

## Extrakorporale Zytokinentfernung bei schwerem CAR-T-Zell-assoziiertem Zytokinfreisetzungssyndrom

Klaus Stahl<sup>a</sup>, Bernhard M.W. Schmidt<sup>b</sup>, Marius M. Hoepfer<sup>c</sup>, Thomas Skripuletz<sup>d</sup>, Nora Möhnd, Gernot Beutel<sup>e</sup>, Matthias Eder<sup>e</sup>, Tobias Welte<sup>c</sup>, Arnold Ganzer<sup>e</sup>, Christine S. Falk<sup>f</sup>, Christian Koenecke<sup>e</sup>, Sascha David<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Abteilung für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland

<sup>b</sup> Abteilung für Nephrologie und Hypertonie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland

<sup>c</sup> Abteilung für Beatmungsmedizin und Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL), Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland

<sup>d</sup> Abteilung für Neurologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland

<sup>e</sup> Abteilung für Hämatologie, Hämostase, Onkologie und Stammzelltransplantation, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland

<sup>f</sup> Institut für Transplantationsimmunologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland  
*J Crit Care. 2020 Feb 19;57:124-129*

*Dieser Fall berichtet über einen 64-jährigen männlichen Patienten, der auf die Intensivstation aufgenommen wurde, nachdem er sechs Tage zuvor CD19-spezifische CAR-T-Zellen zur Behandlung eines rezidierten diffusen großen B-Zell-Lymphoms (DLBCL) nach drei vorangegangenen Chemotherapie-Sitzungen und vorheriger autologer Stammzelltransplantation erhalten hatte.*

### Fallbeschreibung:

- Der Patient entwickelte am 4. Tag Episoden von Fieber, leichter Hypotonie sowie Dyspnoe und wurde zur weiteren Überwachung auf die Intensivstation verlegt
- Bei Aufnahme war er fieberfrei, wach und voll orientiert, zeigte jedoch leichte Anzeichen einer Enzephalopathie
- Der mittlere arterielle Druck (MAP) betrug 63 mmHg bei leichter Tachykardie von 115/min und einer normalen peripheren Sauerstoffsättigung (SpO<sub>2</sub>) von 96% bei Raumluft und unauffälliger Diurese von 100 ml/h
- Die Laborauswertungen waren mit Ausnahme erhöhter CRP-Werte (215 mg/L) ebenfalls unauffällig
- Zu diesem Zeitpunkt wurde bei dem Patienten ein Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS) Grad 2 gemäß den Konsensuskriterien von Lee Santomaso diagnostiziert, so dass er eine Einzeldosis Tocilizumab (monoklonaler Antikörper gegen IL-6 Rezeptor) in der empfohlenen Dosis von 8 mg/kg (600 mg) erhielt
- In den folgenden 24 Stunden erhielt der Patient etwa 5 Liter kristalloide Volumenersatzlösung und ließ sich darunter zunächst klinisch gut stabilisieren
- Infolge des plötzlichen Auftretens eines schweren Schockzustandes 24 Stunden später wurden neben einer weiteren aggressiven Volumenexpansion hohe Dosen von Noradrenalin erforderlich, um einen mittleren arteriellen Druck (MAP) über 65 mmHg aufrechtzuerhalten
- Das erweiterte hämodynamische Monitoring zeigte einen Herzindex (HI) von 1,54 l/min/m<sup>2</sup>, der hauptsächlich auf eine stark reduzierte Vorlast zurückzuführen war
- Durchaus überraschend wurde ein erhöhter systemischer Gefäßwiderstand festgestellt (SVRI 3273 dyn\*s\*cm<sup>-5</sup>\*m<sup>2</sup>), was keine Vasoplegie, sondern eine schwerwiegende Minderbefüllung und eine geringe Vorlast aufgrund eines massiven Kapillarlecks als primären Schockmechanismus nahelegte

