



Ärztlicher Direktor:
Univ.Prof.Dr. W. Holter

HÄMATOPOETISCHE STAMMZELLTRANSPLANTATION BEI SICHELZELLKRANKHEIT

Milen Minkov

Leitender Oberarzt
Fachambulanz für Hämatologie, Onkologie und Immunologie

Fachambulanz für Hämatologie, Onkologie und Immunologie

St. Anna Kinderspital



VERSORGUNGSAUFRAG der AHOI:

- Diagnostik und Behandlung von hämatologischen Krankheiten
- Diagnostik und Behandlung von Immundefekten
- Nachsorge nach Leukämien und soliden Tumoren

(die einzige kinderhämatologische Ambulanz in Ost-Österreich)



Prof. Dr.med. M. Minkov

Leitender Oberarzt



Vortragsinhalt:

1. Literaturübersicht und Konsensusempfehlungen

- Einführung
- Indikation(en) zur HSCT
- Spenderauswahl
- Konditionierung
- GvHD Prophylaxe
- SZK-spezifisches Management der HSCT

2. GPOH-Daten?

3. Eigene Erfahrung im St. Anna Kinderspital

Frau PD Dr. Susanne Matthes)

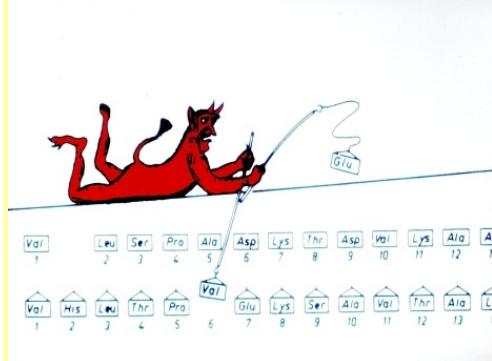
(für

IDSA-United States Public Health Service grading system for ranking recommendations

Quality of evidence	Strength of recommendation
I Evidence from ≥ 1 properly randomized, controlled trial <i>(none available to date)*</i>	A Good evidence to support a recommendation for use
II Evidence from \geq well-designed clinical trial, without randomization; from cohort or case-controlled analytic studies (preferably from >1 center); from multiple time-series; or from dramatic results from uncontrolled experiments	B Moderate evidence to support a recommendation for use
III Evidence from opinions of respected authorities, based on clinical experience, descriptive studies, or reports of expert committees	C Poor evidence to support a recommendation

* Oringanje C et al, Cochrane Review, 2010

Sichelzellkrankheit: Eine teuflische chronische Krankheit mit vielen Gesichtern



Häufige Ereignisse, Komplikationen bzw. Folgen der SS-Krankheit



	Akute	Chronische
Kinder	Bakterielle Sepsis oder Meningitis* Milzsequestration* Aplastische Krise Vaso-okklusive Krisen Akutes Thoraxsyndrom* Schlaganfall* Priapismus <small>*mortalitäts-assoziiert</small>	Enuresis Funktionelle Asplenie Wachstumsverzögerung Avaskuläre Hüftkopfnekrose Knocheninfarkte Gallensteine Neuro-kognitive Defizite
Erwachsene	Bakterielle Sepsis* Aplastische Krise Vaso-okklusive Ereignisse Knocheninfarkte Akutes Thoraxsyndrom* Schlaganfall* Priapismus Akutes Multiorganversagen <small>*mortalitäts-assoziiert</small>	Bein-Ulcera Proliferative Retinopathie Avaskuläre Hüftnekrose Cholecystitis Chronisches Organversagen ¹ Leber Lunge Nieren Fertilitätsprobleme

HSCT für Sichelzellkrankheit: ja oder nein?

Wahlmöglichkeiten:

- Leben mit der Krankheit
 - ohne Behandlung
 - mit supportiver Behandlung
- Definitive Heilung = HSCT (seit 1984)

Entscheidungsdeterminanten:

- Überleben ohne/mit HSCT
- Morbidität ohne/mit HSCT
- Krankheitsbedingte Folgen (meist nicht reversibel)

Mortalität:

SZK-bedingt(1)

Dacie JV, 1960:

„SCD is essentially a disease of childhood... Indeed, the mortality is high and relatively few patients reach adult life, even when the standard of medical care is high...“

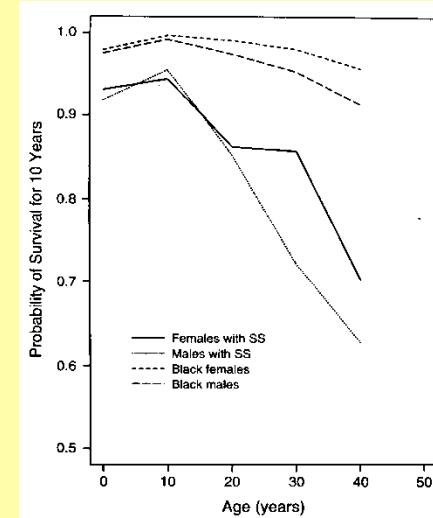
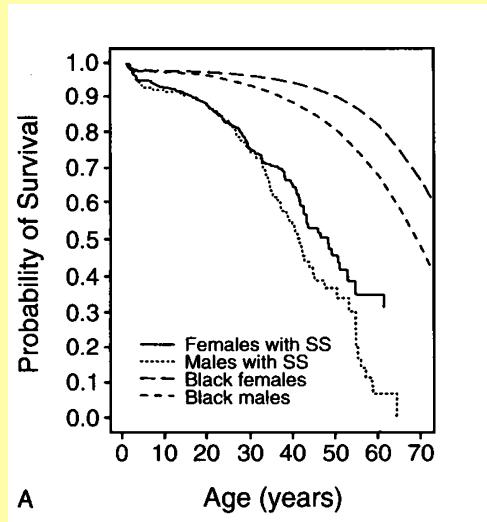
Relevante Evidenz	n	Wichtige Erkenntnisse
Platt OS et al, NEJM, 1994 (CSSCD Cohort)	1286*	<ul style="list-style-type: none">Errechnetes Überleben zum 18. Lebensjahr: 85%Medianes Alter beim Sterben 42 (m) und 48 (w) Jahre10-jahres Überlebenswahrscheinlichkeit sinkt dramatisch ab 20 Jahre
Quinn CT et al, Blood, 2010 (Dallas Newborn Cohort)	940 (796)**	<ul style="list-style-type: none">Errechnetes Überleben zum 18. Lebensjahr: 94%Mortalität: ~4%Mortalität in der Altersgruppe >15 Jahre: 12%<u>All recent deaths occurred shortly after transition to adult care (Sepsis no more a leading cause of death)</u>
Van der Plas et al BJH 2011	298**	<ul style="list-style-type: none">Errechnetes Überleben zum 18. Lebensjahr: 97·3%Mortalität ~3%, Medianes Alter beim Sterben 11 Jahre

