

Fanconi Anämie

Stammzelltransplantation

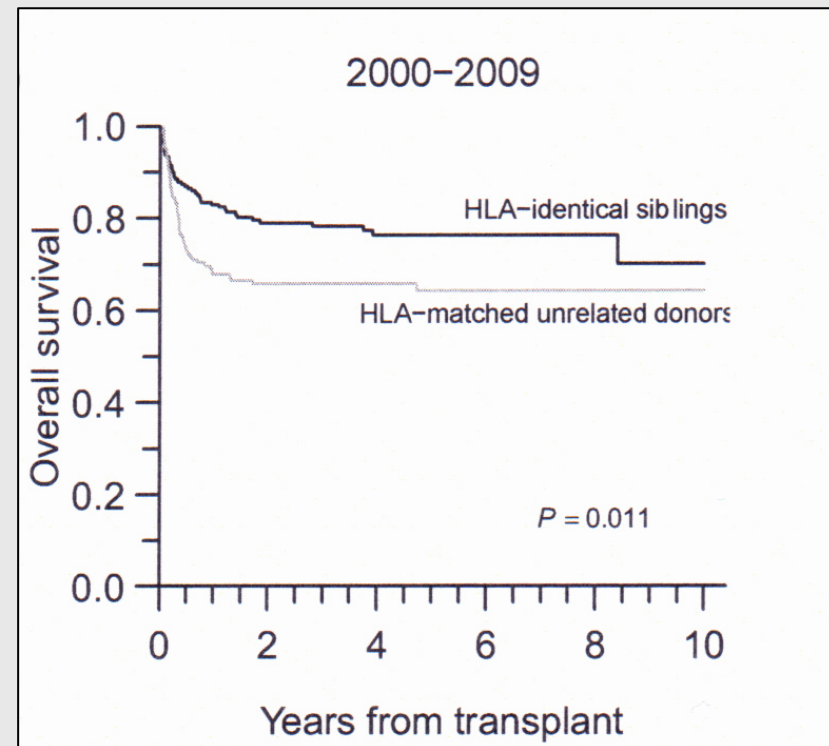
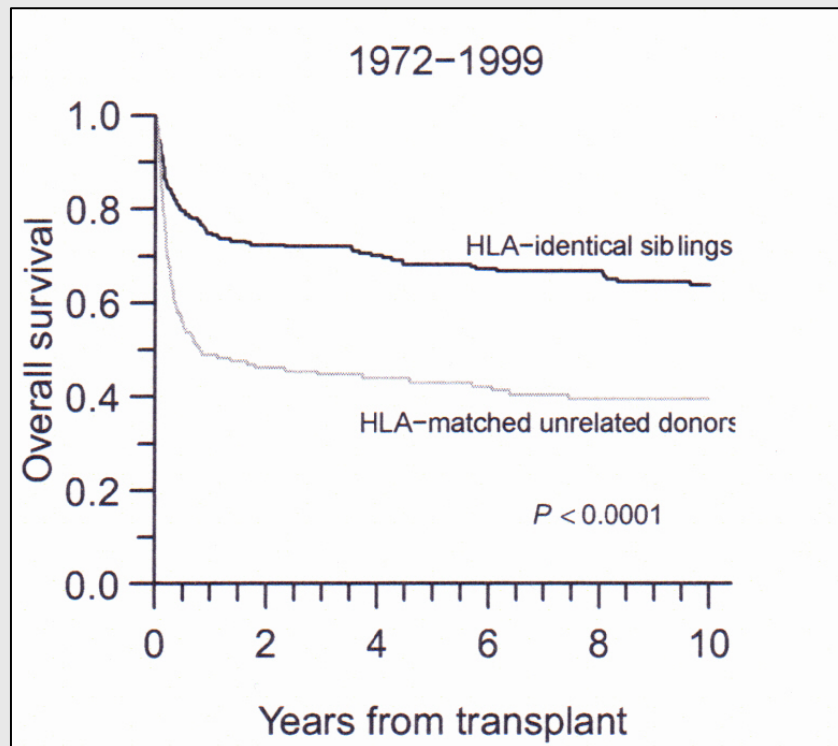
Hämatologie Heute
Qualitative und quantitative Störungen der Hämatopoese
Berlin 10.-12. April 2014

Wolfram Ebell

Pädiatrische Stammzelltransplantation
Otto-Heubner-Centrum für Kinder- und Jugendmedizin
Charité – Universitätsmedizin Berlin

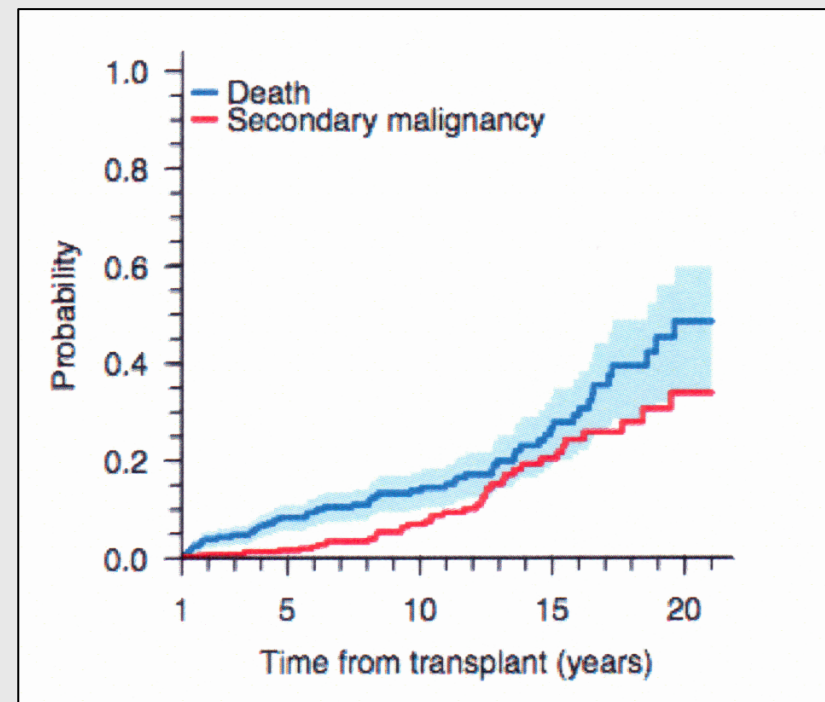
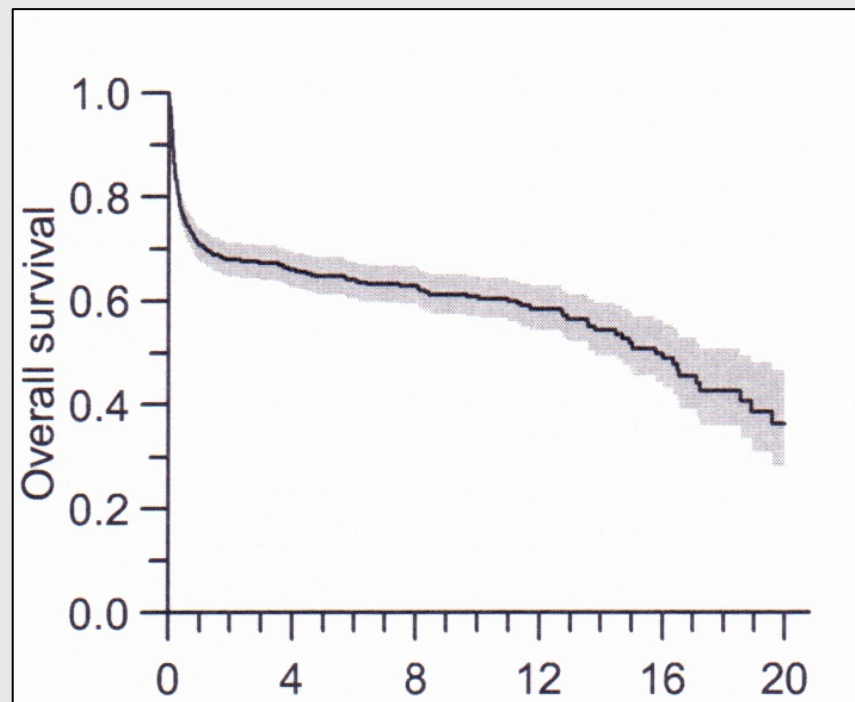
SZT-Ergebnisse bei Fanconi Anämie (EBMT)

