

Stammzelltransplantation bei Hämoglobinopathien

Andrea Jarisch

Hämatologie heute
Berlin, 28. April 2012



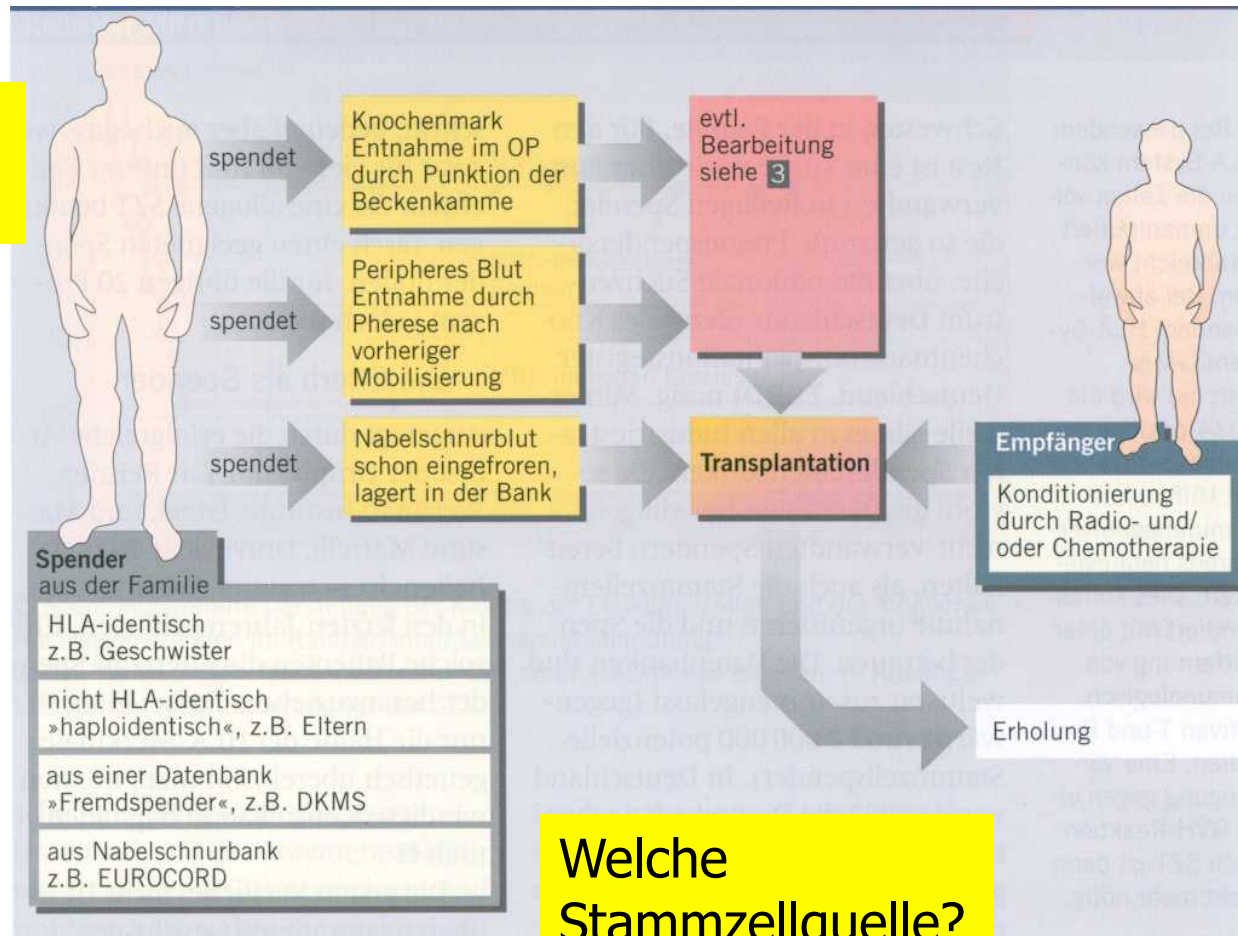
Universitätsklinikum Frankfurt am Main
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin
Pädiatrische Hämatologie und Onkologie



Stammzelltransplantation:

3 grundsätzliche Fragen

Welcher
Spender?



Welcher
Patient?

Indikation zur Transplantation

beantwortet die Frage: welcher Patient?

■ **Protokollgemäße Indikationen**

ALL BFM 2000, ALL REZ BFM, AML BFM 2004,
CML-Paed II, EURO Net-PHL-C1, B-NHL BFM 04,
ALCL-Relapse, NB 2004, NB 2004 HR, SIOP 2001/
GPOH, E.W.I.N.G 99, CWS-2000 P, HB 99, LCH III,
Ewog-MDS 2006, HLH – 2004....

Indikation zur Transplantation

Beispiel Protokoll ALL-SZT 2003

ALL-SCT BFM 2003: VHR/Indikationen in CR1 - Amendment 31.01.2007 ** -

		MSD	MD	MMD
MRD only:	TP2 $\geq 10^{-3}$			*
„Klassische“ VHR-Kriterien	„Favourable“	#	#	*
	No CR d33			
	PPR + (4;11)			*
	PPR + (9;22)			
	PPR + proB	#	#	*
	PPR + T	#	#	*
	PPR + M3 d15	#	#	*
	PPR + WBC	#	#	*
	PGR + (4;11)		#	*
	PGR + (9;22)***			*

**wenn keine
MRD -Marker :
SZT Ind. Wie 08/99

*** nicht wenn MRD-SR

wenn MRD $\geq 10^{-3}$

* wenn MRD $\geq 10^{-2}$

Indikation zur Transplantation bei nichtmalignen Erkrankungen

- „Konsens“ über die Indikation aufgrund einer Grunderkrankung
 - Immundefekte
 - Stoffwechseldefekte
 - Hämoglobinopathien: Thalassämie, Sichelzellanämie
 - Angeborene Anämien: Diamond-Blackfan Anämie
- Empfehlungen in Guidelines, Veröffentlichungen...

Indikation zur Transplantation

Beispiel Sichelzellanämie

Table 1. "Stringent" and "extended" Indications for HSCT by donor availability based on a positive risk-benefit ratio

Matched sibling donor	MUD or minimally mismatched good quality cord product	Minimally mismatched donor, double cord product, haploidentical donor
Stroke	Stroke	Recurrent stroke despite adequate chronic transfusion therapy
Elevated TCD velocity	Elevated TCD velocity	
Recurrent acute chest syndrome	Recurrent acute chest syndrome despite supportive care	
Recurrent VOC	Recurrent severe VOC despite supportive care	
Pulmonary hypertension	Red cell alloimmunization and hemolysis and established indication for chronic transfusion therapy	
Tricuspid regurgitation	Pulmonary hypertension	
Osteonecrosis/AVN		
Red cell alloimmunization		
Silent stroke especially with cognitive impairment		
Recurrent priapism		
Sickle nephropathy		

TCD indicates transcranial Doppler; VOC, vasoocclusive crisis; and AVN, avascular necrosis

HEMATOLOGY

American Society of Hematology Education Program Book

Shalini Shenoy, ASH Education Book, 2011, 273-79

Indikation zur Transplantation

Beispiel Thalassämia major

Table 1. Accepted and experimental transplantation approaches in thalassemia

HLA identical sibling transplant	Accepted
HLA well matched unrelated donor transplant	Accepted
HLA identical sibling cord blood transplant	Accepted
HLA matched unrelated cord blood transplant	Experimental
HLA mismatched related donor transplant	Experimental

