



CAMPUS INNENSTADT
 KINDERKLINIK UND KINDERPOLIKLINIK
 IM DR. VON HAUNERSCHEN KINDERSPITAL
 Direktor: Prof. Dr. C. Klein



Klinikum der Universität München · Dr. v. Haunersches Kinderspital
 Abteilung Hämatologie / Onkologie · Lindwurmstraße 4 · 80337 München

nachrichtlich:

Familie Kutter, Breitensteinstr. 14,
 83727 Schliersee

**Abteilung für pädiatrische Hämatologie,
 Onkologie, Hämostaseologie und
 Stammzelltransplantation**

Leiter: Prof. Dr. Tobias Feuchtinger

Telefon +49 (0)89 4400 - 52759 (Skr.)

Telefax +49 (0)89 4400 - 54719

E-Mail

kinderkrebszentrum@med.uni-muenchen.de

Onkologisch/Hämatologische Station Intern 3

OÄ Dr. V. Binder

Telefon +49 (0)89 4400 - 52867

Telefax +49 (0)89 4400 - 54719

E-Mail vera.binder@med.lmu.de

Onkologisch Hämatologische Tagesklinik

Prof. Dr. I. Schmid

Telefon +49 (0)89 4400 - 54499

Telefax +49 (0)89 4400 - 57514

E-Mail irene.schmid@med.lmu.de

Stammzelltransplantation

Prof. Dr. M. Albert

Telefon +49 (0)89 4400 - 52785

Telefax +49 (0)89 4400 - 57171

E-Mail malbert@med.lmu.de

Herrn
 Johannes Schiffer
 Kirchplatz 1
 83734 Hausham

Ihr Zeichen:

Unser Zeichen: 5867622 - 0051228347

München, den 08.10.2018/cm

Sehr geehrte Kolleginnen und Kollegen,

wir berichten Ihnen über **Nicolas Kutter, geb. am 21.02.1999**, der sich regelmäßig in unserer onkologischen Behandlung befindet.

Diagnosen: c-ALL (Leukozyten 222000/µl, ZNS negativ, > 10 Jahre), ED 09/2011

Therapie nach Protokoll COALL 08-09 HR ab dem 14.09.2011

Z.n. schwerer nekrotisierender Pankreatitis 04/2012 mit Ausbildung von

Pseudozysten, transientem insulinpflichtigen Diabetes mellitus, exokriner

Pankreasinsuffizienz, Laparatomie mit Drainage der Pankreaspseudozyste 06/2012

Z.n. Ösophagusruptur mit Weichteilemphysem

Z.n. katheterassoziierter Thrombose der Vena cava sup. mit oberer Einflusstauung

Faktor-V-Leiden-Mutation heterozygot (G1691A)

Erstes isoliertes KM-Rezidiv der c-ALL 12/2012

Clofarabin / Cyclophosphamid / VP16 ab 21.12.2012 und ab 24.01.2013

Erste allogene Stammzelltransplantation (KM) vom HLA-identischen (10/10),

blutgruppenungleichen Bruder Kutter, Antonio, geb. 21.05.2009 am 18.03.2013

Konditionierung mit Clofarabin, Treosulfan, Thiotepa

GvHD-Prophylaxe mit CSA

Z.n. akuter GVHD II° (H3, L0, D0)

Chronische GVHD Haut

PUVA 07/2013 für 30 Tage

Zweites Rezidiv der ALL (ZNS-Befall mit Fazialisparese, V.a. Lymphom

mediastinal, renal und perirenal links, Anstieg des MRD im KM) am 04.05.2014

Chemotherapie 07.05.2014 FLA-Block, 11.06.2014 verkürzter FLA-Block

Zweite allogene Stammzelltransplantation (KM) vom HLA-haploidentischen

(5/10) Vater Kutter, Roberto, geb. 30.06.1974 am 24.07.2014

Konditionierung mit VP16, Cyclophosphamid, Ganzkörperbestrahlung (2x 5,0 Gy) mit

mediastinaler Aufsättigung (1x1,5 Gy), Bestrahlung von C2-Schädel, mediastinalem

Tumor und Tumor im Bereich der linken Nierenloge (jeweils 4x 2,0 Gy)