* Gesamtkohorte 3764, HbSS 1286

** Gesamtkohorte 940, HbSS 572; >15 yrs 796

*** Gesamtkohorte 298, HbSS 189

Mortalität: SZK-bedingt(2)



Quelle: Platt OS et al, NEJM, 1994;330:1639-44

- Die verkürzte Lebenserwartung in Ländern mit weniger optimaler oder fehlender medizinischer Versorgung wird unterschätzt
- Verschiebung der Mortalität ins spätere Alter
- Verschiebung der Todesursachen von Sepsis zu VOK, ATS, cerebro-vasculären Ereignissen => wirksame Prävention fehlt

Mortalität: HSCT-bedingt

Quelle	Patienten	Gesamtüberleben	Krankheitfreies Überleben
Vermylen et al, BMT 1998 (Belgium, 1986-1997)	50	93%	82%
Walters, Blood, 2000 (USA, 1991-1999)	50	94%	84%
Panepinto et al, BJH 2007 (CIBMTR, 1989-2002)	67	97%	85%
Bernaudin et al, Blood 2007 (France 1988-2004)	87	93%	86%
McPherson et al, BMT 2011 (Atlanta, 1993-2007)	25	96%	96%
Bernaudin, EBMT Update 2001 (France, 1988-2010)	185	95.6%	90.6%

Fazit: Mortalität 0-10% (rezentere Serien ~4%)

- ✓ HSCT im Kindesalter
- ✓ HLA-identische Geschwisterspender
- ✓ Myeloablativ Konditionierung

Evidenzgrad II

Morbidität: **SZK**-bedingt

- Rezidivierende vaso-okklusive Krisen (VOC)
- Milzsequestration
- Funktionelle Asplenie
- Arterielle Hypertension
- Zerebro-vaskuläre Komplikationen inkl. Schlaganfall
- Avaskuläre Knochennekrosen
- Akutes Thoraxsyndrome (ACS)
- Priapismus
- Pathologische Lungenfunktion/pulmonale Hypertension
- Oligo- und Azoospermie
- HRQL signifikant beeinträchtigt
in bis zu 90% der Patienten

(Wang et al Lancet 2011; Ngo et al Eur. J Obstet 2010; Mc Clish et al Health Qual Life Outcomes 2005; Anoop et al Am J Hematol 2009; Klings et al Am J Respir Crit Care Med 2006)

Mc Clish et al Health Qual Life Outcomes 2005

308 SCT pts > 16 years

Pain in Sickle Cell Epidemiology Study (PiSCES)

	Male		Female	
	PiSCES	Norm	PiSCES	Norm
Physical Function	66.4 ± 24.1	92.3 ± 15.5	59.9 ± 25.1	87.4 ± 19.7
Role-Physical	40.1 ± 38.7	90.5 ± 24.0	38.6 ± 39.9	83.8 ± 31.5
Bodily Pain	50.8 ± 28.6	79.6 ± 21.1	45.2 ± 26.0	77.3 ± 22.1
General Health	42.7 ± 22.3	77.1 ± 17.3	37.0 ± 21.7	73.9 ± 19.0
Vitality	50.4 ± 22.5	64.9 ± 19.2	37.6 ± 21.0	59.2 ± 20.6
Social Function	62.3 ± 27.6	86.6 ± 19.9	62.4 ± 24.8	82.8 ± 22.1
Role-emotional	62.7 ± 43.1	85.0 ± 29.4	54.7 ± 42.8	80.7 ± 33.1
Mental Health	75.3 ± 20.7	76.4 ± 16.8	69.2 ± 20.0	72.8 ± 18.3

p < 0.0001 comparing PiSCES to SF-36 for all subscales,
except MH, female: p = 0.102 and male: p = 0.670;

Morbidität: HSCT-bedingt

(Verlässliche) Daten nur über HSCT nach myeloablativer Conditionierung verfügbar:

- Akute GvHD > Grad II: 6.4%
- Chronische GvHD: 11% (extensive 3.1%)
- Reduziertes Gonadotropin und Testosteron in ca. 50 % der männlichen Patienten
- Ovariale Insuffizienz bei meisten Patientinnen

Quelle:

Vermylen C et al, BMT 1998

Walters MC et al, BBMT 2010

Bernaudin et al, Blood 2007

Bernaudin F, EBMT Update 2011 (n=185)

HSCT für Sichelzellkrankheit: Was sagen die Patienten?

Chakrabarti et al, BMT 2007

Survey on patient perception of stem cell transplantation with RIC:

62% accept a TRM of 10%

30% accept a TRM of 30%

64% accept a risk of graft failure >10%

41% accept a risk of graft failure > 30%

Infertility was acceptable to only 50%.

Chronic GVHD was unacceptable to the majority (80%).