American Society of Hematology

HEMATOLOGY

American Society of Hematology Education Program Book

E. Angelucci, Dec 4, 2010

Indikation zur Transplantation

Beispiel Thalassämia major

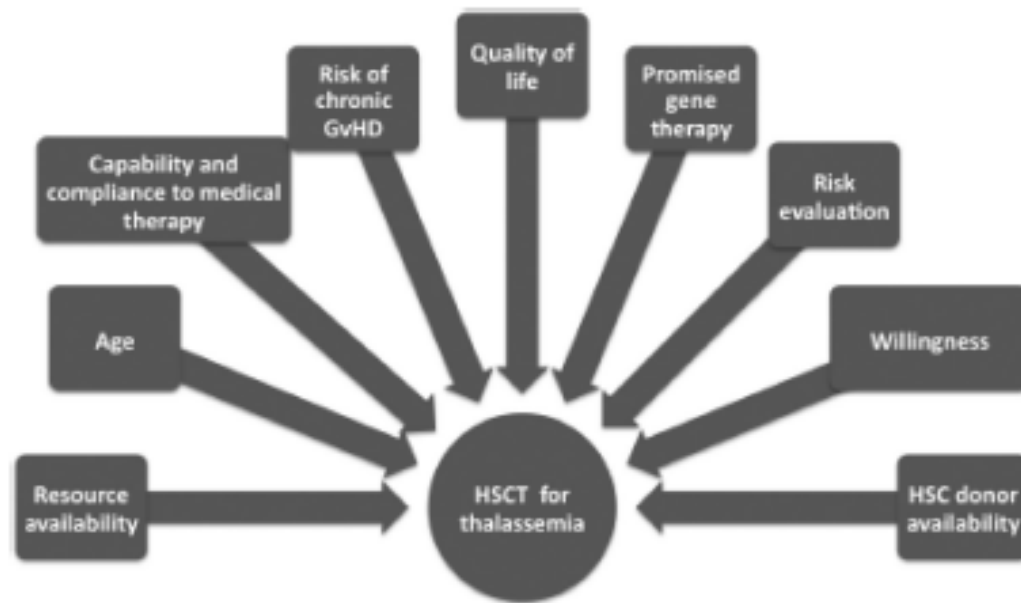
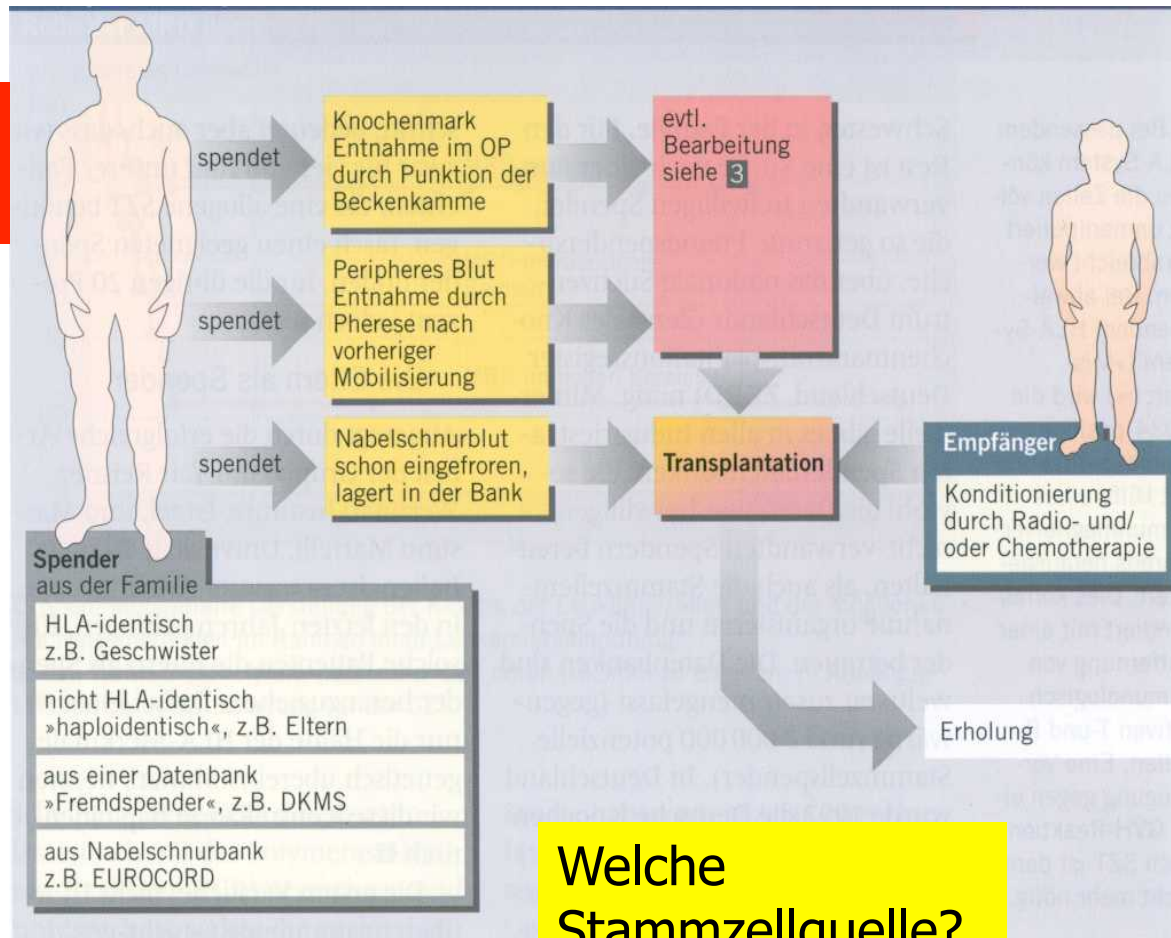


Figure 4. Factors that must be considered for individual decision making about HSCT for thalassemia.

Stammzelltransplantation:

3 grundsätzliche Fragen

Welcher
Spender?



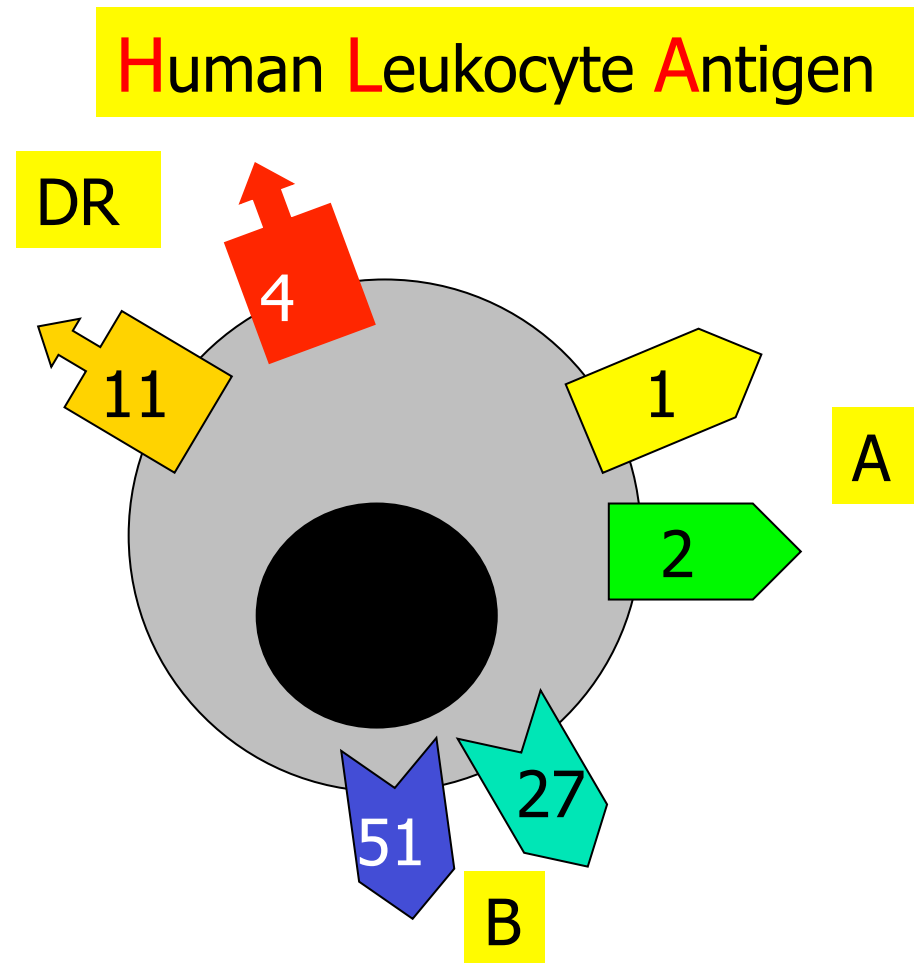
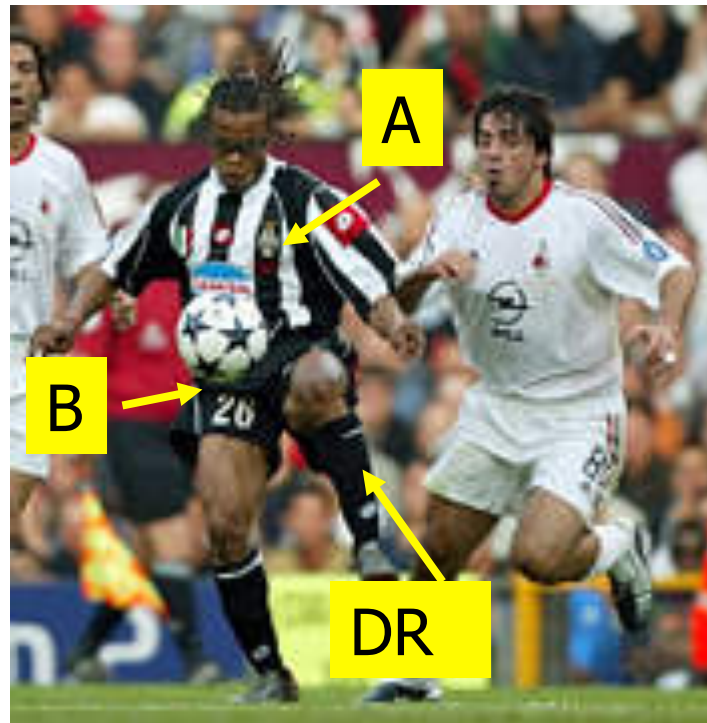
Welcher
Patient?

Welche
Stammzellquelle?