01000001 Arztbrief, Attest, etc.

Postanschrift:
 Lindwurmstraße 4 · D-80337 München

U-Bahnstation U3 / U6 Goetheplatz
 Bus 58 Goetheplatz

GvHD-Prophylaxe: post-KMT-Cyclophosphamid, Tacrolimus, MMF, Prednisolon
 Blutgruppenkonstellation: Patient (vor KMT) A Rh pos, Spender A Rh pos
 CMV-Status: Patient pos., Spender neg.
 Lyell-Syndrom (DD staphylogenen DD medikamentös, a.e. auf Piperacillin/Tazobactam)
 Niereninsuffizienz III°
 Persistierender Perikarderguss

Drittes isoliertes KM-Rezidiv (CD19 positiv) am 28.11.2014

Blinatumomab, 1. Zyklus ab dem 8.12.2014, 2. Zyklus ab dem 19.01.2015
 CRi an Tag +29, MRD negativ per FACS, MRD <105 bis <104 in der qPCR
 Intrathekale Therapie (triple) 28.11.2014, 04.12.2014 und 05.01.2015

CD19 CAR-T-Zelltherapie im Seattle Children's Hospital (PLAT-02 study) am 07.04.2015

Lymphozytendepletion mit Fludarabin und Cyclophosphamid 01.04.-04.04.2015

Schweres Cytokinrelease-Syndrom Tag +5 mit Fieber, Hypotonie, cMRT mit Veränderungen der weißen Substanz, kompliziertem cerebralen Krampfanfall 15.04.2015, intensivmedizinischer Behandlung und Intubation vom 15.04.-19.04.2015

Therapie mit Tocilizumab, Anakinra, Dexamethason sowie Methylprednisolon-Stoß
 MRD negativ und B-Zell-Aplasie Tag +21
 Subkutane Immunglobulinsubstitution

Viertes kombiniertes Rezidiv (Knochenmark und extramedullär subkutan am unteren Abdomen, Skrotum) am 19.7.2017

CD22 CAR-T-Zelltherapie im Seattle Children's Hospital (PLAT-04 study) am 06.09.2017

Partielle Remission an d+26 (KM MRD negative, PET VGPR)

Fünftes kombiniertes Rezidiv/Progression am 6.11.2017 (d+63)

Lymphozytendepletion mit Fludarabin

2. CD19 CAR-T-Zelltherapie im Seattle Children's Hospital (PLAT-02 study) am 24.11.2017

Remission d+21

Persistierende Panzytopenie, Transfusionsbedarf für Thrombozyten, Erythrozyten
 B-Zell Aplasie, subkutane Immunglobulinsubstitution
 Stammzellboost vom ursprünglichen Spender (HLA-haploidentischer Vater Kutter, Roberto *30.06.1974), PBSZ, CD34 positiv selektioniert am 27.03.2018

Sechstes Rezidiv extramedullär im Bereich der Orbita rechts, perikardial, mesenterial, peritoneal und retroperitoneal mit Ummantelung der Milz, beider Nieren, des Rektums sowie der Harnblase: größtenprogredienter Lymphknoten axillär rechts

Akutes Nierenversagen am 03.04.2018 (maximales Krea: 5,0 mg/dl, maximaler Harnstoff: 195 mg/dl)

Adenovirus-Reaktivierung

Transfusionspflichtige Anämie und Thrombozytopenie

Palliative Chemotherapie mit 6-Mercaptopurin ab 4.4.18

1. Zyklus Blinatumomab vom 12.04.2018 - 08.05.2018 (28 µg/Tag)

2. Zyklus Blinatumomab vom 24.05.2018 - 21.06.2018 (28 µg/Tag)

Reevaluation mittels PET-CT am 29.06.2018

3. Zyklus Blinatumomab vom 05.07.2018 - 02.08.2018 (28 µg/Tag)

Reevaluation mittels PET-CT am 23.08.2018

V.a. Progress intraabdominell parakolisch rechts sowie pararektal links, im Weichteilmantel am Unterbauch links sowie im Lendenbereich mittig

4. Zyklus Blinatumomab vom 23.08.2018 - 20.09.2018 (28 µg/Tag)

Apparative Untersuchungen:

UKG vom 18.06.2018: Gute biventrikuläre Funktion, LV-FS 40%, keine relevanten Klappeninsuffizienzen, keine Vegetationen, priviale PaTI, heute kein Gradient valide zu messen, minimale inkonstante MI, normaler Fluss. RVOT, LPA, RPA, LVOT, aortales VTI 17 cm, kein Perikarderguss, kein Pleuraerguss.