Peffault de Latour et al (2013) Blood 122:4279-4286

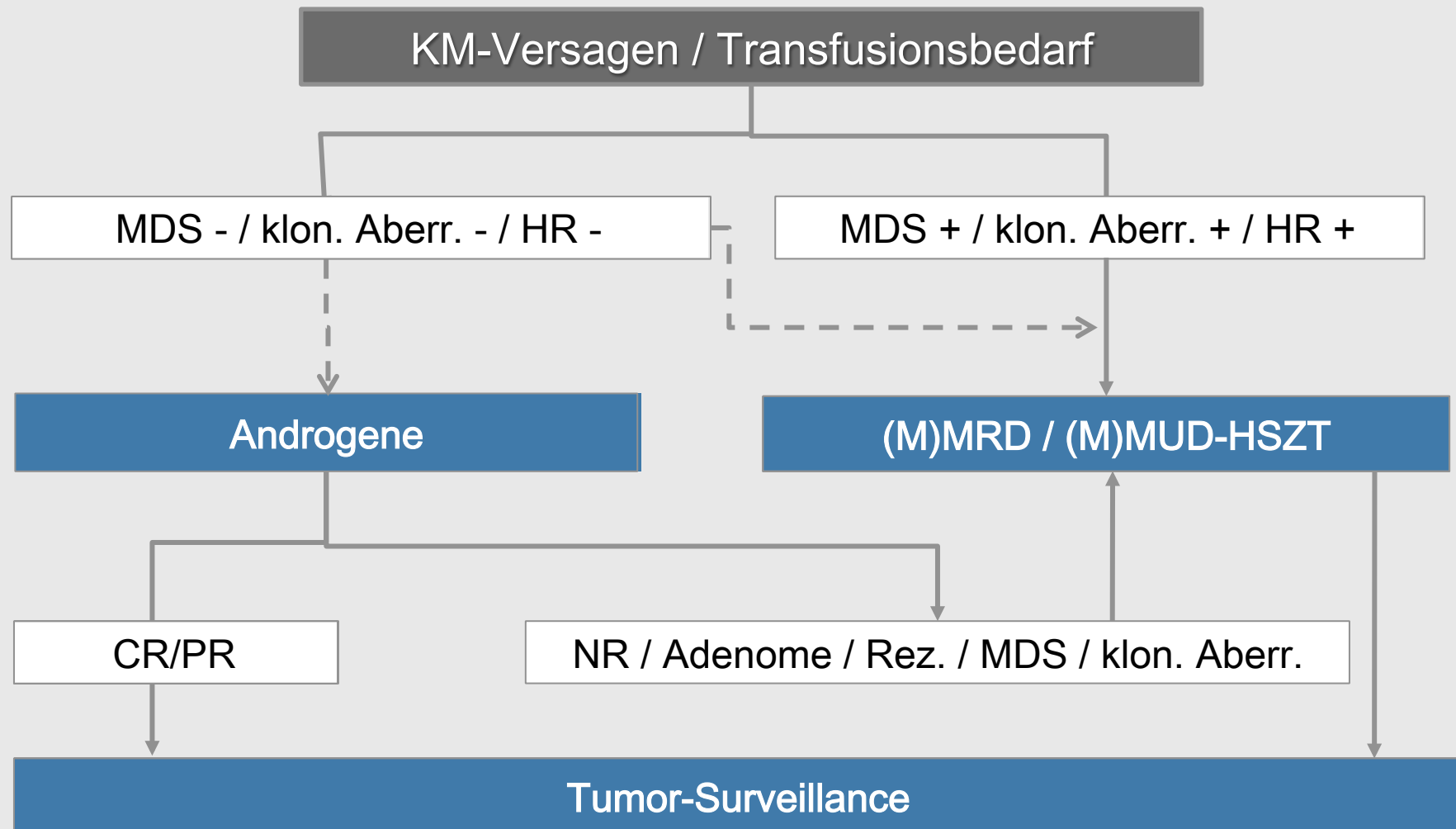


SZT-Ergebnisse bei Fanconi Anämie (EBMT)

