



**Stammzelltransplantation bei Thalassämia major**  
Ansgar Schulz  
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin  
Universitätsklinikum Ulm

## Literatur-Suche zum Thema

Stichwort	Zahl der Artikel
Leukemia / Transplantation	28374
Osteopetrose / Transplantation	338
Thalassämie / Transplantation	1123
Review	154
Lucarelli oder Locatelli	179
Cord Blood	135
Haploidentical	22
Gene Therapy	643

# Stammzelltransplantation bei Thalassämia major

Elisabeth Kohne:

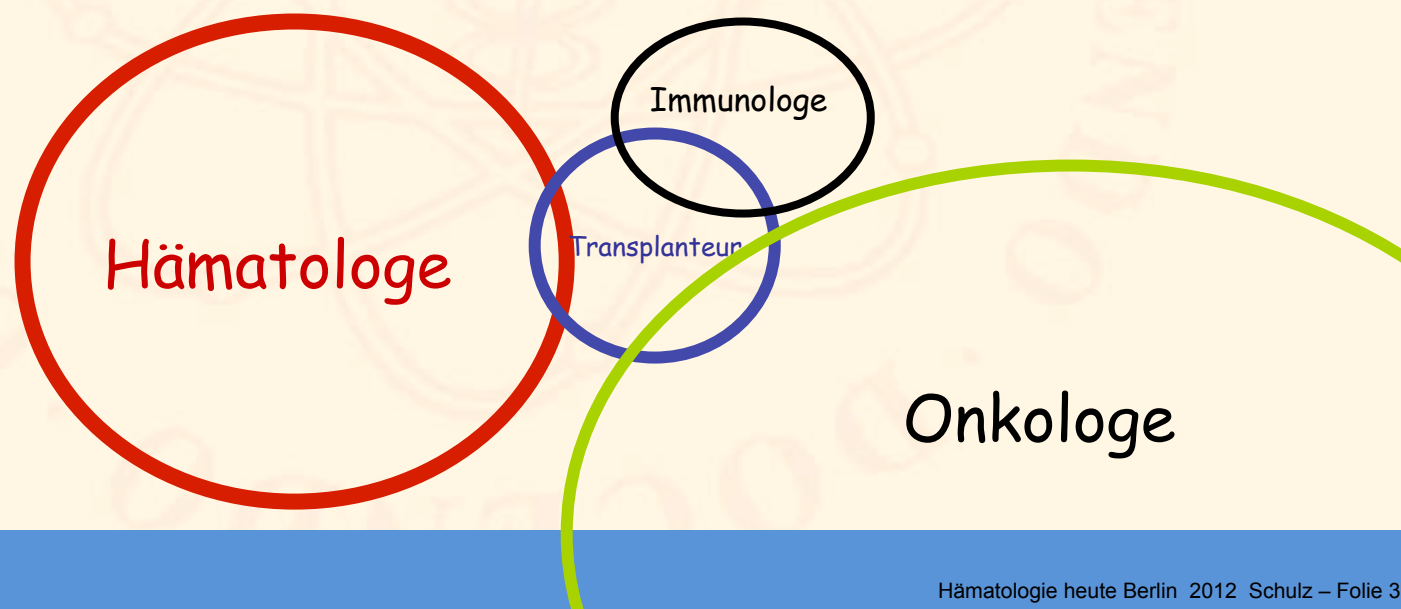
**„Curative treatment:**

Hematopoietic stem-cell transplantation is the first-line treatment **if a donor can be found.**“

**REVIEW ARTICLE - Hemoglobinopathies**

Clinical Manifestations, Diagnosis, and Treatment

Deutsches Ärzteblatt International 2011; 108(31-32): 532-40





## Hematopoietic stem cell transplantation for thalassemia.

Gaziev J, Lucarelli G.

Curr Stem Cell Res Ther. 2011 Jun;6(2):162-9.

"Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) represents the only cure for patients with thalassemia.