Lukusa et al Pediatr Hematol Oncol, 2009

Fertility in male SCD-patients

n=10 males (Age: 18-34 years)

4 pts with HU

2 azoospermic, 2 oligozoospermic

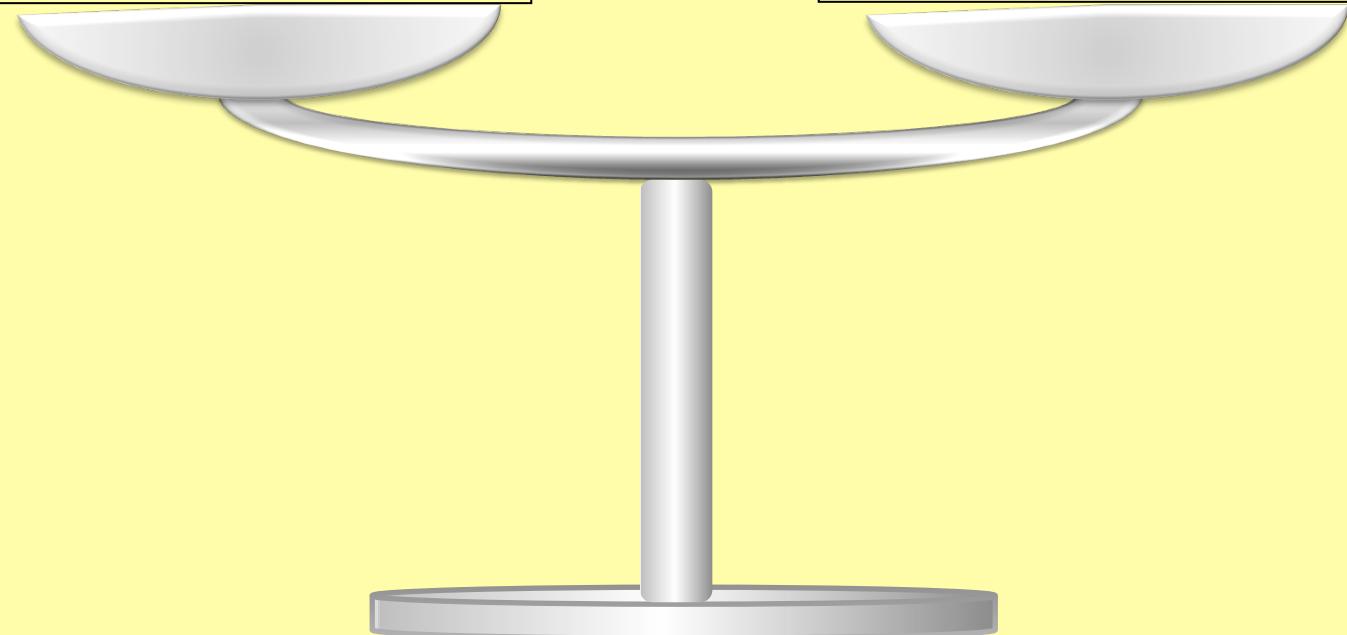
6 pts after HSCT

3 azoospermic, 2 oligozoospermic,
1 normal semen and hormone analysis

HSCT für Sichelzellkrankheit: ja oder nein?

- ✓ SZK-bedingte Mortalität
(Verkürzte Lebenserwartung)
- ✓ SZK-bedingte Morbidität
(akute Ereignisse & chronische Organschäden)
- ✓ Notwendige kontinuierliche medizinische Betreuung
- ✓ Medikamenten NW
- ✓ Transfusionsrisiken und - hämosiderose
- ✓ Fehlende Expertise
(insuffiziente/ falsche Behandlung)

- ✓ HSCT-bedingte Mortalität
- ✓ SZK-bedingte Morbidität
(akute Toxizität, akute und chronische GvHD, Spätfolgen: Wachstum, Fertilität, sek. Malignome)



HSCT für Sichelzellkrankheit: ja oder nein?

Schlussfolgerung

Der Vergleich der **krankheitsbedingten** mit der **HSCT-bedingten Mortalität und Morbidität** rechtfertigt den Einsatz dieser kurativen Behandlungsoption bei Patienten <16 Jahren mit HLA-identem Geschwisterspender.

Indikation(en) für HSCT bei Sichelzellkrankheit

Indications for SCT:
(Walters et al, NEJM, 1996)
Children <16 y
HLA-ident. family donor
AND

- Stroke/ impaired neuropsychol. Function / abnormal cerebral MRI
- Recurrent ACS or ACS with exchange transfusion
- Recurrent VOC / priapism
- Stage I / II lung disease
- Sickle nephropathy (moderate - severe proteinuria, GFR 30-50% of normal)
- Bilateral proliferative Retinopathy
- Multiple osteonecrosis
- Red cell alloimmunisation (> 2 AB)

Indications for SCT in children <16 y with SCD
HLA-ident. family donor
after the 1990s

- previous indications (Walters 1996) + **abnormal TCD, silent infarcts**
(Michlitch & Walters, Curr Mol Med, 2008)
- Stroke, VOC, **abnormal TCD**, ACS
(Majumdar, BMT, 2010)
- **abnormal TCD + stenosis; abnormal TCD without normalization on transfusion**
(Bernaudin et al, Blood, 2011)
- Stroke, silent infarcts, frequent VOC, ACS, **avascular necrosis, any patient on chronic transfusion programm**
(Lucarelli, BMT, 2011)
- **„high risk children“**
(Horwitz, ASH Newsletter May 2011)