Peffault de Latour et al (2013) Blood 122:4279-4286

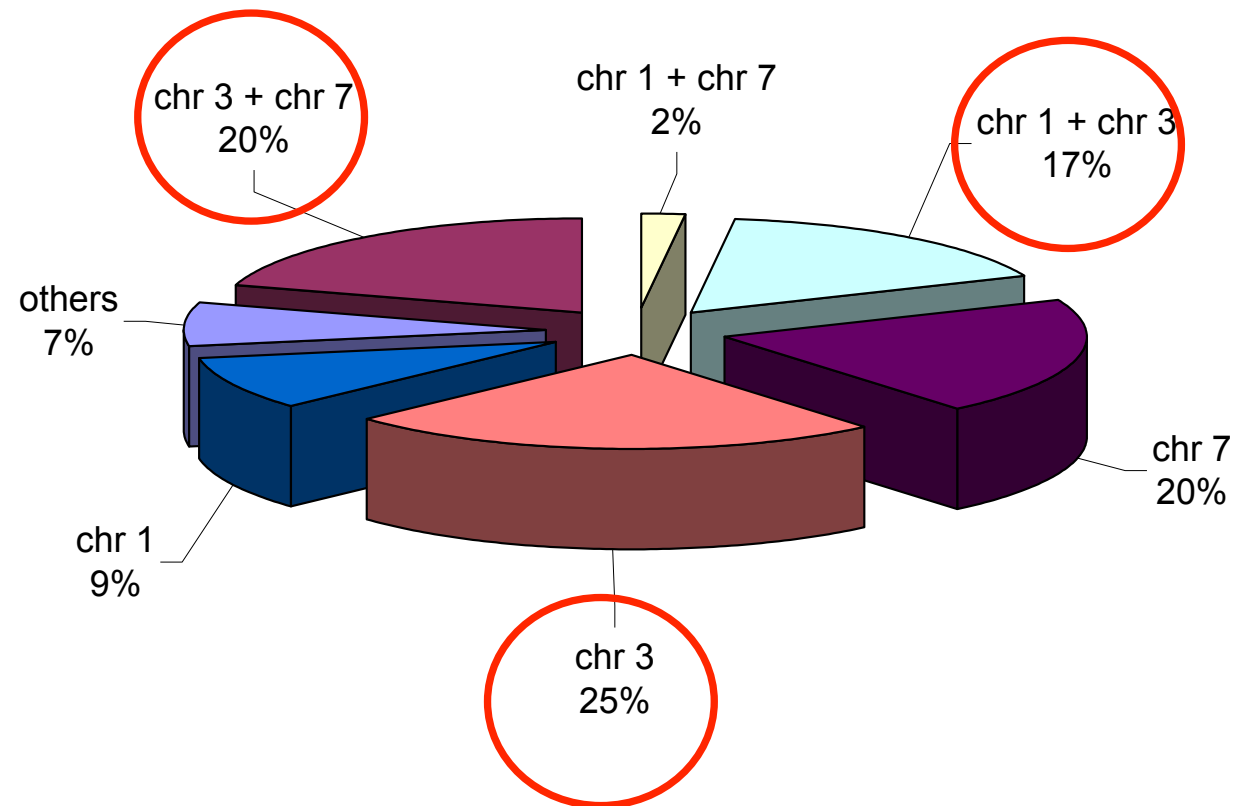


Fanconi Anämie Behandlungsstrategie



Klonale Aberrationen bei FA, Neitzel et al (N=190)

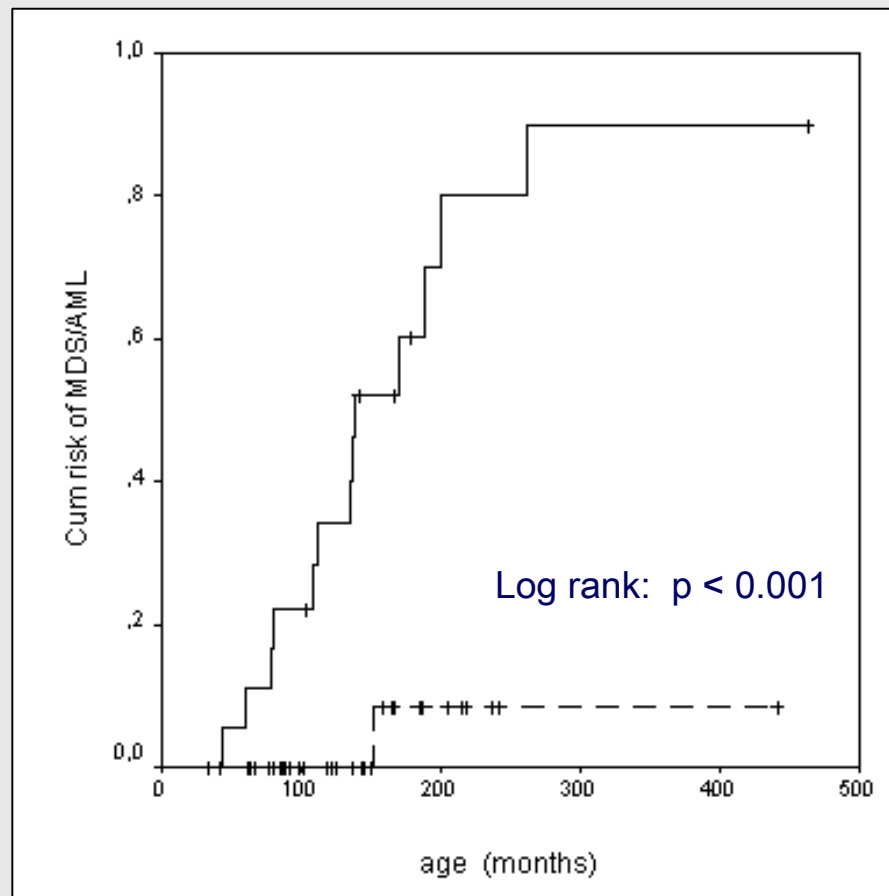
Clonal aberrations in FA patients: chromosomes involved



Die I-FISH Analyse für die Chromosomen 1q, 3q und 7q erlaubt die Entdeckung von 95 % aller Aberrationen bei Fanconi Anämie Patienten

Klonale Aberration 3q+ bei Fanconi Anämie

Tönnies H, Huber S, Köhl JS, Gerlach A, Ebell W, Neitzel H: Blood 101, 3872-3874 (2003)