At present HSCT in younger patients from an **HLA- matched sibling donor offers 80% to 87% probability of cure** according to risk classes. However, results **HSCT in adult patients continue to be inferior** due to advanced of disease. High-resolution tissue typing techniques have enabled transplant centres to offer **allogeneic HSCT from unrelated donors** to patients with thalassemia who could not benefit from matched sibling donor transplantation with **results comparable** to those obtained using sibling donors.

Advances in transplantation biology have **made it possible to perform haploidentical HSCT** in patients with thalassemia who lack a related or unrelated matched donor. Although limited number of patients, **results of unrelated cord blood transplantation for thalassemia are encouraging...**"

# SCT bei Thalassämie - Übersicht

## Standard-Transplantationen die Ulmer Erfahrung Konditionierungsverfahren

Keine Zeit für:

- Gentherapie
- Quality of Life post BMT (versus konservative Th.)
- und viele andere wichtige Aspekte...



# SCT bei Thalassämie - Übersicht

## **Standard-Transplantationen**

### **die Ulmer Erfahrung**

Konditionierungsverfahren

die Radioimmuntherapie

Spenderwahl und Indikation

Fremdspender-SCT

Nabelschnurblut-SCT

HLA-haploidentische SCT

## SCT bei Thalassämie in Ulm - Patienten

- Zeitraum: 1992-2012
- 46 SCTs bei 45 Patienten
- Alter bei SCT: 1-25 Jahren (Median 9 Jahre)
- Spender:
  - HLA-genoident: n=43 (41 Geschwister, 2 Vater, 1 Onkel)
  - HLA-kompatibler Fremdspender: n=2
- Transplantat:
  - KM n=44 (1 x plus Cord Blood);
  - PBSC n=2



# SCT bei Thalassämie in Ulm - Transplantation

## • Konditionierung:

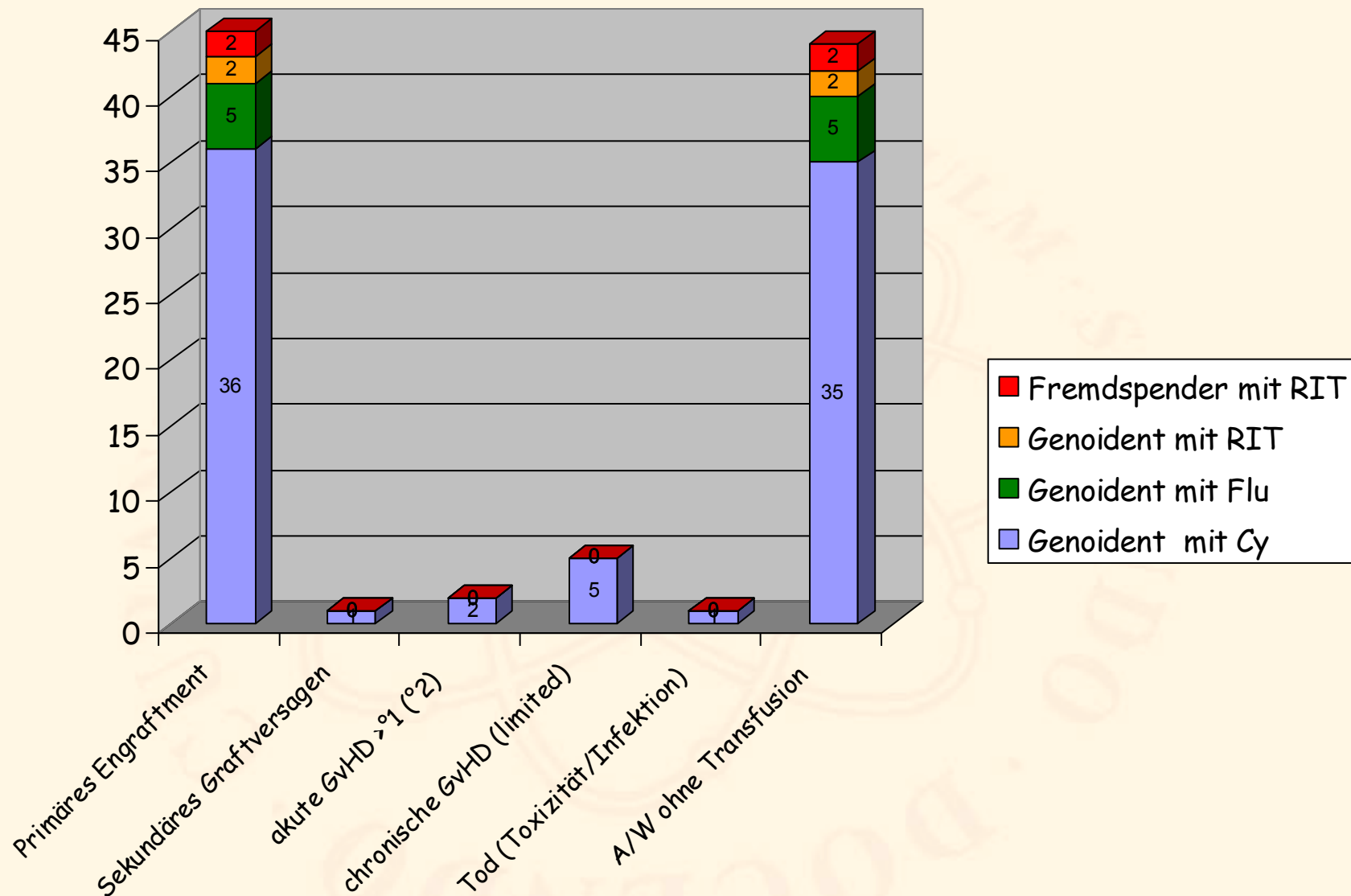
- **Busulfan / Cyclophosph. / ATG:** n=36 (2 Pat. ohne ATG) - genoident
- Busulfan / **Fludarabin** / ATG: n=1 - genoident
- Treo. / Flu. / Thiotepa / ATG: n=4 - genoident
- Radioimmuntherapie + Fludarabin / Melphalan (Treoosulfan) / ATG:  
n=4 - 2 genoident, 2 Fremdspender
- Radioimmuntherapie + Melph.: n=1 (2nd SCT)