Spenderauswahl

	verwandt	nicht verwandt
HLA genotypisch identisch	Geschwister =MSD	nicht möglich
HLA phänotypisch identisch	selten Eltern, Cousins = MFD	MUD
HLA nicht identisch	Eltern = MMFD = „haploidentisch“	MMUD

HLA System



HLA System

- HLA-Moleküle dienen der Präsentation von endo- und exogener Peptidantigene
- Klasse I-Antigene: HLA-A, -B und -Cw
- Klasse II-Antigene: HLA-DR, -DQ, -DP
- CD8⁺-zytotoxische T-Zellen erkennen peptidbeladene HLA-Klasse I-Moleküle
- CD4⁺-T-Helferzellen HLA-Klasse II-Moleküle

HLA System

- Immunantwort wird initiiert, wenn T- oder T-Helferzellen auf HLA-Klasse I oder II-Antigene treffen
- Im peripheren Blut von nicht immunisierten Personen reagiert nahezu jede T-Zelle auf allogene HLA-Moleküle (Alloreaktivität)

HLA System

- HLA-Polimorphismus:
begünstigt angemessene Immunantwort auf Infektionen
- Herausforderung in der Transplantationsmedizin: theoretische Kombinationen

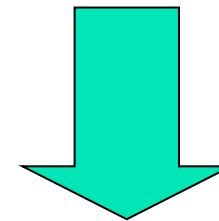
16.763.573.736.000

Warum HLA Identität?

HLA-Antigene spielen eine wichtige Rolle!

■ Host → Graft: = Transplantatabstossung

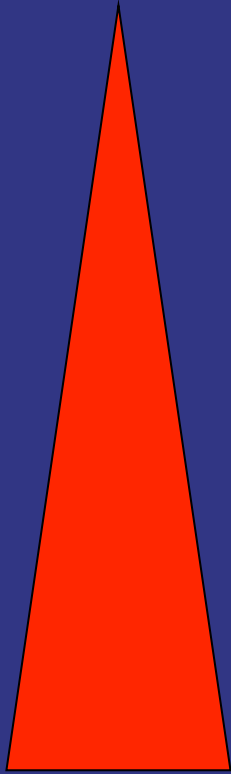
■ Graft → Host: = Graft-versus-Host-Reaktion



Graft-versus-Host-Disease

SZT -Grundprinzipien

HLA Mismatch



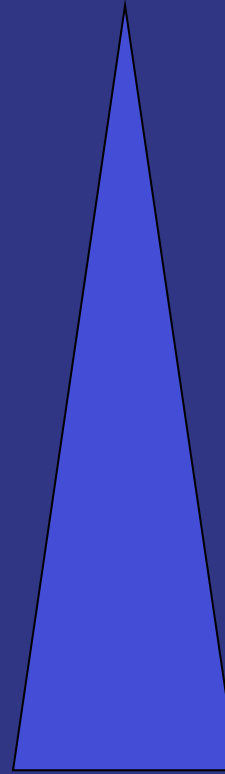
Zwilling

Verwandter Spender
= **geno**-identisch

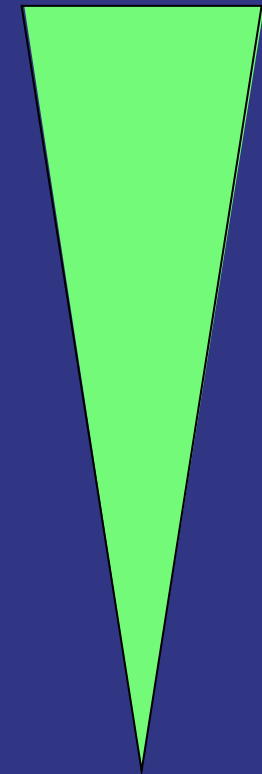
Unverwandter Spender
= **pheno**-identisch

Eltern
= **haplo**-identisch

GvHD + Rejection

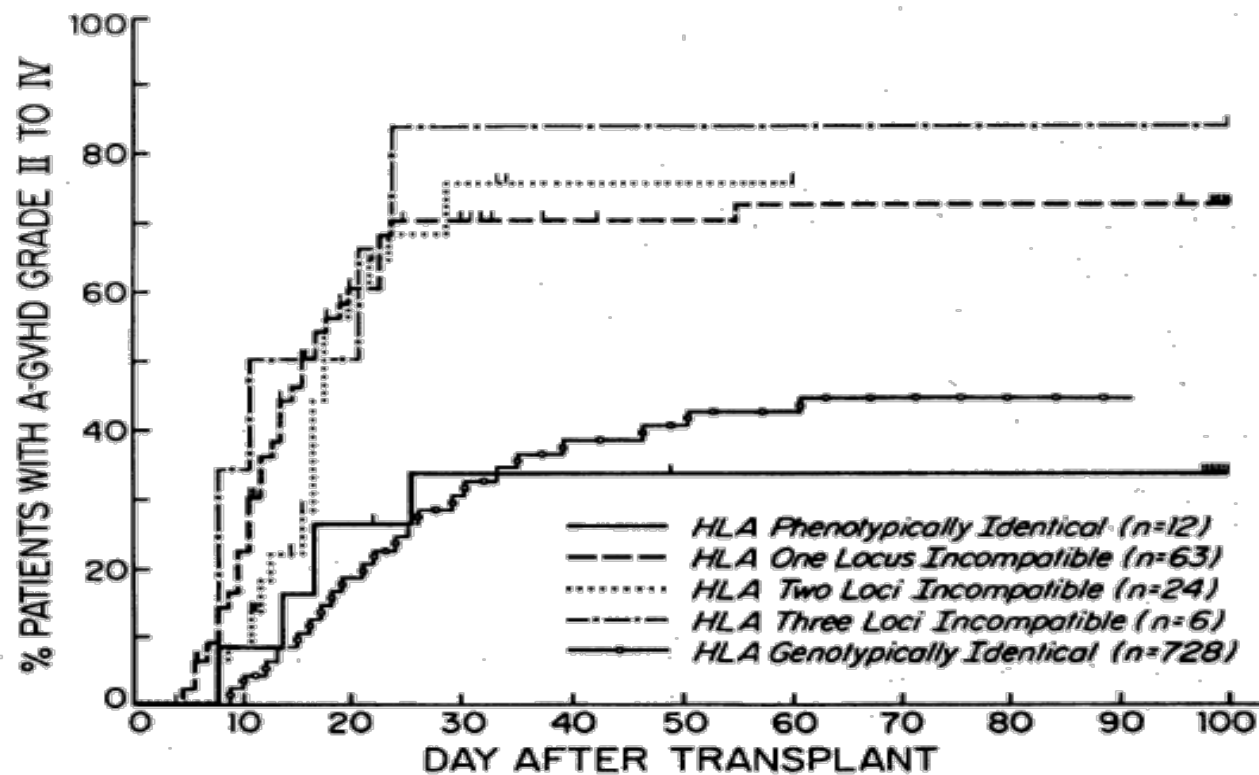


Rezidiv



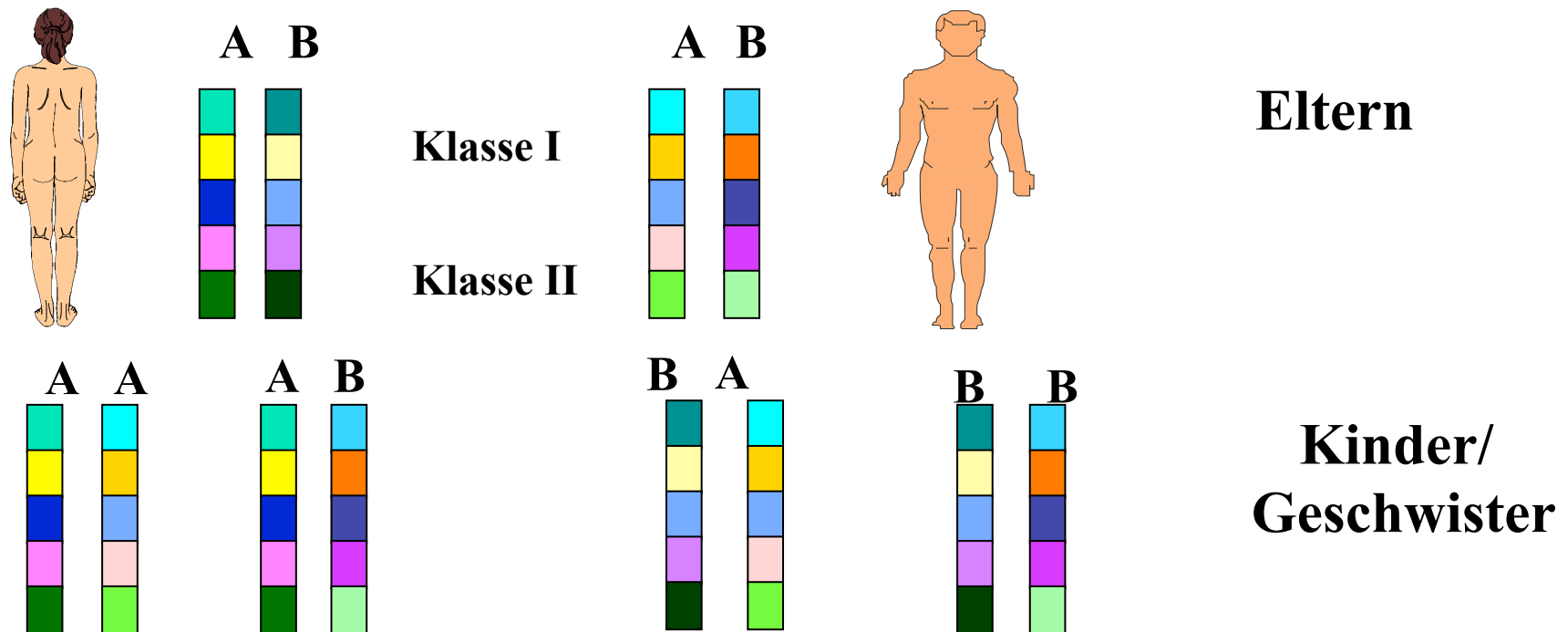
Einfluss HLA auf Inzidenz GVHD

Human leucocyte antigen (HLA)



Welcher Spender?