+ Chrom 3 Aberration

N = 18

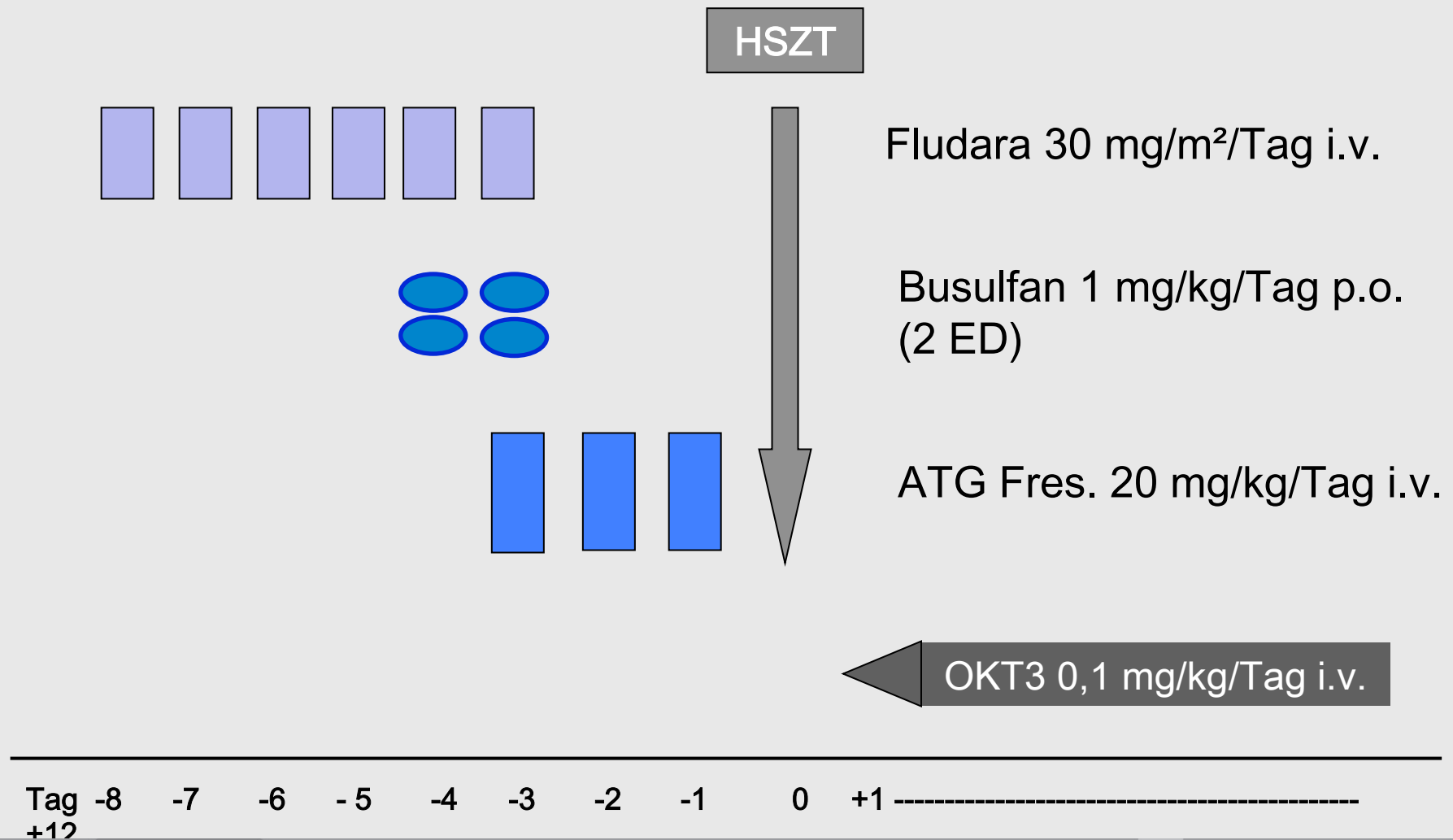
Kum. Risiko: 0.90 ± 0.09

- Chrom 3 Aberration

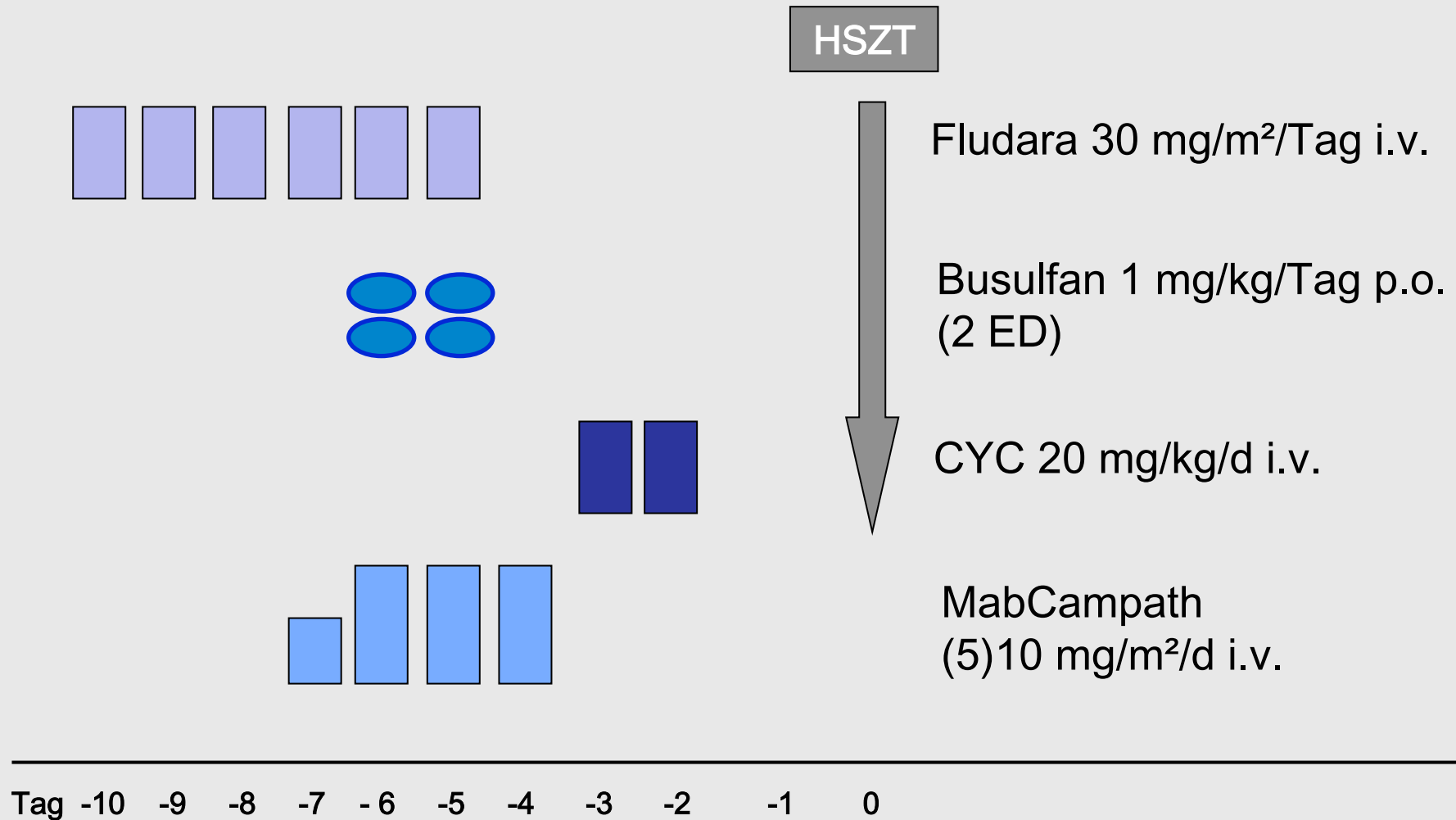
N = 35

Kum. Risiko: 0.08 ± 0.08

GEFA02 Protokoll



GEFA03 Protokoll



Patienten Charakteristik

GEFA-Protokolle 04/2014

Gesamtzahl der Patienten [N]	39
Alter	11 (2 – 25 Jahre)
Geschlecht	wbl 36 % / ml 64 %
AA	59 %
MDS / AML	41 %
Zytogenet. Aberration (3q+ / -7)	41 % (28 % / 15 %)
Polytransfusion	59 %
Androgene	74 %
Leber Adenome	23 %
Mosaik	5 %