## • GvHD-Prophylaxe:

- **CSA:** n=45                                   + **MTX:** n=34
- + **MMF:** n=6
- T-Zell-Depletion: n=1



# SCT bei Thalassämie in Ulm - Ergebnisse





# SCT bei Thalassämie - Übersicht

Standard-Transplantationen

die Ulmer Erfahrung

**Konditionierungsverfahren**

**die Radioimmuntherapie**

Spenderwahl und Indikation

Fremdspender-SCT

Nabelschnurblut-SCT

HLA-haploidentische SCT

# Reduced Intensity Conditioning



## Reduced-Intensity Regimens in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Hemoglobinopathies

*Franco Locatelli*

The only well-established curative therapy for patients with hemoglobinopathies is allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), which, in the last 20 years, has been mainly performed from an HLA-matched, related donor, using bone marrow as source of hematopoietic progenitors. More recent studies indicate that HSCT from unrelated donors may offer results comparable to those obtained with HLA-identical family donors, provided that stringent criteria of compatibility are employed for selecting the donor. Cord blood transplantation was also suggested to be an equally effective, but safer, procedure than bone marrow transplantation, due to the lower incidence and severity of both acute and chronic graft-versus-host disease. In view of the early, as well as late, morbidity and mortality associated with conventional myeloablative transplantation in patients with hemo-

globinopathies, it is not surprising that great interest and relevant expectations for patients with hemoglobinopathies have been raised by the introduction in the clinical practice of reduced-intensity preparative regimens. However, few reports have demonstrated the feasibility of using reduced-intensity preparative regimens for successfully treating these patients and many treatment failures, mainly due to the lack of sustained donor engraftment, have been reported. Despite these limitations, some of the concepts obtained from the use of reduced intensity regimens, such as the substitution of fludarabine for cyclophosphamide, may be important to further improve the outcome of patients with hemoglobinopathies, especially of those with poor prognostic characteristics, given HSCT.