Evidence Grade III

Evidence Grade III

Zusammengestellt: R. Dickerhoff

HSCT-Timepoint

Vermulen et al, BMT, 1998

Group I: 36 children with complications staying in Europe

Inclusion criteria acc. to Walters, 1996

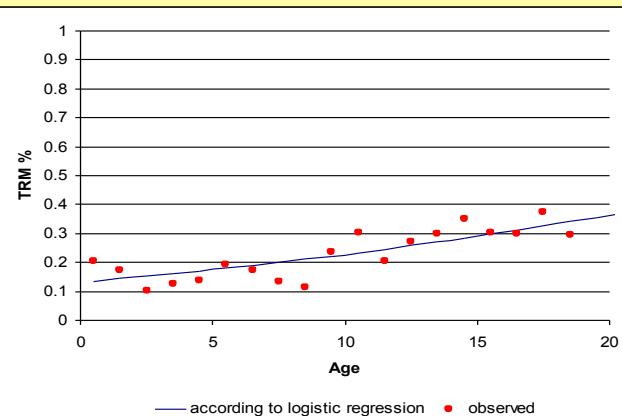
Age	8.6 (1.7-23)
Survival	94%
Graft failure	8%
Rejection	2%
MC >30%	8%
aGvHD 3-4	2%
Extensive cGvHD	8%

Group II: 14 young children without complications, returning to Africa

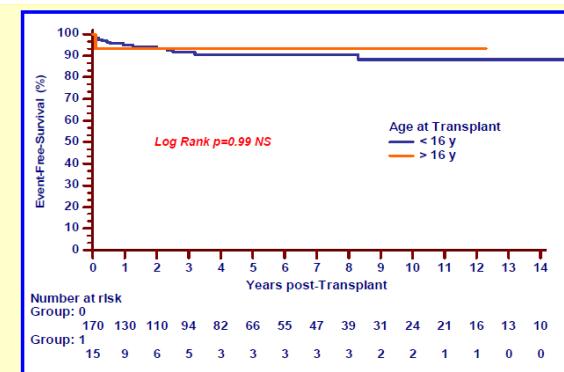
No complications before HSCT

Age	2.0 (0.9-15)	p=0.0016
Survival	100%	
Graft failure	0%	
Rejection	2%	
MC >30%	0%	
aGvHD 3-4	0%	
Extensive cGvHD	0%	

Age as risk-factor for TRM
Matthes-Martin et al, BBMT, 2008



Bernaudin F, EBMT Update, 2011:



- Short Post-Transplant period more difficult
- Satisfactory long-term results

Spenderotyp (1)

Evidenzgrad II nur über HSCT von HLA-identen Geschwisterspendern

Problematik:

- **HLA-idente Geschwister nur in 18% der Kinder mit SZK vorhanden**
(Mentzer et al, 1994)
- Ethnische Minderheiten in Spenderregister unterrepräsentiert, daher auch **Fremdspender oft nicht verfügbar**
(Krishnamurti, Expert Opin Biol Ther, 2007)
- Meistens ein 4 oder 5/6 (1-2mm) Spender zu finden, aber **laut Literatur**
 - **TRM 6% (1*/16) und DFS 50%, rejection 2/9 following MA conditioning, 3/7 RIC, c-GvHD 16%** (Ruggeri et al)
 - **TRM 14% (1/7) and DFS 43% following MA conditioning, 14% extended c-GvHD** (Adamkiewicz et al)

* a-GvHD

Spenderotyp (2)

HSCT mit nicht-verwandten Spendern

Quelle	n	Spender/ Konditionierung	Complications
Adamkiewicz et al Pediatr Transplant 2007	7	UCB MA 4 RIC 3 (no ATG)	1 GF, 1 TRM, 2 GvHD 3-4 Abstoßung 100%
Ruggeri et al BBMT 2011	16	UCB MA 9 RIC 7	Abstoßung (2) 22% Abstoßung (3) 42% 1 letale GvHD
Mazur et al J Pedatr Hemato Oncol 2006	1	RIC	Keine, lebt ohne SZK

Keine publizierte Daten über MUD-HSCT in Patienten mit SZK

Unrelated Donor Hematopoietic Cell Transplantation for children with severe SCD using a reduced intensity regimen (BMT-CTN 0601)

A Multicenter Phase II Clinical Trial

Co-Chairs: Shalini Shenoy, MD & Naynesh Kamani, MD

- Alemtuzumab Days -21 to -19
- Fludarabine 30 mg/m² Days -8 to -4
- Melphalan 140 mg/m² Day -3
- Stem cell infusion Day 0
- G-CSF 5 ug/kg/day Day +7 until ANC>500

* Hb S <45% within 7 days prior to Alemtuzumab

SCURT Trial: Current status

- Initiated in April 2008
- Study now activated at 20 centers;
- Actively enrolling eligible patients with 8/8 allele matched unrelated bone marrow donors
- Target accrual: 45 patients (incl. 8 who had UCBT)
- 21 have undergone BMT
 - 8 males (median age: 13.1 y)
 - 13 females (median age: 13.6 y)
- **Cord blood arm closed in Jan 2011 due to high incidence of graft rejection (5/8)**
All patients who rejected grafts had autologous graft recovery
(Reference: Kamani et al, BBMT, 2012 Feb 16, Epub ahead of print)
- Upper age limit increased from 16 years to 19.75 years
- Anticipated end date for enrollment: Nov 2014

Data provided by DCC (8/20/11)

Spendertyp (3)

Empfehlung (1): HLA-identer Geschwisterspender

- Allen Kindern mit SZK und verfügbarem HLA-identem Geschwisterspender wird eine HSCT nach Transplantprotokollen, die eine TRM < 5% and EFS > 80% gewährleisten, empfohlen.

Evidenzgrad A II

- Kryokonservierung vom Geschwister-Nabelschnurblut soll systematisch empfohlen werden

Evidenzgrad A II

Spenderotyp (4)

Empfehlung (2): Nicht-verwandte Spender und Nabelschnurblut

- HSCT von nicht-verwandten Spendern oder Nabelschnurblut sollte bei Patienten, die mindestens eine der bisher etablierten Indikationen (Walters et al., NEJM, 1996) erfüllen, zum Einsatz kommen.
- Solche HSCT sollten nur im Rahmen prospektiver Studien und in erfahrenen Zentren durchgeführt werden.