Transplantationsart

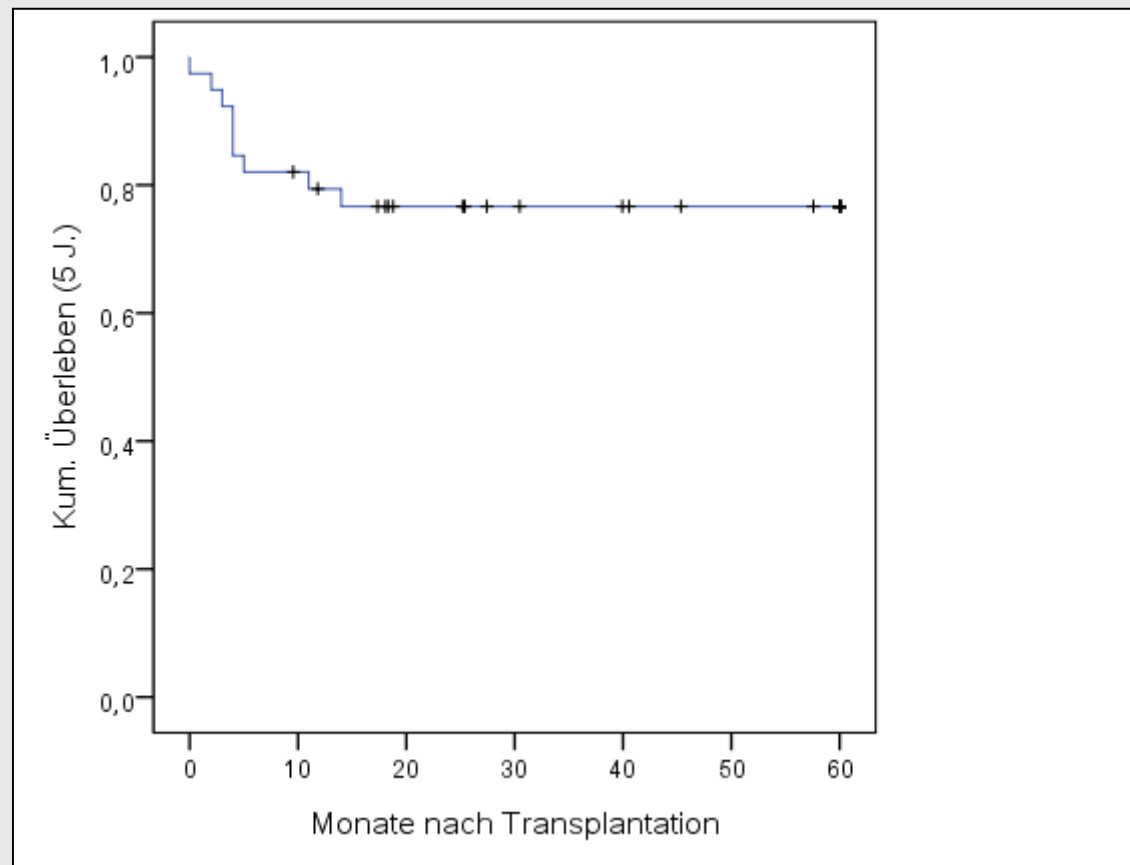
GEFA-Protokolle 04/2014

Gesamtzahl der Patienten [N]	39
GEFA02	18
GEFA03	21
(M)MRD (5/10, 8/10, 10/10)	7 (1, 1, 5)
(M)MUD (6/10, 7/10, 8/10, 09/10, 10/10)	32 (1, 1, 4, 5, 21)
KMT (T-Depletion)	25 (1)
PBSZT (T-Depletion)	14 (6)

HSZT-Ergebnisse bei FA-Patienten

5-Jahres-Überleben nach GEFA-Protokollen

(Charité, Stand 01.04.2014)

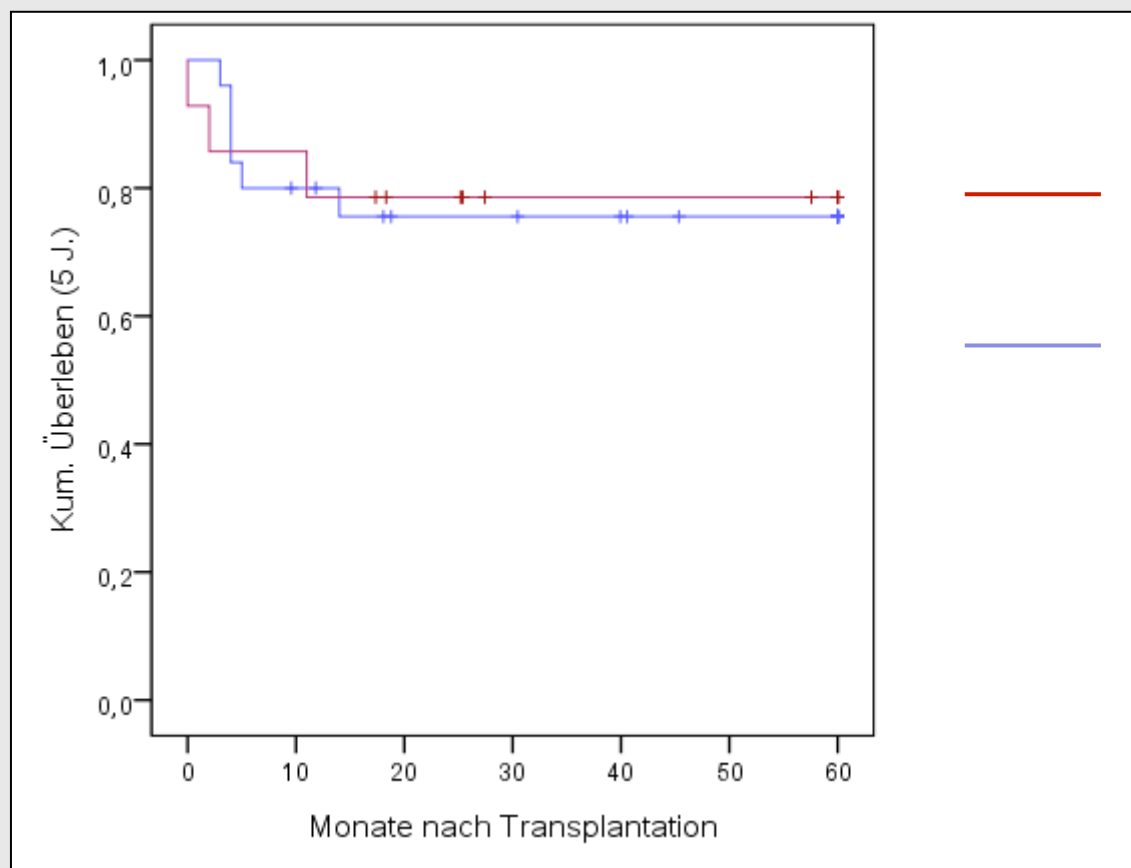


Alle (n=39):
pSurv 0.77 ± 0.07

HSZT-Ergebnisse bei FA-Patienten

5-Jahres-Überleben nach GEFA-Protokollen

(Charité, Stand 01.04.2014)