UKG vom 26.07.2018: Gute Funktion, regelrechte Dimensionen, keine Hypertrophie.

Katheterspitze ragt nur ganz knapp in den RA hinein (4mm), an dem kl. Stück keine Thromben zu sehen. Kein Perikarderguß.



PET-CT vom 29.06.2018:

Beurteilung:

1. Regrediente stoffwechselaktive Weichgewebsvermehrung mit triangulärem Residuum am rechten Nieren-Unterpole (Deauville 4).
2. Kein Nachweis stoffwechselaktiver mediastinaler LK (Deauville 2).
3. Kein Nachweis neu aufgetretener stoffwechselaktiver Lymphomanifestationen.

PET-CT vom 23.08.2018:

Beurteilung:

Befundprogress der bekannten ALL (Deauville 4-5)

1. Vorbeschriebene Weichgewebsvermehrung am rechten Nieren-Unterpole aktuell nicht mehr abgrenzbar.
2. Neu aufgetretene hypermetabole Weichgewebsverdichtungen intraabdominell parakolisch rechts sowie pararektal links, zirkuläre Stoffwechselsteigerung des angrenzenden Rektums a. e. physiologischer Muskeltonus, hier Infiltration des unmittelbar angrenzenden Rektums jedoch nicht sicher auszuschließen; klinische Korrelation empfohlen.
3. Im Weichteilmantel am Unterbauch links sowie im Lendenbereich mittig subkutane Weichgewebsverdichtungen jeweils stoffwechselgesteigert mit überwiegend deutlich über dem Leberniveau liegender Stoffwechselaktivität.
4. V. a. neu aufgetretene pulmonale Manifestationen.

PET-CT vom 27.09.2018:

1. Teils neu abgrenzbare, teils größenprogrediente tumorsuspekte stoffwechselaktive Weichgewebsvermehrungen in der parakolischen Rinne rechts sowie links pararektal.
2. Neue bzw. zunehmend stoffwechselaktive tumorsuspekte Weichgewebsvermehrungen im rechten M. iliacus, im subkutanen Fettgewebe des rechten Unterbauches, sowie des linken Oberschenkels.
3. In Größe und Stoffwechselaktivität regrediente Weichgewebsvermehrung subkutan im linken Unterbauch sowie des unteren Rückens.
4. Die vorbeschriebenen, stoffwechselaktiven Verdichtungen im rechten Lungenunterlappen zeigen sich vollständig regredient.

Zusammenfassung:

Bezüglich der ausführlichen Vorgeschichte dürfen wir freundlicherweise auf die zahlreichen vorangegangenen Arztbriefe aus unserem Haus verweisen. Zusammenfassend handelt es sich bei Nicolas um einen inzwischen 19-jährigen Patienten mit mehreren Rezidiven einer C-ALL mit Z.n. zweimaliger KMT und Z.n. zweimaliger CAR-T-Zelltherapie, der sich nun nach erneutem Rezidiv der Grunderkrankung einer Therapie mit Blinatumomab unterzieht. Der erste Zyklus Blinatumomab war zwischen dem 12.04.2018 und 10.05.2018 erfolgt. Das daraufhin durchgeführte PET-CT zeigte ein deutliches Therapieansprechen mit jedoch noch vitalen Lymphmanifestationen subdiaphragmal. Seit dem 24.05.2018 erfolgte der zweite Blinatumomab-Zyklus mit jeweils 28 µg/Tag, welcher von Nicolas gut vertragen wurde. Insgesamt zeigte sich Nicolas von seiner Feinmotorik stabil, neurologische Defizite bestanden keine. Intermittierend wurde von jedoch von Kopfschmerzen und Konzentrationsschwierigkeiten berichtet. Insgesamt stabilisierten sich seine Blutwerte unter der Blinatumomab-Infusion, sodass er aktuell eine Transfusionsfreiheit erreicht hat. Das Hämoglobin hält sich mit ca. 9,2 g/dl stabil, ebenso die Thrombozyten im Bereich zw. 30-40 G/l. Die orale Chemotherapie mit 12,5 mg 6-Mercaptopurin wurde jeden 2. Tag weiter fortgeführt, auch darunter zeigten sich die Blutwerte stabil. Die regelmäßigen virologischen Untersuchungen erbrachten keinen Nachweis einer CMV oder EBV-Infektion.