## 18/2020 Case of the week

- Der Patient wurde im weiteren Verlauf rasch anurisch, entwickelte eine Laktatazidose und wurde daher mit einer Slow Low-Efficient Daily Dialyse (SLEDD) behandelt
- Zusätzlich wurde eine inotrope Unterstützung mit Dobutamin begonnen (obwohl das pathophysiologische Problem seines niedrigen Herzindex noch immer die Minderbefüllung und nicht ein Problem der myokardialen Kontraktilität war)
- Es erfolgten 3 weitere Gaben von Tocilizumab (8 stündlich)
- Der Patient wurde aufgrund einer fortschreitenden Enzephalopathie, die letztlich zum Bewusstseinsverlust führte, intubiert und fortan mechanisch beatmet
- Da der Patient auf die Behandlung mit wiederholten Dosen Tocilizumab nicht ansprach und die massive Volumensubstitution zu einer raschen Verschlechterung des klinischen Verlaufs mit Notwendigkeit hoher Vasopressor- und Inotropika-Dosierungen führte, wurde zusätzlich ein extrakorporaler Zytokin-Adsorber (CytoSorb) in den Dialysekreislauf integriert

### Behandlung

- Es wurden 5 CytoSorb-Behandlungen über insgesamt etwa 48 Stunden durchgeführt. Der erste Adsorber wurde 16 Stunden lang verwendet, während die folgenden Adsorber alle 8 Stunden gewechselt wurden (um die Adsorptionsdosis zu erhöhen)
- CytoSorb wurde in Kombination mit SLEDD mit dem Genius-System verwendet (Fresenius Medical Care)

### Messungen

- Hämodynamik und Katecholaminbedarf
- Zirkulierende Zytokine und Permeabilitätsfaktoren
- Marker der Endothelschädigung

### Ergebnisse

- Zunächst verschlechterte sich die hämodynamische Situation weiter und der klinische Verlauf über die nächsten 24 Stunden war äußerst kritisch. Die Noradrenalin-Dosis stieg auf 0,53 µg/kg/min, wobei zur Aufrechterhaltung der Organperfusion zusätzlich die Gabe von Adrenalin erforderlich wurde (0,21 µg/kg/min). Nach der Intensivierung der CytoSorb-Dosis in Form von 8 stündlichen Adsorberwechseln konnte der Schockzustand innerhalb der nächsten Stunden vollständig umkehrt werden, während die Vasopressor-Dosierungen auf etwa 1/10 der Spitzendosis und die inotrope Unterstützung vollständig beendet werden konnte
- Nach 24 Stunden CytoSorb-Behandlung war ein breites Spektrum pro-inflammatorischer Zytokine um mehr als 50% im Vergleich zu den Ausgangskonzentrationen vor Beginn der CytoSorb-Behandlung (und damit den Spitzenkonzentrationen, die im Verlauf des CRS erreicht wurden), reduziert. Besonders IL-6-, IFN-gamma-, TNF-α-, IL-1α- sowie IL-1β-assozierte Chemokine konnten während der Zytokin-Adsorption deutlich gesenkt werden
- Allerdings stiegen Marker, die eine Endothelschädigung anzeigen, stetig an (z.B. der Angiotensinogen-2/Angiotensin-1-Quotient), was zu einer starken Endothelaktivierung und einem damit verbundenen Kapillarleck in ex-vivo-Tests führte

## Patienten Follow-Up

- Der Patient erholte sich in den folgenden Tagen weiter
- Am 8. Tag wurde er extubiert und die Vasopressorengabe vollständig beendet. Zwei Tage später wurde er dann in eine hämato-onkologische Abteilung verlegt
- Leider wurde der Patient mit Neutropenie und einer Trias aus Vancomycin-resistenter Enterokokken (VRE) Sepsis, sekundärer hämophagozytischer Lymphohistiozytose (HLH) und Zytomegalievirus-Reaktivierung (CMV) erneut intensivpflichtig
- Trotz gezielter therapeutischer Maßnahmen verstarb der Patient am 23. Tag nach der CAR-T-Zelltherapie

## Schlussfolgerungen:

- Nach bestem Wissen der Autoren ist dies der erste Patient mit progredientem Schock im Rahmen eines CRS, der mit einer extrakorporalen Zytokin-Adsorptionsstrategie behandelt wurde
- Die Ergebnisse zeigen den Einfluss von CytoSorb auf die hämodynamische Stabilisierung und die Wirksamkeit bei der Absorption verschiedener Zytokine, jedoch nicht von endothelialen Wachstumsfaktoren
- Die Ergebnisse dieses Fallberichts weisen auf die Möglichkeit hin, dass die Entfernung von hohen Plasmaspiegeln zirkulierender Zytokine, statt der pharmakologischen Blockade nur eines einzigen Schlüsselzytokins allein, eine wirksamere Behandlungsstrategie für ein schweres CRS sein könnte