Weiblich (n=14):
pSurv 0.79 ± 0.11

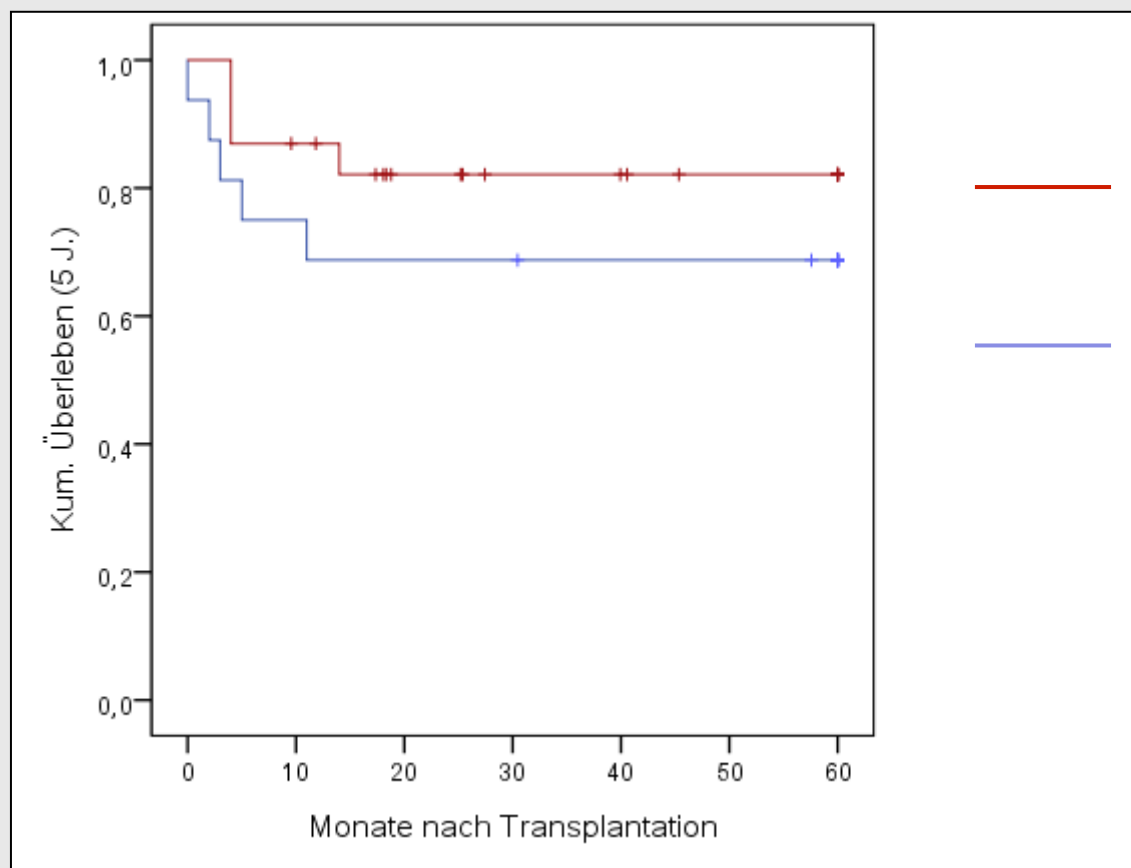
Männlich (n=25):
pSurv 0.76 ± 0.09

Log Rank: n.s.

HSZT-Ergebnisse bei FA-Patienten

5-Jahres-Überleben nach GEFA-Protokollen

(Charité, Stand 01.04.2014)



Keine Aberration (n=23):

pSurv 0.82 ± 0.08

Aberration (n=16):

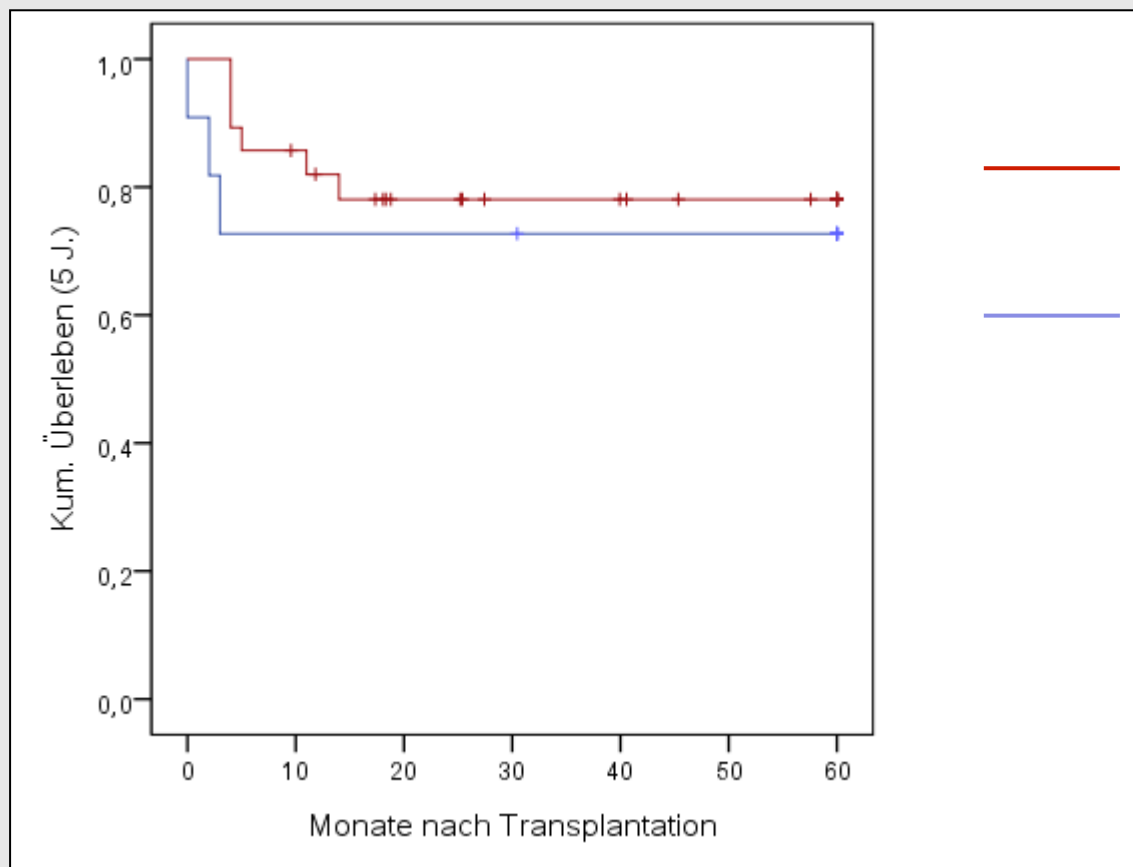
pSurv 0.69 ± 0.12

Log Rank: n.s.