Geschwister



Wahrscheinlichkeit für HLA-Identität: 25%

Welcher Spender???

HLA-idente Verwandte

- Gewebegesetz vom 20. Juli 2007 (BGBl. I S. 1574):
- regelt den Umgang mit menschlichen Geweben und Zellen sowie mit medizinischen Präparaten, die aus menschlichem Gewebe hergestellt wurden. Mit dem Gesetz wird die EU-Geweberichtlinie in deutsches Recht umgesetzt. Es wurden unter anderem das Arzneimittel- und das Transplantationsgesetz geändert. U.a. Beschränkung der Knochenmarkentnahme bei Nichteinwilligungsfähigen.

Welcher Spender???

HLA-identente Verwandte

„§ 8a

Entnahme von

Knochenmark bei minderjährigen Personen

Die Entnahme von Knochenmark bei einer minderjährigen Person zum Zwecke der Übertragung ist abweichend von § 8 Abs. 1 Satz 1 Nr. 1 Buchstabe a und b sowie Nr. 2 mit folgender Maßgabe zulässig:

1. Die Verwendung des Knochenmarks ist für Verwandte ersten Grades oder Geschwister der minderjährigen Person vorgesehen.
2. Die Übertragung des Knochenmarks auf den vorgesehenen Empfänger ist nach ärztlicher Beurteilung geeignet, bei ihm eine lebensbedrohende Krankheit zu heilen.
3. Ein geeigneter Spender nach § 8 Abs. 1 Satz 1 Nr. 1 steht im Zeitpunkt der Entnahme des Knochenmarks nicht zur Verfügung.

Welcher Spender?

HLA-identer Fremdspender

Abhängig von der ethnischen Herkunft:

- 60-70% kaukasisch

 - 70% deutscher Herkunft

 - 40% türkischer Herkunft

- 40% Asiatisch-Pazifischer Herkunft

- 30% Euro-Asiatischer Herkunft

- 30% Afro-Europäischer, Latino-Amerikanischer und Afro-Amerikanischer Herkunft

Spenderauswahl

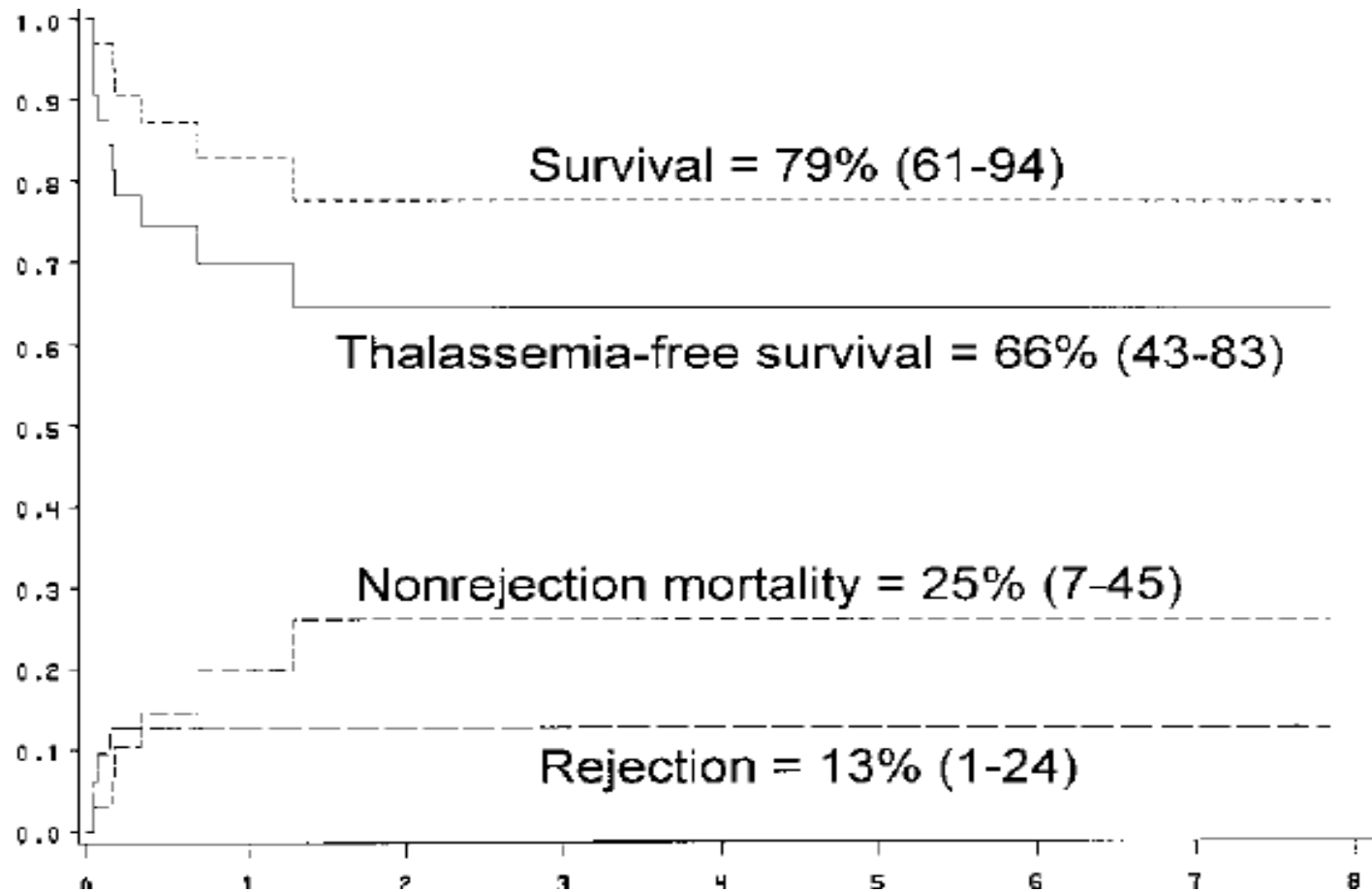
Beispiel Thalassämia major

Patientenstammdaten																	
Name		ID: 192757															
geb.	08.07.2010																
Erkrankung:	THM																
Matching (9/10 etc.)	13/14 oder 14/15																
Zentrum / Station	Uniklinik FFM Kinder-KMT																
Zentrumsprofil	ZKI: HLA-A,B,Cw,DRB1,DQB1 vierstellig																
Patientendaten																	
Typisierungen	Befund-datum	HLA-A		HLA-B		HLA-C		HLA-DRB1		HLA-DQB1		HLA-DPB1				CMV-Status	Blut-gruppe
		1. Allel	2. Allel	1. Allel	2. Allel	1. Allel	2. Allel	1. Allel	2. Allel	1. Allel	2. Allel	1. Allel	2. Allel	DRB3	DRB4	DRB5	
Primäre Typisierung	01.03.2011	02	32	07	40	02	07	11	15	03	06						
Retypisierung	03.03.2011	0201	3201	0702	4002	0202	0702	1101	1501	0301	0602	0401	1001	0202	neg	0101	neg 0 Rh pos
angeforderte CT-Untersuchungen																	
Spendernummer	Bestell-datum	HLA-A		HLA-B		HLA-C		HLA-DRB1		HLA-DQB1		HLA-DPB1				CMV Status	Blut-gruppe
		1. Allel	2. Allel	1. Allel	2. Allel	1. Allel	2. Allel	1. Allel	2. Allel	1. Allel	2. Allel	1. Allel	2. Allel	DRB3	DRB4	DRB5	
DELSA 5006512	25.03.2011	0201	3201	0702	4002	0202	0702	1101	1501	0301	0602	0401		0202	neg	0101	neg 0 Rh pos
DESMS 495057	25.03.2011	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	unbek. unbek.
DEFFM 119936	05.05.2011																
DEDKM 5193945*	13.05.2011	0201	3201	0702	4002	0202	0702	1101	1501	0301	0602	0201	0501	0202	neg	0101	pos 8 Rh pos
DEDKM 3251854	13.05.2011	0201	3201	0702	4002	0202	0702	1101	1501	0301	0602	0401	0501	0202	neg	0101	pos 0 Rh pos