# Radioimmuntherapie (RIT)

## RIT-RIC RadioImmunoTherapy + Reduced Intensity Conditioning

- **Ziel:** Reduktion der Toxizität der Konditionierung bei erhaltener Effektivität („Vollständiges Engraftment“)
- **Patienten:**
  - Alter 0-25 Jahre
  - Maligne und nicht-maligne Knochenmark-Systemerkrankungen
- **Indikation:** hohe Begleitmorbidity
  - Herz- / Leber- / Lungen-Tox; Infektion
  - Zweit-Transplantation

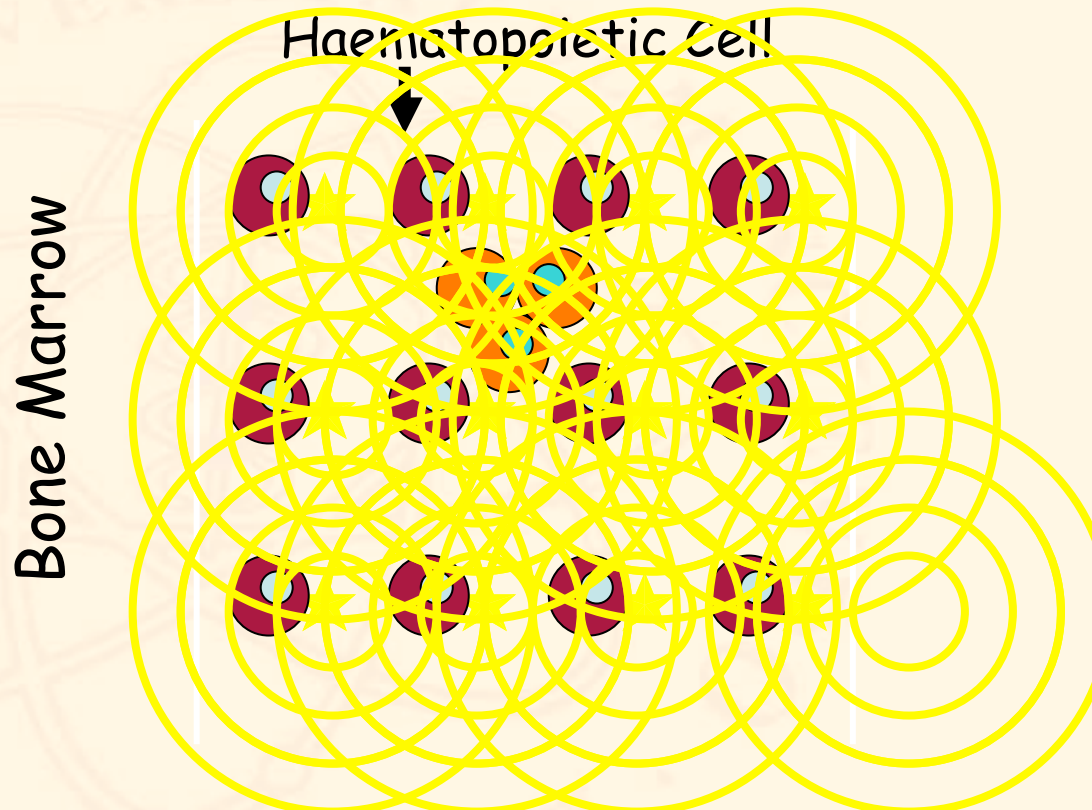
# „Targeted Radiotherapy“

## a) Classical Concept



Target Ag on Leukemic Cells  
-> „Leukemia-specific“

## b) „Cross Fire“ Concept



Target Ag on normal BM cells  
-> „Bone Marrow-selective“

# Radioimmuntherapie - Antibody and Nuclide

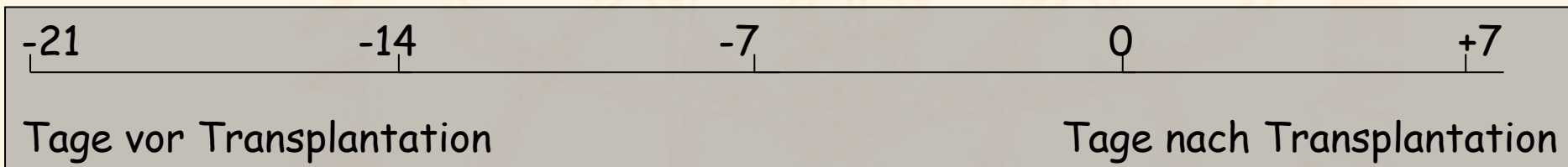
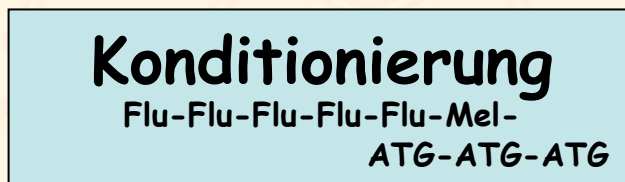
Antibody	Target Antigen
<b>Anti-CD66 a,b,c,e</b> Mouse monoclonal AB (anti-NCA-95, anti-CEA)	set of differentiation antigens of the normal granulopoiesis

∞

Nuclide	Radiation	Half-life	Mean energy	Mean range