HSZT-Ergebnisse bei FA-Patienten

5-Jahres-Überleben nach GEFA-Protokollen

(Charité, Stand 01.04.2014)



Keine 3q+Aberration (n=28):
pSurv 0.78 ± 0.08

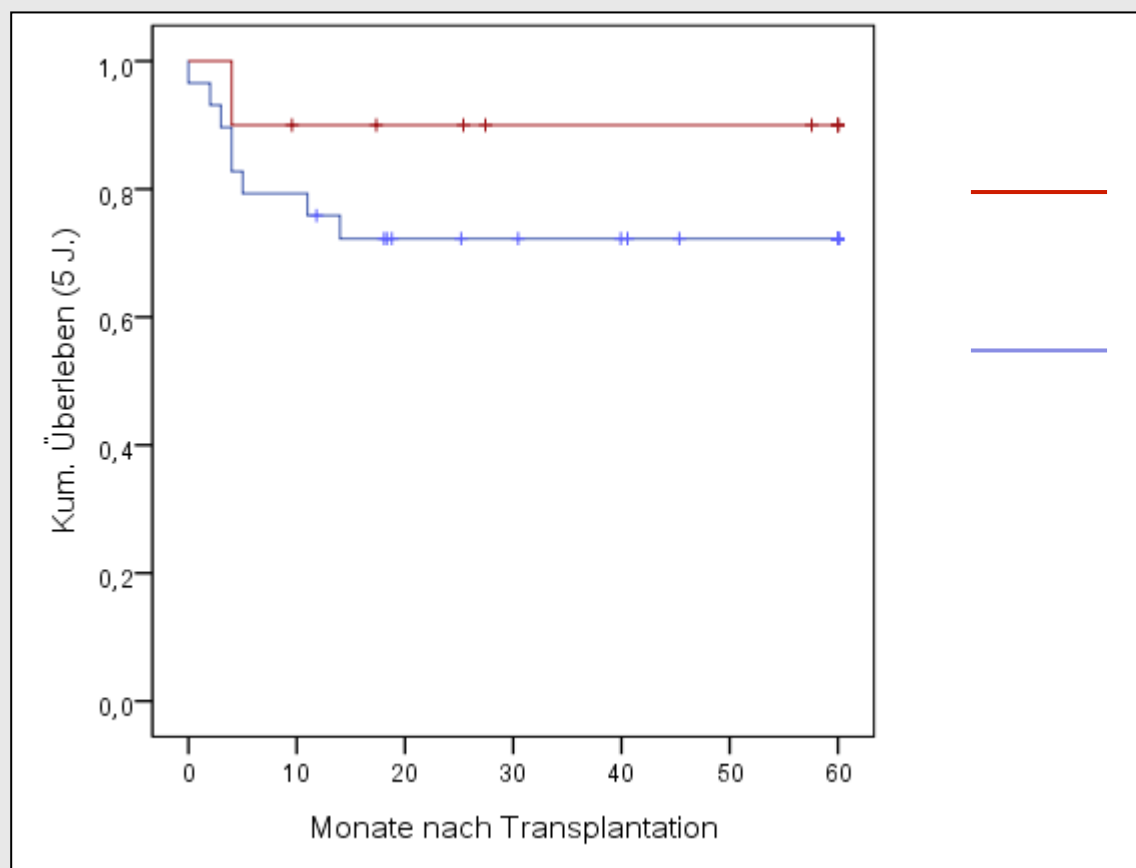
3q+Aberration (n=11):
pSurv 0.73 ± 0.13

Log Rank: n.s.

HSZT-Ergebnisse bei FA-Patienten

5-Jahres-Überleben nach GEFA-Protokollen

(Charité, Stand 01.04.2014)



Keine Androgene (n=10):

pSurv 0.90 ± 0.10

Androgene (n=29):

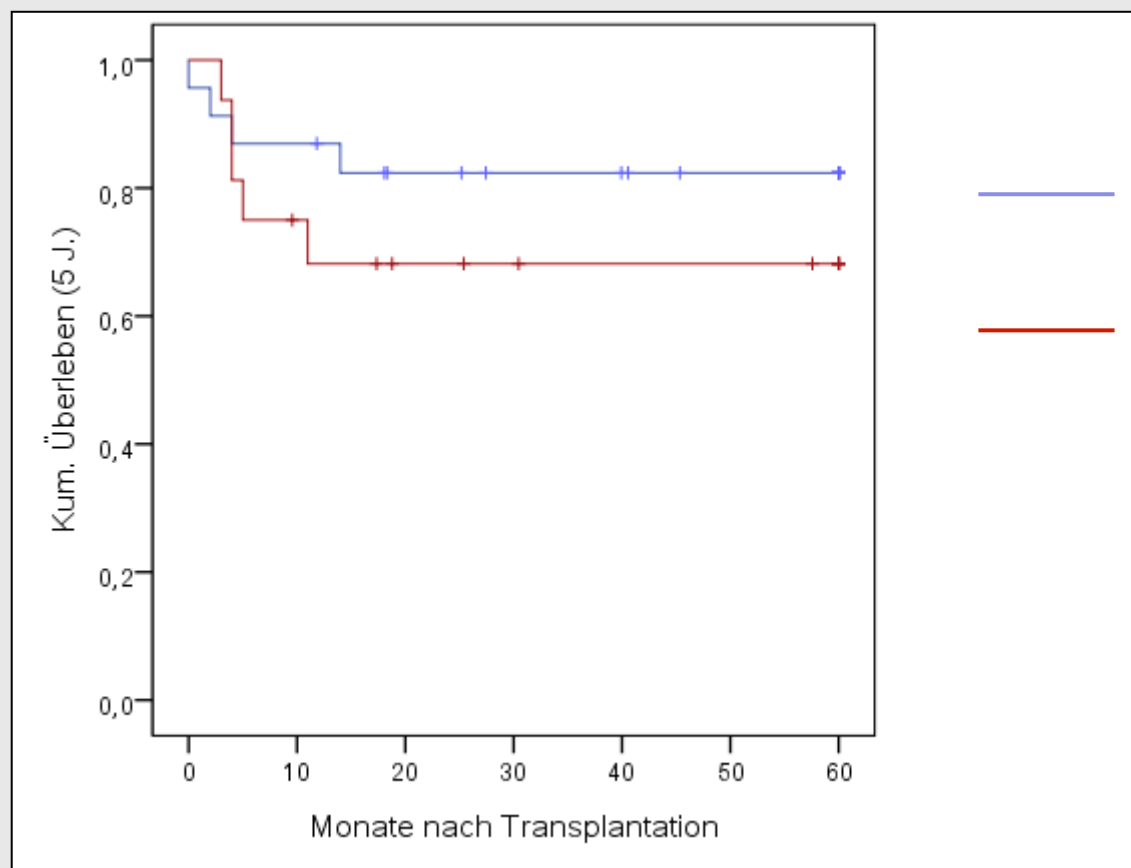
pSurv 0.72 ± 0.08

Log Rank: n.s.