Sucheinführung durch:		Fr. Dr. Jarisch	
Suchbeginn:		25.03.2011	
Suchdauer:	Tage:	371	
	Monate:	12,37	
Fast Transplant:		(bitte ankreuzen)	
1. Spenderreservierung:		06.04.2011	

Extended Haplotypes

Thalassämia major



La Nasa G et al. Blood 99:4350 (2002)

Extended Haplotypes

Thalassämia major

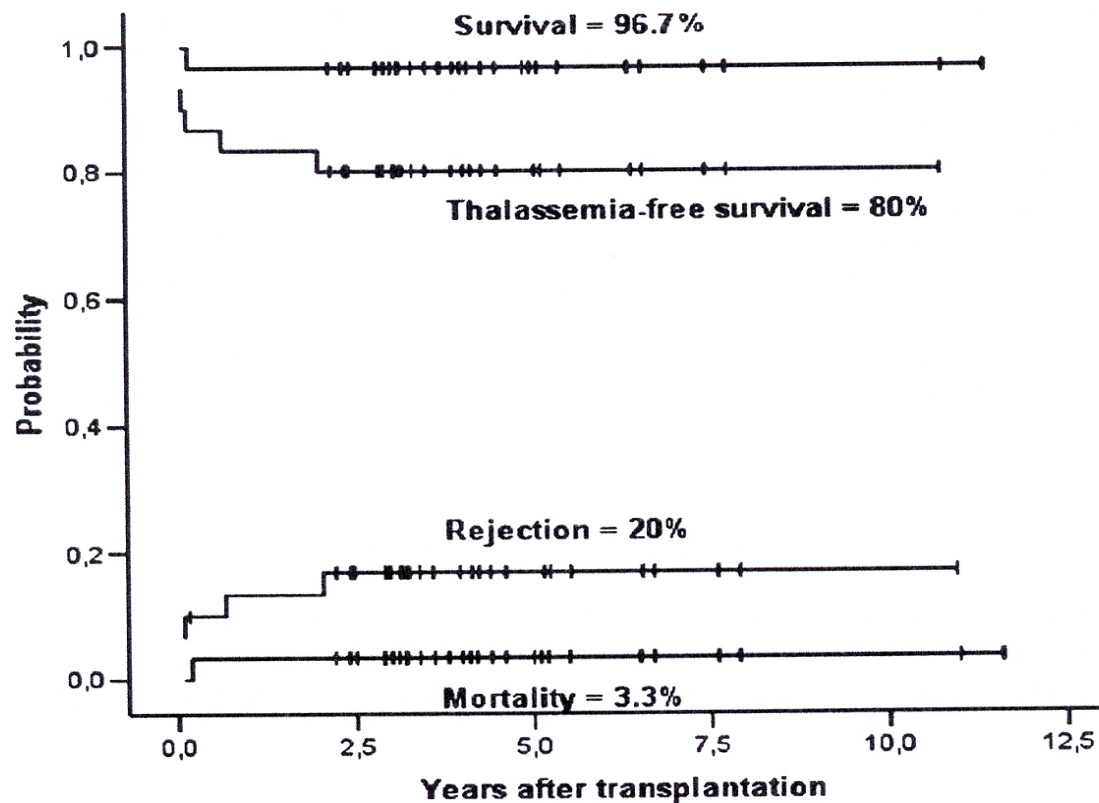


FIGURE 3. Kaplan–Meier probabilities of survival, thalassemia-free survival, and transplant-related mortality and rejection for 30 class 1 and 2 thalassemia patients, transplanted from unrelated donor.

Indikation zur Transplantation

Beispiel Thalassämia major

Table 1. Accepted and experimental transplantation approaches in thalassemia

HLA identical sibling transplant	Accepted
HLA well matched unrelated donor transplant	Accepted
HLA identical sibling cord blood transplant	Accepted
HLA matched unrelated cord blood transplant	Experimental
HLA mismatched related donor transplant	Experimental

American Society of Hematology

HEMATOLOGY

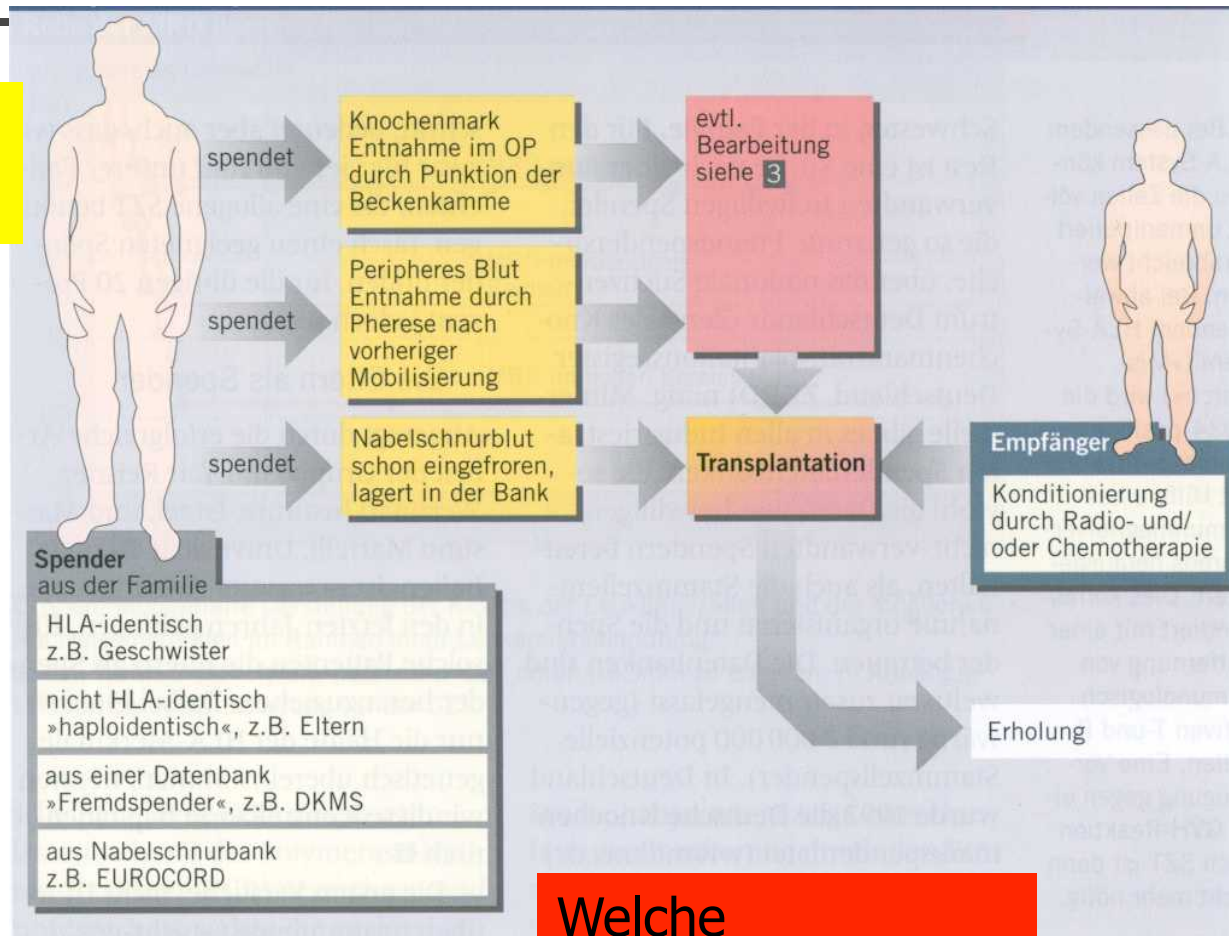
American Society of Hematology Education Program Book

E. Angelucci, Dec 4, 2010

Stammzelltransplantation:

3 grundsätzliche Fragen

Welcher
Spender?



Welcher
Patient?

Welche
Stammzellquelle?

