica di Ematologia generale

29 aprile 2026
15 ottobre 2026

SAVONA

e

The poster features a vibrant, futuristic design with a central glowing sphere, a DNA double helix, and various molecular structures. The background is a dark blue space with stars and a lightning bolt. The text is in white and yellow, providing clear information about the tutoring program.