(Evidenzgrad B III)

Konditionierungsoptionen

Myeloablative Konditionierung

- BU(14-16mg/kg)/ Cy(200mg/kg) ± ATG/Campath ± TLI
- >200 HSCTs bisher, Gesamtüberleben ~ 94% SCD-freies Überleben ~85%
(Bernaudin 2011: n=185, OS 95%, EFS 90.6%)
- **rejection rate is significantly lower (2%) with the use of ATG (23% without ATG)**
- Gemischter Chimerismus ist häufig

Quellen: McPherson et al. BMT 2011, Majumdar et al. BMT 2009, Bernaudin et al. Blood 2007,
Panepinto et al. BJH 2007, Brachet et al. BMT 2004, Locatelli et al. Blood 2003)

Reduced intensity conditioning with ATG or Campath

- FLU/MEL ± ATG/Campath ± low-dose TBI
- Limitierte Erfahrung vorhanden
- Gesamtüberleben 100%, SCD-freies Überleben 95%
- Gemischter Chimerismus ist häufig

Quellen: Hsieh et al. NEJM 2009, Horwitz et al. BBMT 2007, Krishnamurti et al. BBMT 2008,
Van Besien et al. BMT 2000, Horan et al. BMT 2005)

Konditionierungsoptionen (1)

Myeloablative Konditionierung

Reference	Pt	Conditioning	Survival (dfs)	Complications	Chimerism
McPherson et al. BMT 2011	25	BU 14 (Targeted!) Cy 200	96% (96%)	30% VOD 1 lethal GvHD, 2 intracranial hemorrhage	16% MC
Majumdar et al. BMT 2009	10	BU 14 Cy 200 ATG	90% (80%)	1 lethal sepsis, 1 ext. c-GvHD 2/4 ovarian failure	20% MC
Bernaudin et al. Blood 2007	18	Update EBMT 2011: n = 185 OS 95%, EFS 90,6%			
Bernaudin et al. Blood 2007	69	BU 16 Cy 200	92%	Rejection / graft loss 2%	C+ 10% MC
Panepinto et al BJH 2007	67	BU 16 Cy 200	97% (85%)	4% ext. cGvHD	n.r.
Brachet et al, BMT 2004	6	BU 14 Cy 200			n.r.
Brachet et al, BMT 2004	18	Bu 16 Cy 200 ATG			n.r.
Locatelli et al Blood 2003	11	BU , Cy, ATG (related cord !)	100% (90%)	1 rejection	36% MC

Fazit: n = 224, OS 94%, DFS 85%, Evidenzgrad II

Konditionierungsoptionen (2)

RIC Konditionierung

Reference	Pt number	Conditioning	Survival (dfs)	Complications	Chimerism
Iannone et al. BBMT 2003	6	FLU/ 2 Gy TBI ATG in 1 pt!	100% (0%)	100% late rejection No toxicity no late effects	
Hsieh et al. NEJM 2009	10 (adults)	3 Gy, Campath	100% (90%)	No GvHD, (Sirolimus throughout)	50% MC
Horwitz et al. BBMT 2007	2 (adults) with ESRD	FLU 24 mg/m ² , Cy 500 mg/m ² , TBI 2 Gy, Campath 100mg	100 (100%)	No GvHD	100%
Krishnamurti et al. BBMT 2008	7	BU 8 FLU 175mg/m ² TLI 5 Gy ATG 150mg/kg	100% (86%)	1 bilateral Uveitis	57% MC
Van Besien et al. BMT 2000	2 (adults)	FLU/MEL/ATG	0%	GvHD/Infection, TRM	n.a.
Horan et al. BMT 2005	3 (2 adults, 1 child)	FLU, TBI 2 Gy, ATG	100% (33%)	Immune mediated red cell aplasia	30% MC
St Anna (manuscript in preparation)	8	FLU/THIO/MEL Campath (3), ATG (5)	100% (100%)	No GvHD	50% MC

Reduced intensity conditioning with ATG or Campath

- limited experience to date
- overall survival 100%, disease free survival 95%
- mixed chimerism is a common finding

Evidenzgrad III

Konditionierung

Empfehlung:

- Die Konditionierung soll Antikörper gegen T-/ B-Zellen (ATG/Campath etc) beinhalten. **A II**
- Das Gesamt- und krankheitsfreie Überleben nach RIC scheint mit demjenigen nach myeloablativen Konditionierung vergleichbar zu sein. **A II**
- Stabiler gemischter Chimärismus ist ausreichend für die Heilung. **A II**
- Prospektive Studien im Bezug auf die Spätfolgen nach RIC sind dringend notwendig.

GvHD Prophylaxe (1)

- SZK ist eine nicht-maligne Krankheit
- GvLeukemia oder GvTumor Effekt nicht erwünscht
- c-GvHD ist verbunden mit
 - Chronischer Organdysfunction
 - Beeinträchtigung der Lebensqualität
 - Gonadeninsuffizienz
 - Erhöhtem Risiko für sekundäre Malignome
 - Mortalitätsrisiko
- Zielsetzung: **KEINE GvHD**
 - aGvHD < II
 - **keine cGvHD**
- Eine effiziente GvHD Prophylaxe ist unerlässlich
- Überlegenheit zwischen ATG und Campath nicht geklärt
- RIC scheint mit weniger cGvHD verbunden zu sein aber Daten limitiert

GvHD Prophylaxe (2)

Chronische GvHD nach MA

Reference	Pt	Conditioning	GvHD-prophylaxis	cGvHD (%)	Extensive cGvHD
McPherson et al. 2011	25	BU Cy	CyA + MTX	1 lethal a-GvHD c-GvHD n.r.	n.r.
Majumdar et al. 2009	9	Bu Cy ATG	CyA or mmf + MTX	4 (44%)	1 (11%)
Bernaudin et al. 2007	81	BU Cy +/- ATG (6pts)	CyA +/- MTX	11(14%)	2%
Panepinto et al 2007	67	BU Cy	mainly CyA + MTX	13/67 (19%)	9 (13% not all reported, short follow up)
Brachet et al, 2004	6	BU Cy	CyA + MTX	1/6 (16%)	n.r.
Brachet et al, 2004	18	Bu Cy ATG	CyA + MTX	3/18 (16%)	n.r.
Locatelli et al 2003	11	BU Cy ATG (related cord !)	CyA +/- MTX	(6%)	n.r.