Welches Verfahren: Stammzellquelle

Knochenmark



KM-Entnahme

PBSC nicht manipuliert



Leukapherese

CD34-selektiertes oder
CD3/19 depletiertes PBSC



Immunomagnetische
Selektion von CD34+Zellen

$1.5-15.1 \times 10^6 \text{ CD34}^+/\text{kg}$
 $0.3-4.5 \times 10^7 \text{ CD3}^+/\text{kg}$

$3.3-9.5 \times 10^6 \text{ CD34}^+/\text{kg}$
 $0.5-17.1 \times 10^8 \text{ CD3}^+/\text{kg}$

$3.6-38.2 \times 10^6 \text{ CD34}^+/\text{kg}$
 $4.0-31.0 \times 10^3 \text{ CD3}^+/\text{kg}$

Cord Blood

- Geschwister
- Matched unrelated cord blood
6/6 bis 4/6

Vorteile:

GVHD ↓

Nachteile:

verzögerte Regeneration
und Immunrekonstitution
Verfügbarkeit (Boost, DLI)

PBSC: Haploidente SZT

Eltern/Geschwister (>18 Jahre)

Vorteile:

Hohe Motivation

Verfügbarkeit

GvL-Effekt

Zelltherapien (NK-Zellen) möglich

Nachteile:

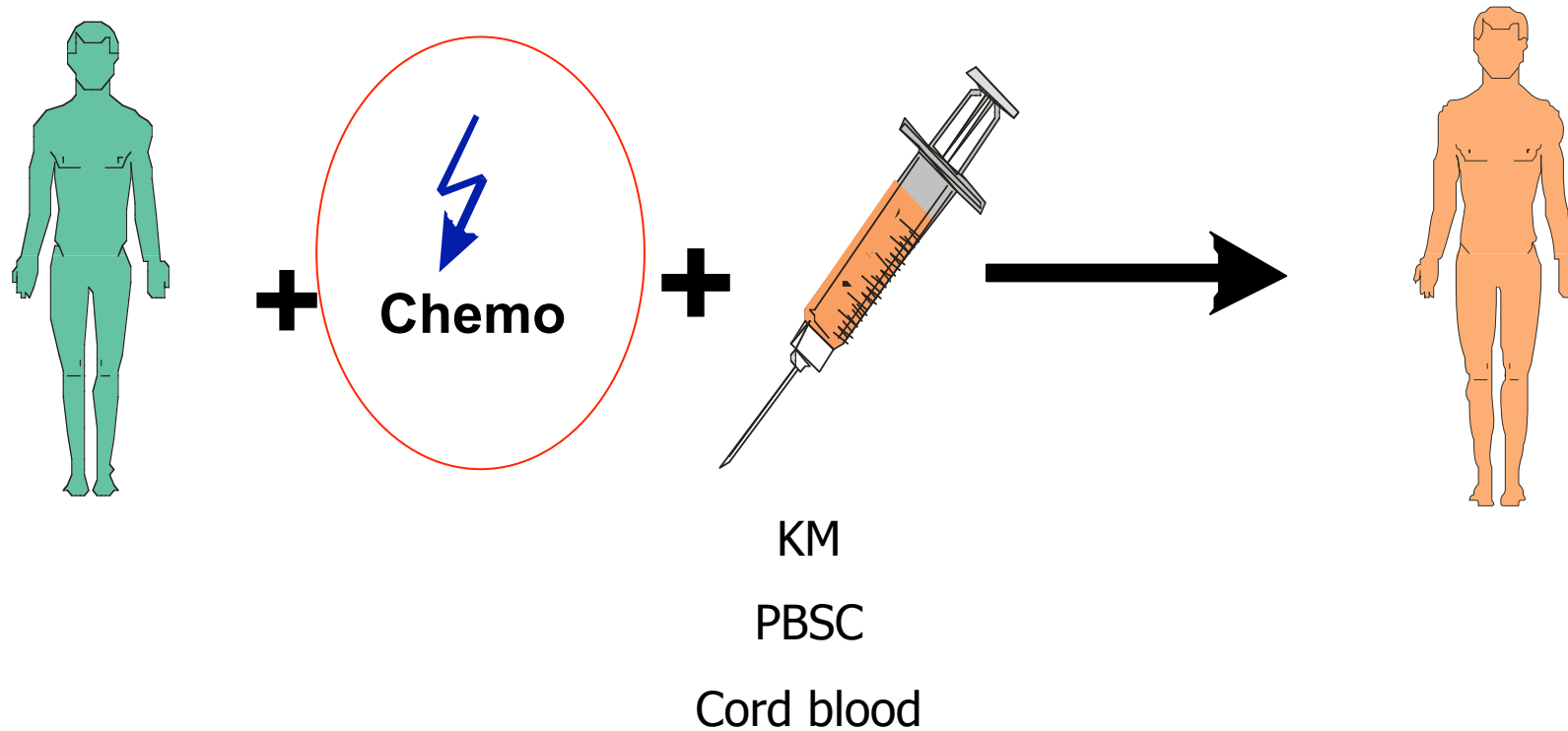
GVHD/Abstossung

Selten bei Patienten mit nicht-malignen Erkrankungen!

Welches Verfahren???

- Alter des Spenders (<18J. kein PBSC)
- Gewicht des Empfängers/Spenders
- Wunsch/gesundheitl. Verfassung Spender
- Transplantationskonzept
(GvL- oder GvT-Effekt, CD3⁺/CD19⁺-
Depletion, Zelltherapie z.B. Nk-Zellen, ZIK-
Zellen...)

Stammzelltransplantation

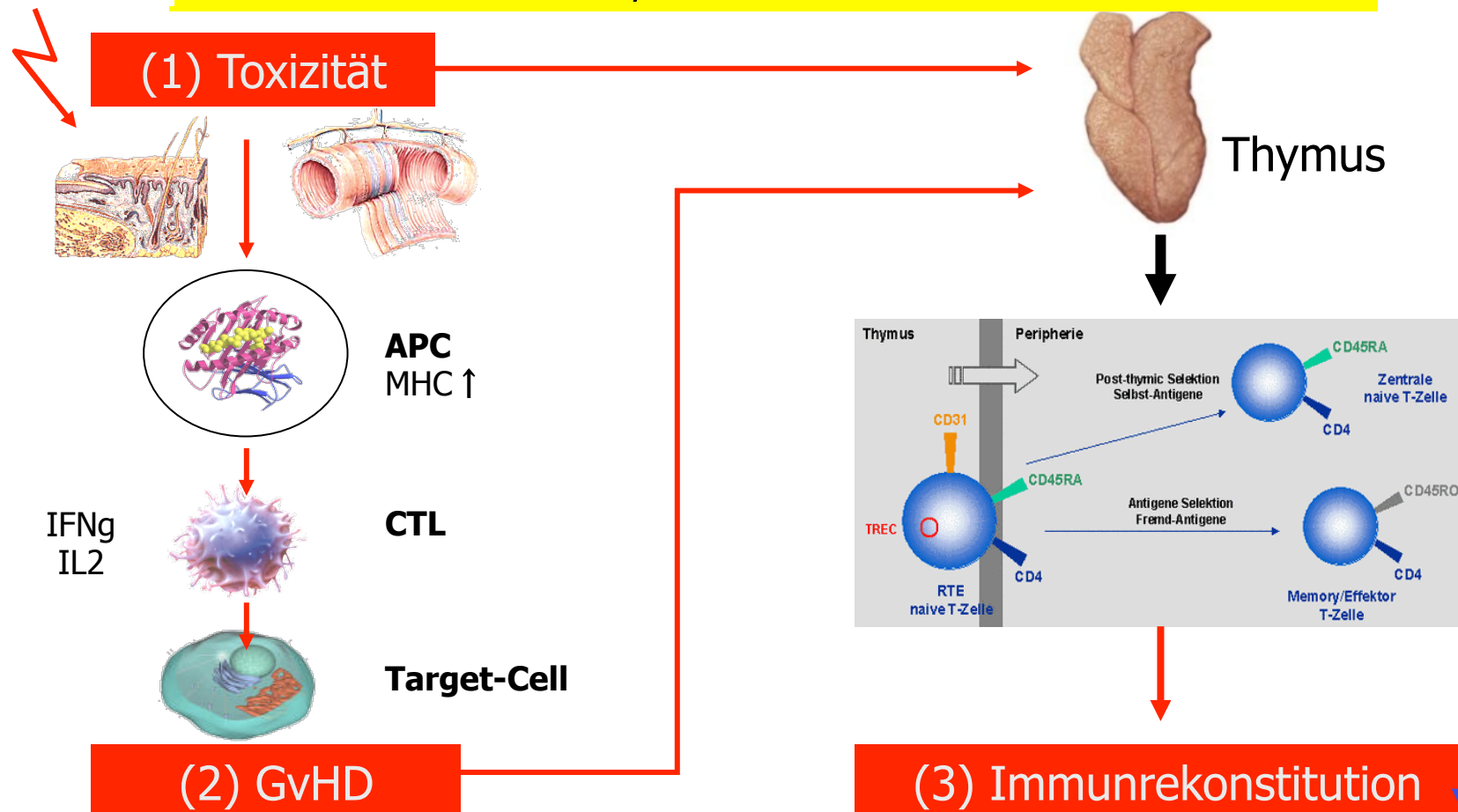


Konditionierung

- Chemotherapie zur Myeloablation („Platz schaffen“): Busulfan, Cyclophosphamid, Treosulfan, Melphalan, Thiothepa...
- Antikörpertherapie zur Abstoßungsprophylaxe (Zerstörung T-Zellen): ATG, OKT3, Campath
- Immunsuppression zur GvHD-Prophylaxe: CSA, MMF

Konditionierung: Myeloablativ

Einfluss auf Toxizität, GVHD und Immunrekonstitution!



