

## Neuartiger Einsatz der extrakorporalen Blutreinigung zur Behandlung einer schweren, refraktären Neurotoxizität nach chimärer Antigen-Rezeptor-T-Zell-Therapie - ein Fallbericht

Singbartl K<sup>1</sup>, Rosenthal A<sup>2</sup>, Leis J<sup>2</sup>, Patel B<sup>1</sup>, Sen A<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinik für Intensivmedizin, Mayo Clinic, Phoenix, AZ, USA

<sup>2</sup> Abteilung für Hämatologie/Onkologie, Medizinische Klinik, Mayo Clinic, Phoenix, AZ, USA

Crit Care Explor 2021; 3(7): e0472

*Dieser Fall berichtet über einen 53-jährigen männlichen Patienten mit primär refraktärem hochgradigem B-Zell-Lymphom, der zur Durchführung einer chimären Antigen-Rezeptor (CAR) -T-Zell-Therapie ins Krankenhaus aufgenommen wurde.*

### Fallbeschreibung

- Zuvor waren diverse Behandlungsversuche mit Rituximab, Etoposid, Prednison, Vincristin, Cytosan und Doxorubicin sowie Rituximab, Oxaliplatin, Cytarabin und Dexamethason fehlgeschlagen
- Zusätzlich hatte er 5 Tage vor der Krankenhausaufnahme eine Lymphozyten-depletierende Chemotherapie mit Fludarabin und Cytosan erhalten
- Am Tag der Krankenhausaufnahme (Tag 0) wurde die CAR-T-Infusion (mit Axicabtagen-Ciloleucel) ohne unmittelbare Nebenwirkungen begonnen
- Das C-reaktive Protein (CRP) stieg an Tag 3 an, während seine Ferritinwerte bis Tag 5 normal blieben
- Klinische Analysen zum Vorliegen eines Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS) und des Immuneffektorzell-assoziierten Neurotoxizitätssyndroms (ICANS) waren zu diesem Zeitpunkt negativ
- Am 4. Tag entwickelte er dann Fieber von 39,1°C (Grad 1 CRS), während die Untersuchung für ein ICANS negativ blieb (Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy (ICE) Score 10/10), begleitet von kontinuierlich steigenden CRP-Werten
- Am Abend des 5. Tages wurde er leicht desorientiert und zeigte eine veränderte Handschrift
- Anhaltendes Fieber und eine erneute Hypotonie an Tag 6 veranlassten die erste Gabe von Tocilizumab (Grad 2 CRS, ICE 9/10), gefolgt von zwei weiteren Dosen wenig später
- Außerdem wurde intermittierend Flüssigkeit gegeben und eine Behandlung mit Dexamethason initiiert
- Seine CRP-Werte begann zu sinken, während der Ferritinwert weiter anstieg
- Die sich verschlechternde Nierenfunktion, die Entwicklung eines hyperaktiven Deliriums und der Bedarf an Vasopressoren erforderten schließlich die Verlegung auf die Intensivstation an Krankenhaustag 8
- Eine Knochenmarksbiopsie zu diesem Zeitpunkt zeigte keinen Hinweis auf ein Lymphom, jedoch auf eine ausgeprägte Hämophagozytose, die mit einem HLH/Makrophagen-Aktivierungssyndrom auf Grundlage eines CRS vereinbar war
- Trotz fortlaufender supportiver Therapie, einschließlich kontinuierlicher Nierenersatztherapie (CRRT) und Behandlung mit (eskalierenden Dosen von) Dexamethason, verbesserte sich der klinische Zustand des Patienten nicht
- Die Untersuchung auf zugrundeliegende Infektionen blieb negativ, mit Ausnahme eines positiven Clostridium-difficile-Nachweises (Polymerase-Kettenreaktion für das Toxin) mit anhaltender Diarrhöe (er war ca. 1 Monat vor der Aufnahme positiv auf C. difficile-Toxin getestet worden)