Am 01.06.2018 entwickelte Nicolas an der linken Gesichtshälfte ein kleines Hautareal mit Bläschen, der virologische Abstrich zeigte wenig HSV-DNA im Abstrichmaterial, im weiteren Verlauf zeigte sich dieses Hautareal regredient. Die antivirale Therapie mit Valaciclovir wurde von Nicolas regelmäßig eingenommen, sodass keine weitere therapeutische Maßnahme notwendig wurde.

Nach Ende des 2. Blinatumomab-Zyklus erfolgte am 29.06.2018 eine Reevaluation mittels eines PET-CT, welches eine weitere Regression im Vergleich zum Vorbefund zeigte.

Aufgrund des PET CT Befundes und aufgrund des guten Ansprechens auf das Blinatumomab erfolgte ab dem 05.07.2018 ein dritter Zyklus. Bei der Reevaluation mittels eines erneuten PET CT stellte sich leider der Verdacht auf einen Progress intraabdominell parakolisch rechts sowie pararektal links, im Weichteilmantel am Unterbauch links sowie im Lendenbereich mittig. Die initiale Manifestation im Bereich beider Nieren war jedoch vollständig rückläufig. Es wurde ein vierter Zyklus (Start 23.08.2018)



initiiert und bei stabilen Leukozytenwerten die Therapie mit Mercaptopurin auf alternierend 25 mg/50 mg jeden Tag intensiviert. Klinisch präsentierte sich Nicolas weiterhin in einem sehr stabilen Allgemeinzustand. Ab dem 23.08.18 klagte er über Augenschmerzen des rechten Auges, vor allem bei Bewegungen des Auges. Es wurde durch den Augenarzt eine Sehnerventzündung diagnostiziert und eine Therapie mit Cortison empfohlen, welche aufgrund des V.a. Progress aktuell nicht durchgeführt werden kann. Im weiteren Verlauf zeigte sich die Symptomatik regredient und das PET CT zeigte in diesem Bereich keine erhöhte Stoffwechsellaktivität. Ein empfohlenes MRT wurde aufgrund Nicolas Platzangst von der Familie zum aktuellen Zeitpunkt abgelehnt. Ein erneutes PET CT erfolgte am 27.09.18 und zeigte erneut einen weiteren Progress der Erkrankung.

Es besteht für Nicolas die Möglichkeit an einer klinischen Studie mit einem humanisierten CD19 CAR am Children's Hospital in Seattle, WA teilzunehmen. Wir halten dies für die vielversprechendste therapeutische Option, da dieser CAR eine technische Weiterentwicklung gegenüber dem inzwischen in D zugelassenem Tisagenlecleucel darstellt. Da Nicolas weiterhin einen ausgeprägten Therapiewunsch hat, würden wir diese Therapie empfehlen.

Empfehlungen:

- Fortführen der medikamentösen Therapie.
- Gammanorm 8 g subkutan 2x/Woche.
- Regelmäßige Wiedervorstellung in unserer Tagesklinik.

Vielen Dank für die gute Zusammenarbeit im Sinne des Patienten.

Mit freundlichen Grüßen,

Prof. Dr. T. Feuchtinger
Leiter der Abteilung
Hämatologie und Onkologie

Prof. Dr. M. Albert
Oberarzt
Leiter der Stammzelltransplantation

M. Kolokythas
Stationsärztin KMT

Informieren Sie sich regelmäßig über das Dr. von Haunersche Kinderspital !

Wir möchten Sie herzlich einladen, Mitglied des Freundeskreises des Dr. von Haunerschen Kinderspital zu werden. Wir informieren Sie mit einem elektronischen Newsletter regelmäßig über unsere neuen Entwicklungen in der Kindermedizin, über Aktionen sowie über Veränderungen im Haunerschen Kinderspital. Dieser Informationsservice ist für Sie kostenlos. Weitere Informationen erhalten Sie unter freundeskreis.hauner@med.uni-muenchen.de