Konditionierung

Myeloabativ vs Reduziert

- Vermeidung der Toxizität (akut) und Langzeitfolgen (Fertilität, Zweitmalignome..)
- Nonmyeloablative K.:
- Sichelzellerkrankung gute Erfahrung in kleiner Fallzahl (n=11)
- Thalassämia major: Abstossung ↑ (ineffektive Erythropoese, Immunisierung aufgrund vorheriger Polytransfusion)

Konditionierung

Myeloabativ vs Reduziert

- Reduzierte Konditionierung:
- Treosulfan, Thiotepa, Fludarabin bei Thalassämie Patienten
- Zytoreduktive Vorphase (HU, Azathioprin)
- Intensivierte Eiseneliminierung vor SZT

Chimärismus



- eine Wahrnehmung, die man sich nur einbildet
- Organismus oder Trieb, der aus genetisch verschiedenen Zellen aufgebaut ist
- mythologische Mischwesen, die aus verschiedenen Tieren zusammengesetzt sind
- Lebewesen, dessen Zellen abweichende Chromosomenstruktur besitzt



Outcome nach Pesaro Risiko Klassifizierung

Risiko Faktor	Klasse 1	Klasse 2	Klasse 3
Überleben (%)	94	84	80
Thalassämie-freies Überleben (%)	87	81	56
Transplantations-abhängige Mortalität (%)	6	15	18
Lucarelli G et al. Blood Reviews 16: 81-85 (2002) Transplantat Abstoßung Pesaro Risiko Klassifizierung: Hepatosplenomegalie, irreguläre Chelierung, Leberfibrose	7	4	33

Risiko Eisenüberladung bei SZT

Pediatr Transplantation 2009; 13: 348–352

© 2008 John Wiley & Sons A/S.

Pediatric Transplantation

DOI: 10.1111/j.1399-3046.2008.00983.x

Iron overload in survivors of childhood leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

Original Article

Bone Marrow Transplantation (2008) **42**, 461–467; doi:10.1038/bmt.2008.193; published online 7 July 2008

Post-Transplant Events

The role of liver biopsy in the workup of liver dysfunction late after SCT: is the role of iron overload underestimated?

G T Sucak, Z A Yegin, Z N Özkurt, Z Ak, T Karakan and G Akyol

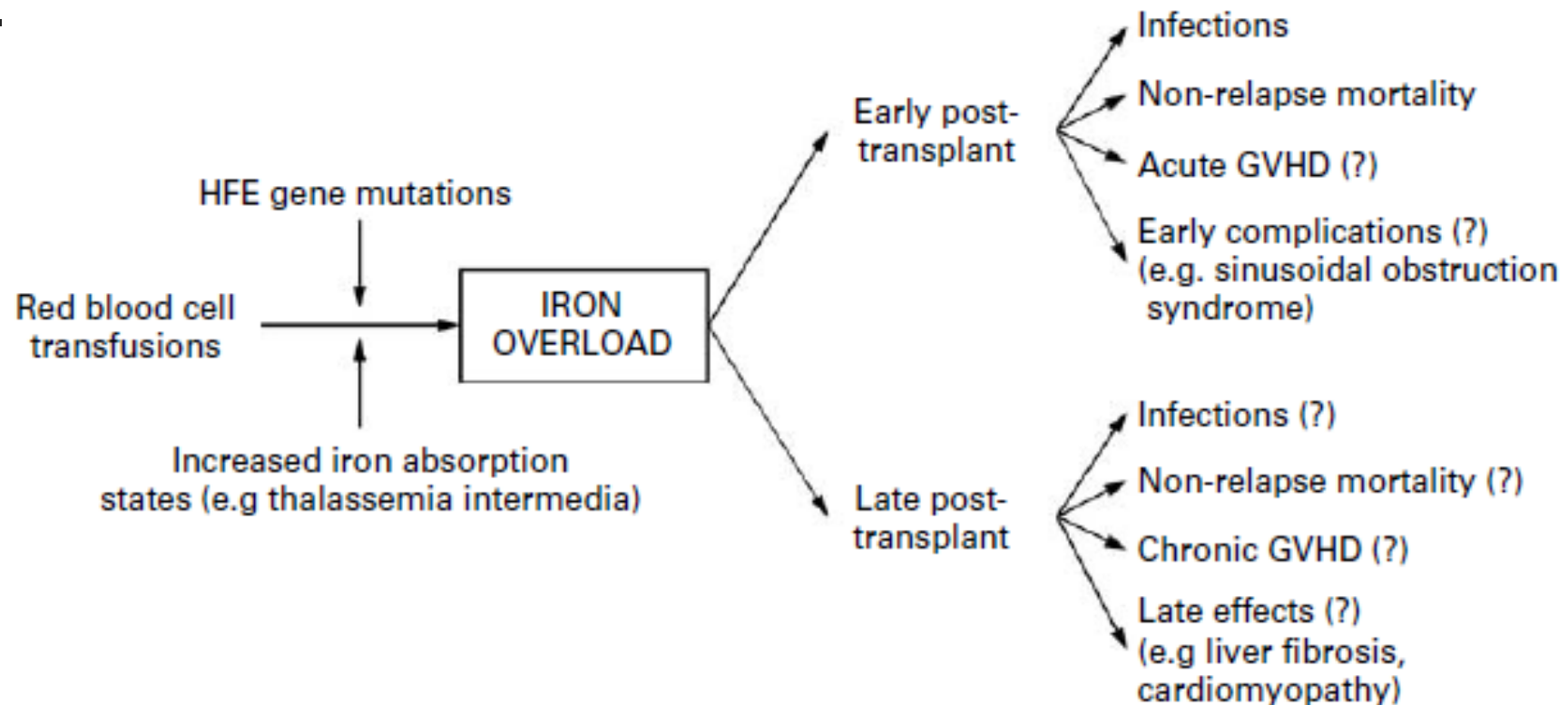
Bone Marrow Transplantation (2004) **34**, 505–509
© 2004 Nature Publishing Group. All rights reserved 0268-3369/04 \$30.00
www.nature.com/bmt



Frequent severe liver iron overload after stem cell transplantation and its possible association with invasive aspergillosis

A Altes¹, AF Remacha¹, P Sarda¹, FJ Sancho², A Sureda¹, R Martino¹, J Briones¹, S Brunet¹, C Canals¹ and J Sierra¹

Risiko Eisenüberladung bei SZT



Majhail, Lazarus and Burns, BMT (2008) 41, 997-1003

Therapie der Eisenüberladung

- Vor SZT: keine Empfehlungen/Studien über Intensivierung der Chelattherapie
- Nach SZT:
 - Phlebotomie
 - Deferoxamin (Desferal®)
 - Deferasirox (Exjade®)

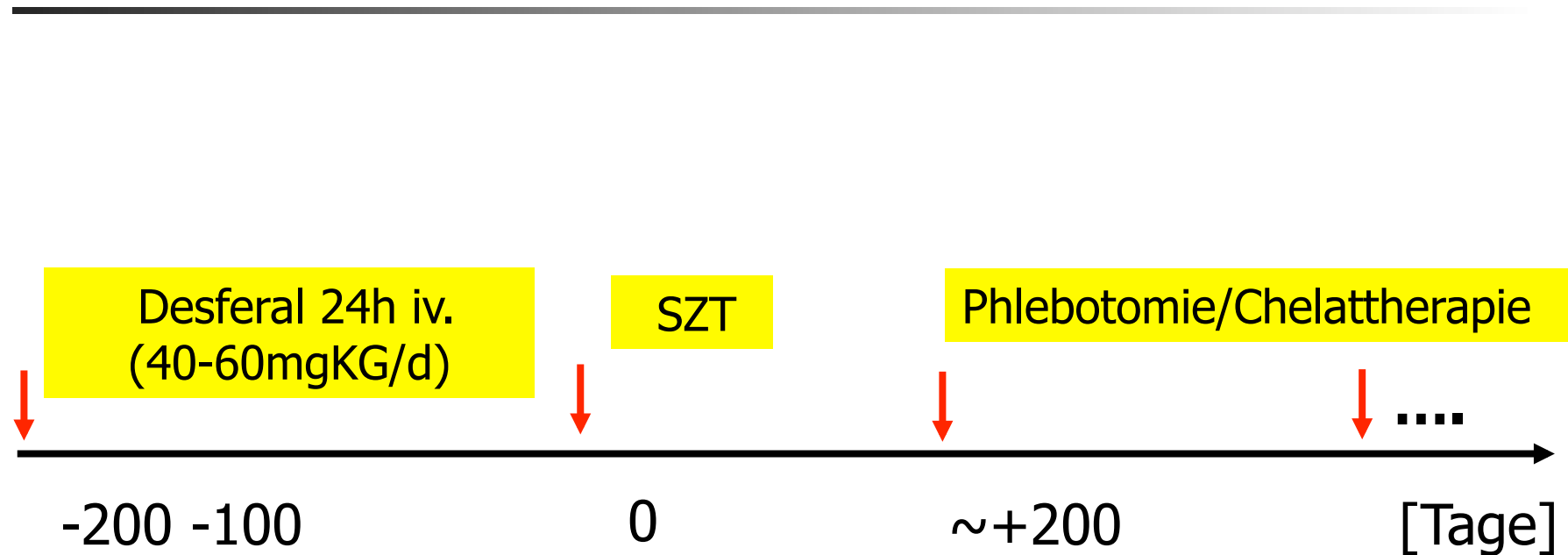
Patientencharakteristika I

- Patienten: n = 13
- Zeitraum: 2000 – 2011
- Alter bei Tx: 2,4 - 26,7 Jahre (Median 7,8)
- Diagnosen:

Thalassämie major	9
Thalassämie intermedia	1
Diamond-Blackfan-Anämie	2
Fanconi Anämie	1

Therapie vor und nach SZT

Frankfurter Vorgehen

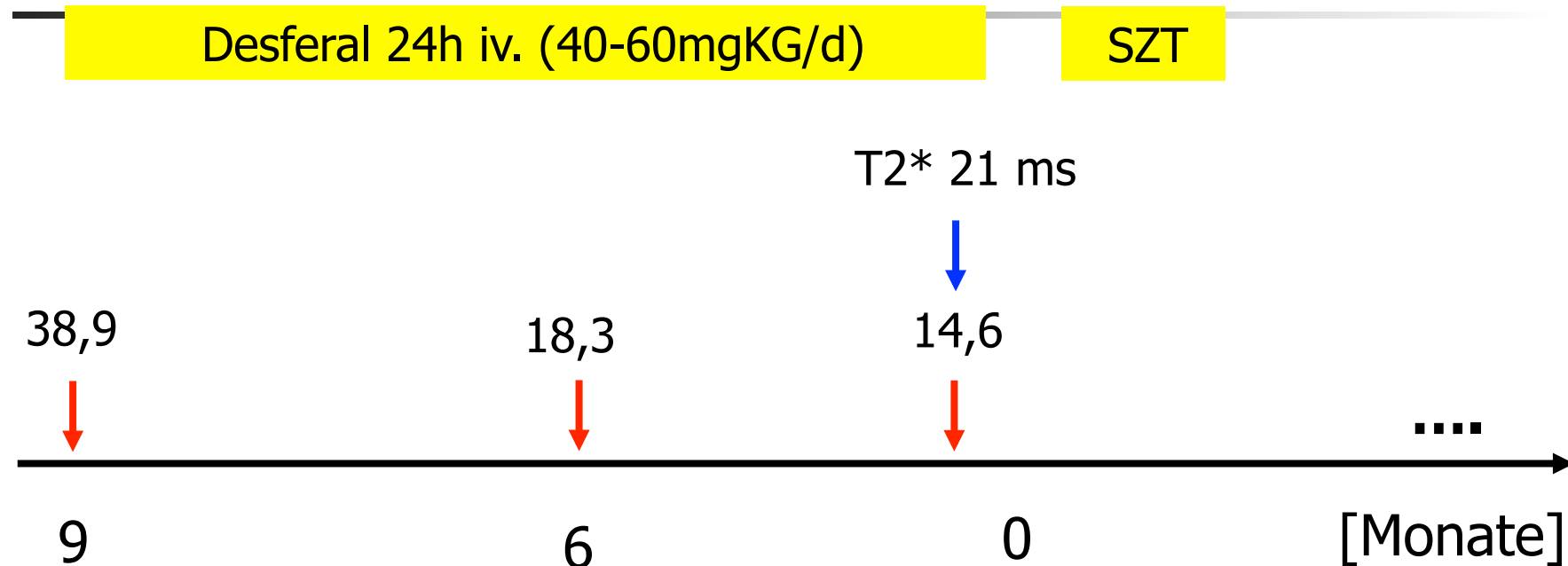


↓ MRT Leber ggfls. Herz T2*

Intensiv. Chelattherapie vor SZT

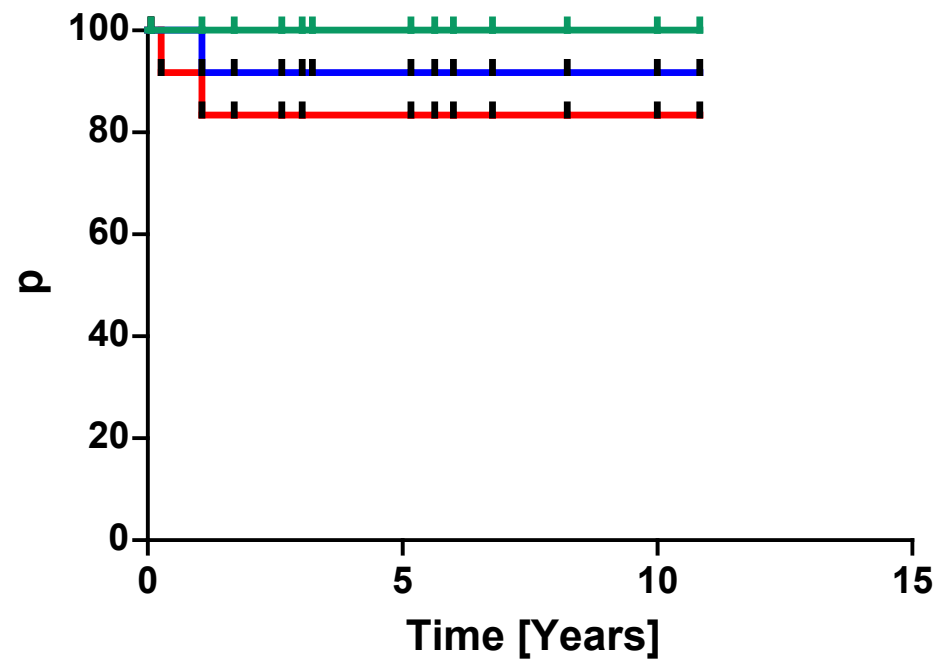
- IC 10/13
- Dauer IC 4 Monate (2-8)
- Ferritin vor IC 3550 ng/ml (1439-8360)
- Ferritin nach IC 2870 ng/ml (1090-7700)

Patient Johann, DBA, 3 Jahre



↓ MRT Leber (mg/g Leber-Frischgewicht)

Ergebnisse

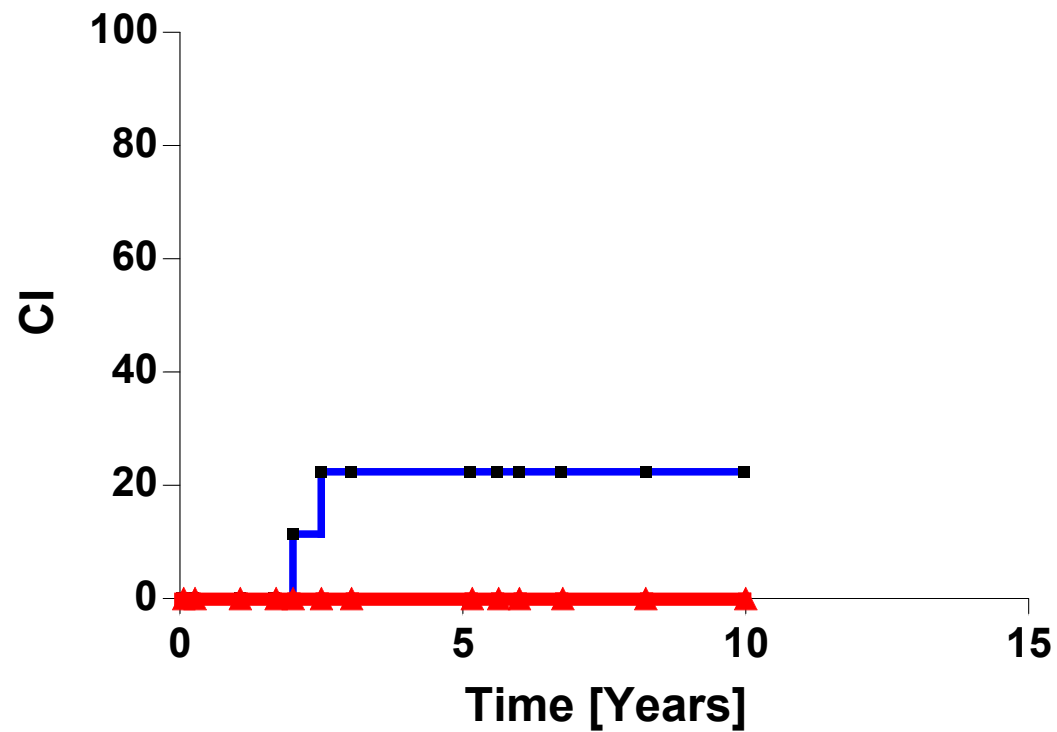


OS: pOS 3 years: 1.00; n=13; events n=0

DFS: pOS 3 years: 0.92; n=13; events n=1

EFS: pOS 3 years: 0.83; n=13; events n=02

GVHD



CI: GVHD I: 3 years: 0.22; n=13; events n=2

CI: GVHD II-IV: 3 years: 0.00; n=13; events n=0





Stammzelltransplantationszentrum Frankfurt a. M.

Universitätsklinikum
Frankfurt am Main

Pädiatrische
Hämatologie und
Onkologie