$^{90}\text{Y}$	$\beta$	64 h	2,2 MeV	5 mm

# RIT-RIC- Behandlungs-Schema

**Dosimetrie**  $^{111}\text{I}$  markierter - **RIT Infusion**  $^{90}\text{Y}$  markierter - anti-CD66 MAB **Stamm-Zell-Infusion**



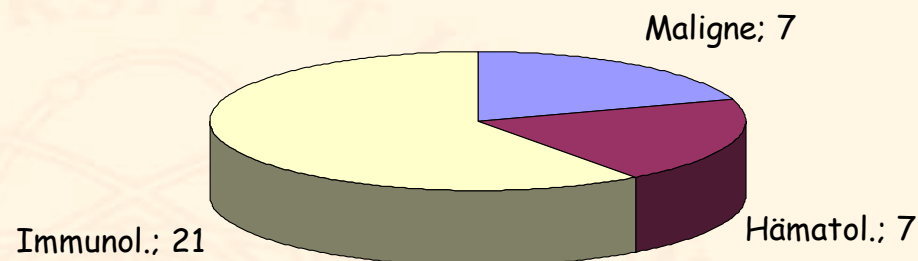
Ambulant

Stationär →

# RIT-RIC-SCT - Diagnosen und Spender

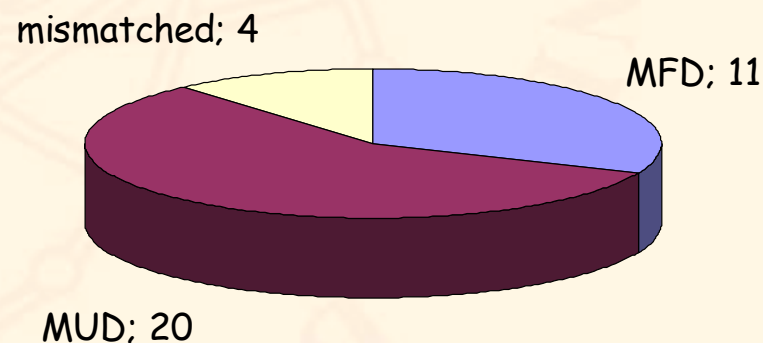
- **Patienten (n=35):**

- 7 maligne,
- 28 nicht-maligne
  - 7 hämatologische
  - 21 immologische Erkrankungen)



- **Spender:**

- 11 MFD
- 20 MUD
- 4 Mismatched





# RIT-RIC - bei Hämopathien

Disease	Complications prior to RIT-RIC-SCT	Age [years]
Thalassemia major	hemosiderosis, <b>liver szirrhosis</b>	20
Thalassemia major	autologous reconstitution, <b>2nd SCT</b>	7
Thalassemia major	<b>hemosiderosis</b>	13
Thalassemia major	<b>hemosiderosis</b>	20
Thalassemia major	Cord blood transplant	11
Congenital hemolytic anemia	hemosiderosis, <b>liver fibrosis, cardiac insuff.</b>	14
Congenital hemolytic anemia	hemosiderosis, <b>liver fibrosis</b>	19