Francoise Bernaudin Update EBMT 2011: 185 pts with ATG

a-GvHD Gr I-II 29,4%

a-GvHD III-IV 6,6% (none after CB)

c-GvHD 10,6% (mild 7,5%, extensive 3,1%)

GvHD Prophylaxe (3)

Chronische GvHD nach RIC

Reference	Pt ass.	Conditioning	c-GvHD	Extensive c-GvHD
Hsieh et al. 2009	10	TBI, Campath	0	0
Horwitz et al, 2007	2 (adults)	TBI FLU Campath	0	0
Krishnamurti et al. 2008	7	Bu FLU TLI ATG	1	0
Horan et al.2005	1	TBI FLU ATG	0	0
St Anna (manuscript in preparation)	8	FLU/THIO/MEL ATG or Campath	0	0

Evidenzgrad III

GvHD Prophylaxe (4)

Empfehlung für die GvHD-Prophylaxe

- CyA + MTX ist der Goldstandard (II)
- Antikörper sollen sowohl gegen Abstoßung als auch als GvHD-Prophylaxe gegeben werden (II)
- Prospektive Vergleichsstudien mit ATG und Campath bei Kindern sind dringend notwendig

Chimärismus: Spielt er eine Rolle?

Most patients are disease-free despite mixed chimerism

Reference	Conditioning (Pt number)	Survival (DFS)	Chimerism
McPherson et al. 2011	MA (25)	96% (96%)	16% MC
Majumdar et al. 2009	MA (10)	90% (80%)	20% MC
Hsieh et al. 2009	RIC (10)	100% (100%)	50% MC
Krishnamurti et al. 2008	RIC (7)	100% (86%)	57% MC
Walters et al 2001	MA (59)	93% (84%)	22% MC
Wu et al BJH (selected)	RIC (8), MA (1)	100% (100%)	100% MC
St Anna (manuscript in preparation)	RIC (8)	100% (100%)	50% MC

Evidenzgrad II

Chimärismus: Spielt er eine Rolle?

Walters MC et al., Biol Blood Marrow Transplant, 2001; 7:665-73

Andreani et al., Haematologica, 2011; 96(1):128-132

- Chimärismusstudien
- Erkenntnisse:
 - 7% HbS mit 11% Spenderchimärismus möglich
 - Erfolgreiche Heilung von Spendern mit HbS trait (HbS 36% bei Donorchimärismus von 25%)
 - Bei gemischem Chimärismus kann derjenige der NC von dem Chimärismus der roten Reihe abweichen

SCD-specifisches HSCT Management

Spenderuntersuchungen vor HSCT

- ✓ G6PG. Falls Spender mit G6PD-Defizienz (in Frankreich 12%) => Modifikation der
 - o PCP-Prophylaxe
 - Nicht systematisch
 - Nur wenn CD4 <200/ μ l oder Steroidtherapie
 - Cotrimoxazole (Bactrim) kontraindiziert
 - Ersatz durch Atovaquone (Wellvone) or Pentamidine-Inhalation
 - o Toxo-Prophylaxe
 - Wenn Rezipient+/Spender- und Rezipient-/Spender+?
 - Cotrimoxazole (Bactrim) kontraindiziert
 - Ersatz durch Atovaquone (Wellvone)
- ✓ CD36?
 - o Abstoßungsrisiko wenn Rezipient CD36- mit anti-CD36?

Spezifische Supportivmaßnahmen

- ✓ Hydroxyurea bis 24 Std vor Beginn der Konditionierung
(Hsieh NEJM 2009)
- ✓ Austauschtransfusion ($HbS < 30\%$) vor Konditionierung
(Hsieh NEJM 2009, Krishnamurti BBMT 2008)
- ✓ Thrombozytensubstitution mit Zielwert $> 50 \text{ G/L}$
(Hsieh NEJM 2009, Krishnamurti BBMT 2008, Bernaudin 2011)
- ✓ Hb-Zielwert $> 9 \text{ g/dl}$
(Hsieh NEJM 2009, Krishnamurti BBMT 2008)
- ✓ Penicillinprophylaxe von Tag 0 bis Immunisierung
(Hsieh NEJM 2009)
- ✓ Phenytoin/Levetiracetam vor Konditionierung bis Ende CsA
(Krishnamurti BBMT 2008)
- ✓ Immunosuppression mindestens für 6 Monate

Neurologisches Risiko (1)

- Krampfanfälle und posteriore reversible Leukoencephalopathie (PRES) häufig
 - Walters et al (Blood 1995) and Bernaudin et al (Blood 2007)
 - Anticonvulsiva (Clonazepam)
 - während BU
 - und CSA Therapie
 - Transfusionszielwerte
 - Hämoglobin > 9g/dL
 - Thromozyten > 50x10⁹/L
 - Strikte Kontrolle der arterielle Hypertonie
 - Serum-Magnesium kontrollieren/substituieren
- Risikofaktoren
 - Steroidgabe p=0.003 und arterielle Hypertonie p<0.001
 - Pre-existente cerebrale Vasculopathie ist per se kein Risikofaktor
- Empfehlung
 - Bei Einsatz von Steroiden in der GvHD-Behandlung, CSA soll durch MMF ersetzt werden