- Neuroimaging- und Elektroenzephalographie-Untersuchungen waren ebenfalls unauffällig
- Eine Lumbalpunktion wurde wegen refraktär niedriger Thrombozytenzahlen und Fibrinogenwerte (weniger als 110 mg/dL) aufgeschoben
- Er wurde zunehmend enzephalopathisch (ICE 7/10). Seine Ferritinwerte stiegen weiter an, und die IL-6-Werte lagen über der oberen Nachweisgrenze (mehr als 400 pg/ml)
- Es wurden zusätzliche Dosen von Tocilizumab und eine Dosis Anakinra (IL-1-Rezeptor-Antagonist) gegeben, gefolgt von der Verabreichung von Methylprednisolon
- Die sich drastisch verschlechternde Enzephalopathie (ICE 2/10, geschützte Atemwege, Krankenhaustag 9) zusammen mit anhaltend erhöhten Entzündungsmarkern führte zur Evaluierung neuer Rettungsoptionen
- Nach sorgfältiger Abwägung der Risiken und des Nutzens wurde von dem lokalen Ethikkomitee eine Notfallgenehmigung für die Anwendung der extrakorporalen Blutreinigung mit CytoSorb (CytoSorbents) erteilt
- Da eine selektive Blockade einzelner Mediatoren möglicherweise nicht ausreicht, um die Gesamtreaktion abzuschwächen, suchten die Autoren nach einer Rettungsstrategie, die eine kontinuierliche Zytokinelimination mit breitem Spektrum ermöglicht, und so wurde am Krankenhaustag 11 eine kontinuierliche Hämoadsorption mit CytoSorb begonnen

### Behandlung

- Es wurden 6 CytoSorb-Adsorber über die folgenden 4 Tage für jeweils 12-24 Stunden eingesetzt
- CytoSorb wurde in Verbindung mit einer Standard-CRRT (Prismaflex M150 mit einem AN69-Membranhämofilter, Baxter Healthcare Corporation) verwendet, die im kontinuierlichen venovenösen Hämodiafiltrationsmodus betrieben wurde
- Blutfluss: 250 mL/min
- Ultrafiltrationsrate 0-250 mL/h
- Eine systemische Antikoagulation wurde aufgrund der persistierenden Thrombozytopenie und der niedrigen Fibrinogenwerte nicht in Erwägung gezogen

### Messungen

- Inflammation
- Neurostatus
- Nierenfunktion
- Sicherheit

### Ergebnisse

- Die Entzündungsmarker, insbesondere IL-6, begannen innerhalb von 48 Stunden nach der Hämoadsorptionsbehandlung rapide zu sinken und setzten diesen Trend während des gesamten Behandlungsverlaufs fort (Reduktion um mehr als 95 %)
- Die Behandlung war ferner mit einer vollständigen Auflösung des Immuneffektorzell-assoziierten Neurotoxizitätssyndroms innerhalb der folgenden drei Tage verbunden (ICE-Score 10/10)
- Die Hämoadsorptionstherapie führte ebenfalls zu einer vollständigen Erholung der Nierenfunktion innerhalb der nächsten 3 Tage
- Die Behandlung wurde gut vertragen, ohne offensichtliche Nebenwirkungen

## Patienten Follow-up

- Der Patient wurde am nächsten Tag (Krankenhaustag 16) von der Intensivstation verlegt und erholte sich während des restlichen Krankenhausaufenthalts weiter
- Er wurde am 25. Krankenhaustag ohne Anzeichen einer sekundären Endorgan-Dysfunktion nach Hause entlassen und befindet sich derzeit in der CAR-T-Nachbetreuung

## Schlussfolgerung

- Dieser Fall stellt die erste berichtete, erfolgreiche Anwendung der extrakorporalen Blutreinigung mit CytoSorb zur Behandlung einer schweren, refraktären Neurotoxizität nach CAR-T-Zell-Therapie dar
- Da die selektive Blockade einzelner Mediatoren möglicherweise nicht ausreicht, um die Gesamtantwort abzuschwächen, wurde die CytoSorb-Hämoadsorptionstherapie als Rettungsstrategie gewählt, die eine kontinuierliche Zytokinelimination mit breitem Spektrum ermöglicht, anstatt einzelne Zytokine selektiv zu blockieren
- Daher ist dies ein weiterer Fallbericht über den Einsatz der CytoSorb-Therapie auf dem vielversprechenden Gebiet der Komplikationen der chimären Antigenrezeptor (CAR-)T-Zell-Therapie und die erste Veröffentlichung, die sich speziell auf die Neurotoxizität nach dieser Krebsimmuntherapie konzentriert
- Die Autoren geben an, dass es sehr unwahrscheinlich ist, dass CytoSorb Tozilizumab oder andere Antikörper aufgrund seines großen Molekulargewichts >60 kDa aus der Zirkulation entfernt
- Die Autoren weisen darauf hin, dass die positiven Effekte nicht durch die Standard-CRRT allein zu erklären sind, da diese Zytokine nicht in relevanter Menge entfernt