# RIT-RIC - bei Hämopathien - Ergebnisse

Disease	Complications prior to RIT-RIC-SCT	Age [years]
Thalassemia major	hemosiderosis, <b>liver szirrhosis</b>	20
Thalassemia major	autologous reconstitution, <b>2nd SCT</b>	7
Thalassemia major	<b>hemosiderosis</b>	13
Thalassemia major	<b>hemosiderosis</b>	20
Thalassemia major	Cord blood transplant	11
Congenital hemolytic anemia	hemosiderosis, <b>liver fibrosis, cardiac insuff.</b>	14
Congenital hemolytic anemia	hemosiderosis, <b>liver fibrosis</b>	19

Alive and well without disease

## Zusammenfassung - Konditionierungsverfahren

- **Busulfan - Cyclophosphamid - ATG** ist bewährt
  - Fludarabin kann Cyclophosphamid ersetzen (weniger toxisch)
  - Treosulfan könnte Busulfan ersetzen (weniger toxisch?)
  - Campath könnte ATG ersetzen (weniger allergische Reaktionen)
- **Radioimmuntherapie** - schonende Myeloablation für spezielle Patienten mit hoher Begleitmorbidität und Zweit-SZTs (**derzeit nicht verfügbar**)
- **CSA + MTX** ist eine bewährte GvHD-Prophylaxe
- **MMF** sollte MTX ersetzen

Derzeitiges Regime (Ulm): Bu-Flu-ATG-CSA-MMF (standard)  
Alternative (Pesaro >1): Treo-Flu-Thio-ATG-CSA-MMF



# SCT bei Thalassämie - Übersicht

Standard-Transplantationen

die Ulmer Erfahrung

Konditionierungsverfahren

die Radioimmuntherapie

**Spenderwahl und Indikation**

**Fremdspender-SCT**

**Nabelschnurblut-SCT**

**HLA-haploidentische SCT**

## Fremdspender (Matched Unrelated Donor - MUD)

Aktuelle Studie aus Rom:

- n=122 - Freiwillige Fremdspender (HLA-Match 9-10/10)
- Stem Cell Source: Knochenmark
  - Zahl der infundierten Stammzellen  $5 \times 10^{**8}/\text{kg KG}$  (1,4-15)
- Konditionierung:
  - Bu-Cy                      n = 13    (11%)
  - Bu-Flu-TT                n = 33    (27%)
  - Treo-Flu-TT              n = 35    (29%)
  - Bu-Cy-TT                 n = 41    (34%)

## Fremdspender - Zusammenfassung

### Multivariate Analysis - Overall Survival:

Variable	Relative Risk (85% CI)	P
Age at Transplant	1,10 (1,03-1,18)	0,003
Acute GvHD III-IV	7,02 (2,76-17,83)	0,001

- Die SZT vom Fremdspender kann mittlerweile mit hoher Erfolgsrate durchgeführt werden (**OS > 80%, DFS ~75%**)
- beste Ergebnisse bei jüngeren, gesünderen Kindern
- wichtig ist ein guter HLA-match und eine effektive GvHD-Prophylaxe

Derzeitiges Empfehlung (Ulm): Frühzeitige Aufklärung und ggf. Spendersuche, Indikation nach individueller Beratung

## Plazenta-Restblut (Cord Blood)

Zwei Möglichkeiten:

- verwandte CBT (üblicherweise Geschwister)

→ Problem: Graft Failure bei ungenügender NC-Zahl,  
z.B. 7 von 33 Patienten (Locatelli, 2003)

- unverwandte CBT (üblicherweise Cord-Blood-Bank)

→ Relativ begrenzte Daten

(Übersicht in: Pinto and Roberts, *British Journal of Haematology*, 141,  
pp309, 2008)

## Plazenta-Restblut (Cord Blood)

Ruggeri et al., [Biol Blood Marrow Transplant](#). 2011 Sep;17(9):1375-82.