Neurologisches Risiko (2) bei bestehender cerebraler Vasculopathie

- Patienten mit vorbestehendem Schlaganfall oder Moya-Moya Krankheit
 - können fatale intrakranielle Blutung erleiden (1/185 in Frankreich), aber bei den meisten Patienten passiert das nicht
 - Prophylaxe:
 - Hämoglobin > 9g/dL
 - Thrombozyten > $50 \times 10^9 / L$

Nachsorge (1)

1. Hematologische Parameter:
 - KBB + Reti
 - LDH, Bilirubin
 - Hb-Ephorese
2. Milzfunktion:
 - Howell-Jolly Körperchen
 - Pneumokokkenimpfung
 - Penicillin-Prophylaxe bis 2 Jahre nach HSCT
(lebenslang in Patienten nach Splenektomie
oder bei cGvHD)
3. Eisenstatus:
 - Fe
 - Ferritin
 - Transferrin, Transferrinsättigung

Nachsorge (2)

1. ZNS:
 - TCD (pre-SCT, at +3 Monate, +1 und +2 Jahre)
 - Cerebrale MRI /MRA/ (pre-HSCT, +1 und +2 Jahre)
 - Neurostatus (jährlich)
 - Psychologische Testung (pre-HSCT, +1 und +2 Jahre)
2. Lunge:
 - LuFu (pre-SCT, +1 und +2 Jahre)
 - Thorax-CT (pre-HSCT, falls pathologisch +1, +2 Jahre)
 - Pulmonale Hypertension (ECHO, EKG, evtl. invasive Untersuchung: pre-HSCT, at +1, +3, +5 years)
3. Herz:
 - EKG (pre-HSCT, +1 und +2 Jahre)
 - ECHO (pre-HSCT, +1 und +2 Jahre)
4. Niere:
 - GFR (pre-HSCT, +1 und +2 Jahre)
 - Tubulusfunktion (pre-HSCT, +1 und +2 Jahre)
5. Augen:
 - Augenärztliche Untersuchung (jährlich)
6. Skelett:
 - Hüft- oder GK-MRI? (pre-HSCT und +1 Jahr)
7. Endokrinologie/Fertilität:
 - Gewicht, Länge abhängig vom Alter (mindestens jährlich)
 - Tanner-Stadium jährlich ab dem 10. Lebensjahr
 - TSH, fT3, fT4
 - Ab dem 12. Lebensjahr (pre-HSCT, jährlich danach):
 - Frauen: Becken-Sono, anti-Müller'sches Hormon, LH, FSH, Östradiol)
 - Männer: Hodengröße, Inhibin B, LH, FSH, Testosteron, (Spermogramm?)

Nachsorge (3)

Bei Hämosiderose:

- Aderlass:
 - Nach erreichen Hb > 10g/dl
 - 5 ml/kg
 - Wöchentlich bis Monat +3, dann nach Bedarf (alle 2 Wochen, 1x Monat etc)
- Orale Chelatoren nur nach Absetzen von CSA

Nachsorge (4)

Quality of life

- PedsQL
- Pre-SCT, +3 Mo, +1 Jahr, jährlich
 - Feasible
 - Reliable
 - Valid tool

To measure HRQL in children with SCD
(Panepinto 2008)

Nachsorge (5)

Chimerismus

- RFLP im peripheren Blut
- Zeitpunkt: +1, +2, +3, +6, +9, +12 Monate, dann jährlich
- Bernaudin F:
 - Risk of rejection when donor chimerism significantly decreasing but.....
 - Don't worry too much..... Because some patients are doing very well with only 30-40% stable donor chimerism
 - When low mixed chimerism is associated with anemia < 9g/dl or persistent hemolysis and crises : to consider DLI infusions

HSCT nach RIC für SZK: Erfahrung im St. Anna Kinderspital

Hintergrund:

- ✓ Gesamtüberleben nach HSCT > 90%
- ✓ SZK-freies Überleben nach HSCT ~ 84%
- ✓ Mehrheit der Patienten nach HSCT infertil

Zielsetzung:

HSCT-bedingte Mortalität und Morbidität zu reduzieren

HSCT nach RIC für SZK: Erfahrung im St. Anna Kinderspital

Patienten:	n = 8 9,1 (2,1-24,8) 3:5
Indikationen:	
Multiple Schmerzkrisen	8/8
Milzsequestration	1/8
Multiple Osteonekrosen	2/8
Spender:	
HLA-idente Geschwister	8/8 (SCD trait 3/8; HbS 23-37%)
Alter	11,2 (1,2-17,4)
Geschlecht (m:w)	5:3
Transplantat:	
Knochenmark (0,5 -12,4 × 10 ⁶ /kg CD34-)*	7
Nabelschnurblut (0,2 × 10 ⁶ /kg CD34+)	1

* 1 Patient zusätzlich PBSC 4,8 × 10⁶/kg CD34

HSCT nach RIC für SZK: Erfahrung im St. Anna Kinderspital

Konditionierung I (n=3):

TBI 2 Gy

Fludarabine 40mg/m²/Tag, Tage -7 to -4

Melphalan 140 mg/m² am Tag -2

Campath 5 x 0,2 mg/kg

Konditionierung II (n=5):