**Umbilical cord blood transplantation for children with thalassemia and sickle cell disease:**

- 2 y **DFS 45%** bei Zellzahl  $> 5 \times 10^7$ /kg, 13% bei niedrigen Dosen
- Primary Graft Failure „predominant cause of treatment failure“

Jaing et al., [Bone Marrow Transplant](#). 2012 Jan;47(1):33-9.

**Unrelated cord blood transplantation for thalassaemia: a single-institution experience of 35 patients.**

- 5 y OS 88,3%, **DFS 73,9%**
- Treatment related Mortality 11,7%



## HLA-haploidentischer Familienspender

- Vorteil: (praktisch) jeder hat einen Spender (Elternteil, Onkel)
- Nachteil: (bislang) T-Zell-Depletion des Transplantats notwendig, um fatale GvHD zu verhindern → dadurch (bisher) erhöhtes Risiko für
  - Transplantat-Abstoßung → intensive Konditionierung notwendig →
  - erhöhte Toxizität
  - verzögerte (immunologische) Rekonstitution →
  - erhöhtes und verlängertes Risiko schwerer Infektionen

## Breaking barriers

---

Ann Woolfrey FRED HUTCHINSON CANCER RESEARCH CENTER

It is difficult to imagine a greater challenge to the transplantation of haploidentical cells than thalassemia.

# HLA-haploidentischer Familienspender

Pediatric Reports 2011; volume 3:(s2)e13

## T cell-depleted hla-haploidentical stem cell transplantation in thalassemia young patients

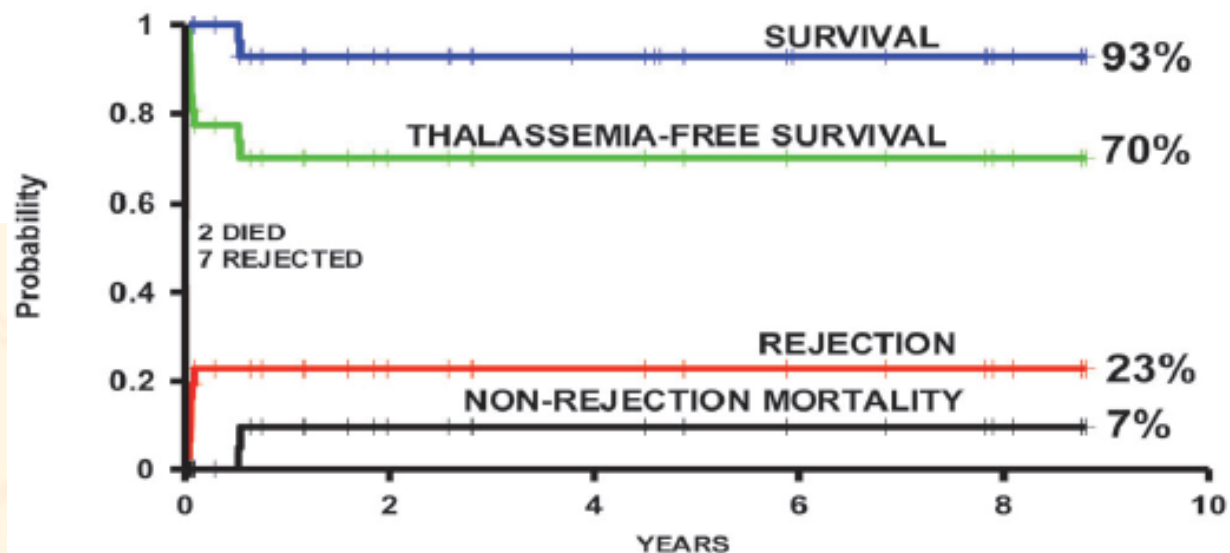
Pietro Sodani,<sup>1</sup> Antonella Isgrò,<sup>1</sup>  
 Javid Gaziev,<sup>1</sup> Katia Paciaroni,<sup>1</sup>  
 Marco Marziali,<sup>1</sup> Maria Domenica Simone,<sup>1</sup>  
 Andrea Roveda,<sup>1</sup> Cecilia Alfieri,<sup>1</sup>  
 Gioa De Angelis,<sup>1</sup> Cristiano Gallucci,<sup>1</sup>  
 Torelli Fabio,<sup>1</sup> Giancarlo Isacchi,<sup>2</sup>  
 Francesco Zinno,<sup>2</sup> Fabiola Landi,<sup>2</sup>  
 Gaspare Adorno,<sup>3</sup> Alessandro Lanti,<sup>3</sup>  
 Manuela Testi,<sup>4</sup> Marco Andreani,<sup>4</sup>  
 Guido Lucarelli<sup>1</sup>

ENGRAFTMENT  
BARRIER

HLA  
INCOMPATIBILITY

Tolerance to paternal HLA

### 31 HAPLOIDENTICAL TRANSPLANT IN THALASSEMIA



## Zusammenfassung - alternative Spender

- Es wurden in den letzten Jahren erhebliche Fortschritte erzielt:
    - bei Nabelschnurblut-Transplantationen
    - bei haploidentischen Transplantation
  - Besonderheiten der Thalassämie sind allerdings zu berücksichtigen:
    - konservativ gut behandelbare nicht-maligne Grundkrankheit
    - besondere Risiken durch volles Knochenmark und Eisenüberladung
- Alternative Transplantationen sollten nur durchgeführt werden
- in besonders qualifizierten Zentren
  - im Rahmen GCP-konformer prospektiver Studien

Derzeitiges Regime (Ulm): keine alternativen SCTs bei Th.m.

## Leitlinie der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie

Bei Vorhandensein eines **HLA-identischen verwandten Spenders (Geschwister)** gilt diese bei Patienten mit Th.m. als **Therapie der Wahl**. Die publizierten Daten zur SZT von einem **nichtverwandten, HLA-identischen Spender** zeigen, dass diese für Patienten ohne verwandten Spender eine **geeignete Therapieoption** sein kann, wobei allerdings zur Vermeidung transplantationsassoziiertes Komplikationen eine **ausgesprochen stringente Spenderauswahl** erfolgen sollte.

Eine Transplantation von **HLA-haploidentischen Spendern ist aktuell als experimentell einzustufen** und nicht generell zu empfehlen.

Bei der Entscheidung für oder gegen eine SZT, insbesondere von einem nichtverwandten, HLA-identischen Spender, mit den damit verbundenen Risiken **müssen die Entwicklungen im Bereich der medikamentösen Therapie (Eisenelimination) und die damit verbundenen Verbesserungen der Prognose von Th.Patienten hinsichtlich der Langzeit-Morbidität und -Mortalität berücksichtigt werden**.

Unabhängig davon stellt die SZT vom nichtverwandten Spender für die Behandlung z.B. von Patienten mit **Unmöglichkeit einer langfristigen Transfusionstherapie** aufgrund schwerer Alloimmunisierung eine wichtige Behandlungsmöglichkeit dar.

## Gen-Therapie

Bank Aet al., [Ann N Y Acad Sci](#). 2005;1054:308-16.

**A phase I/II clinical trial of beta-globin gene therapy for beta-thalassemia.**

Sadelain e al., [Ann N Y Acad Sci](#). 2010 Aug;1202:52-8.

**Strategy for a multicenter phase I clinical trial to evaluate globin gene transfer in beta-thalassemia**

Boulad et al., [Hemoglobin](#). 2009;33 Suppl 1:S188-96.

**Gene therapy for homozygous beta-thalassemia. Is it a reality?**

Cavazzana-Calvo et al. , [Nature](#). 2010 Sep 16;467(7313):318-22.

**Transfusion independence and HMGA2 activation after gene therapy of human  $\beta$ -thalassaemia.**