Fludarabine 40mg/m²/Tag, Tage -7 to -4

Thiotepa 2 x 5 mg/kg -3

Melphalan 140 mg/m² -2

ATG 2,5 mg/kg -3 to -1

GvHD-Prophylaxe: CSA Tag +1 bis +180

MMF Tag +1 bis +30

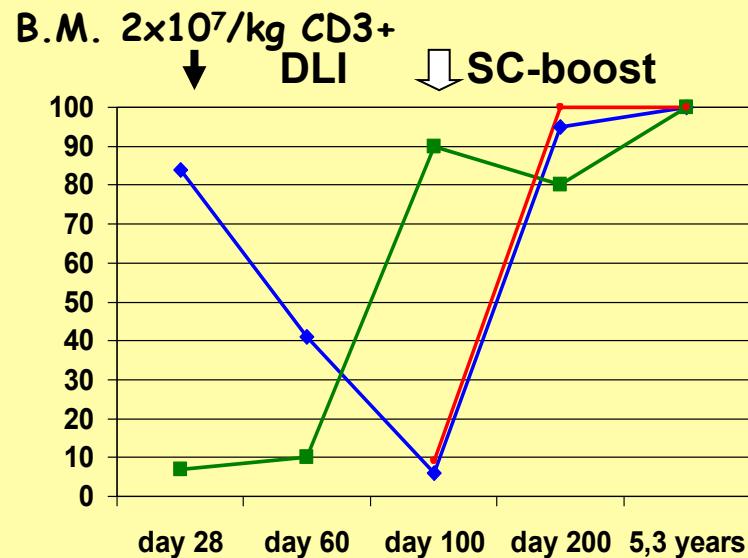
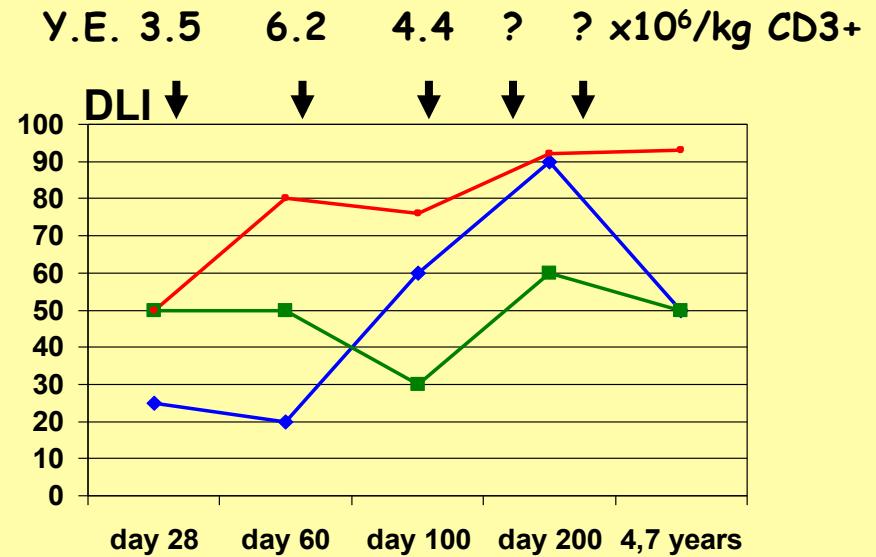
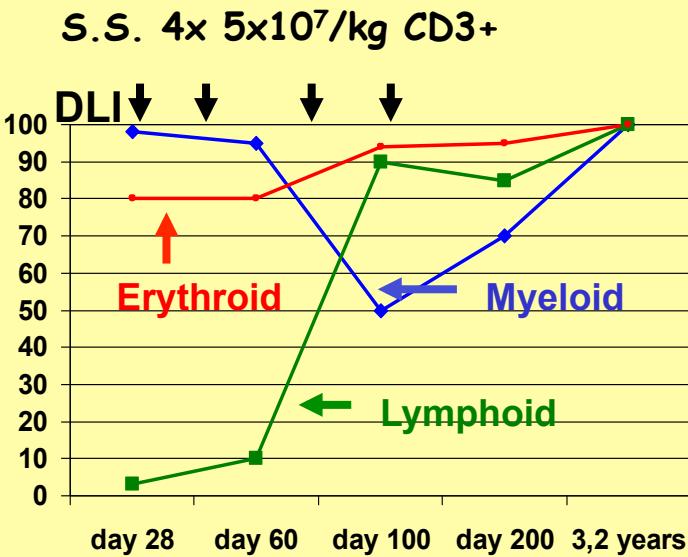
HSCT nach RIC für SZK: Erfahrung im St. Anna Kinderspital

Verlauf:

- Engraftment: 8/8
(keine späte Abstoßung)*
- Komplikationen/Toxizität:
 - 5/8 asymptomatische Virusreaktivierung
 - 2/8 Sepsis
 - 8/8 Mucositis I-III
- Akute GvHD 0/8
- Chronische GvHD 0/8

* 3 Patienten mit gemischtem Chimerismus bekamen DLI, 1 davon auch Stammzell-Boost

HSCT nach RIC für SZK: Erfahrung im St. Anna Kinderspital



3 Patienten mit gemischtem Chimärismus:
DLI (Mediane $5 \times 10^6 / \text{kg CD3}^+$)
1 Patient ohne Spender-Erythropoese
+ Stammzell-Boost am Tag + 110.
Alle 3 Patienten hatten stabile Spender-
Erythropoese bei der letzten Untersuchung
(3,2 - 7 Jahre)

HSCT nach RIC für SZK: Erfahrung im St. Anna Kinderspital

- HSCT-bedingte Mortalität 0/8
- Gemischtes WBC-Chimärismus: 4/8
- 100% Spendererythropoese 8/8
(SZK-frei)
- Normales Wachstum 8/8
(med. Beobachtungszeit 4 Jahre, 1-7)
- Normale FSH, LH 3/4*

* postpubertäre Patientinnen

DANKSAGUNG

Red Cell Disorder Workshop: Konsensusempfehlungen

Susanne Matthes-Martin

Ayad Achmed

Francoise Bernaudin

Jean-Hugues Dalle

Roswitha Dickerhoff

Christina Díaz de Heredia

Naynesh Karmani

Milen Minkov

Jan Smiers