HSZT-Ergebnisse bei FA-Patienten

5-Jahres-Überleben nach GEFA-Protokollen

(Charité, Stand 01.04.2014)



Polytransfusion (n=23):

pSurv 0.82 ± 0.08

Keine Polytransfusion (n=16):

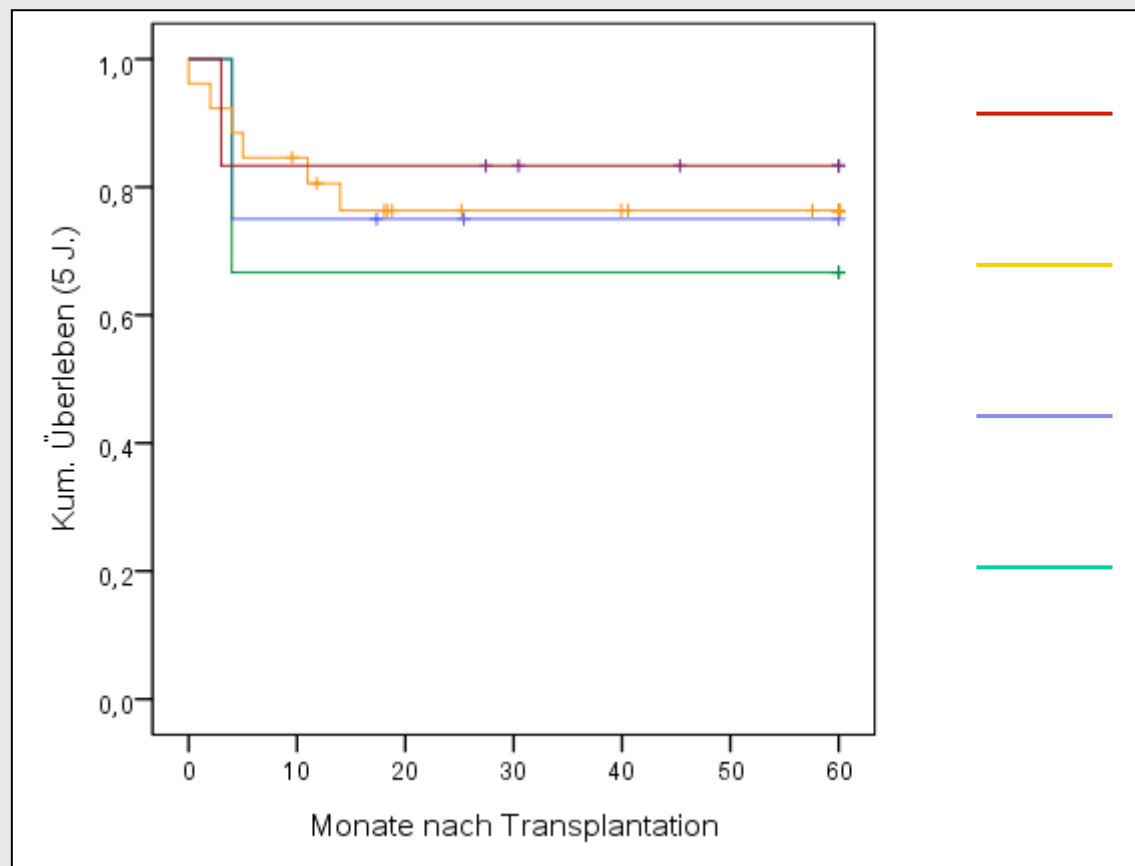
pSurv 0.68 ± 0.12

Log Rank: n.s.

HSZT-Ergebnisse bei FA-Patienten

5-Jahres-Überleben nach GEFA-Protokollen

(Charité, Stand 01.04.2014)



MMUD (n=6):
pSurv 0.83 ± 0.15

MUD (n=26):
pSurv 0.76 ± 0.09

MRD (n=4):
pSurv 0.75 ± 0.22

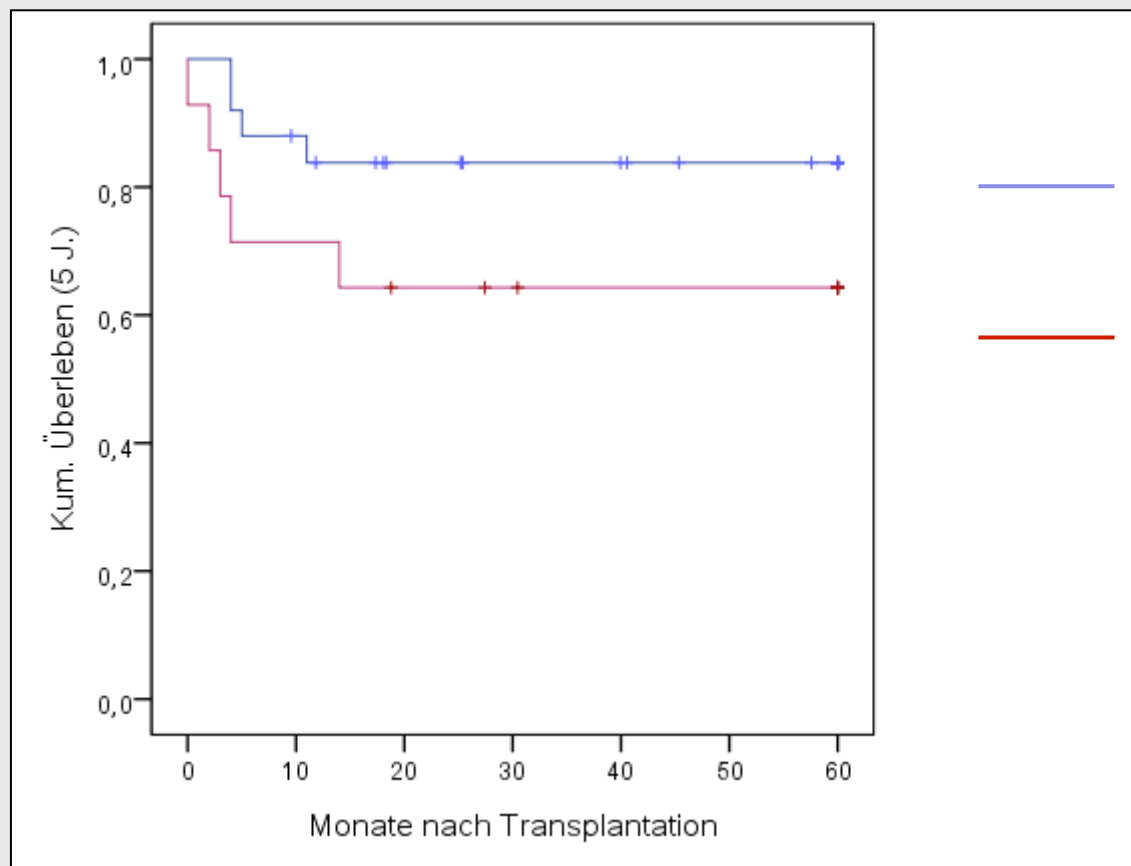
MMRD (n=3):
pSurv 0.67 ± 0.27

Log Rank: n.s.

HSZT-Ergebnisse bei FA-Patienten

5-Jahres-Überleben nach GEFA-Protokollen

(Charité, Stand 01.04.2014)



KMT (n=25):
pSurv 0.84 ± 0.07

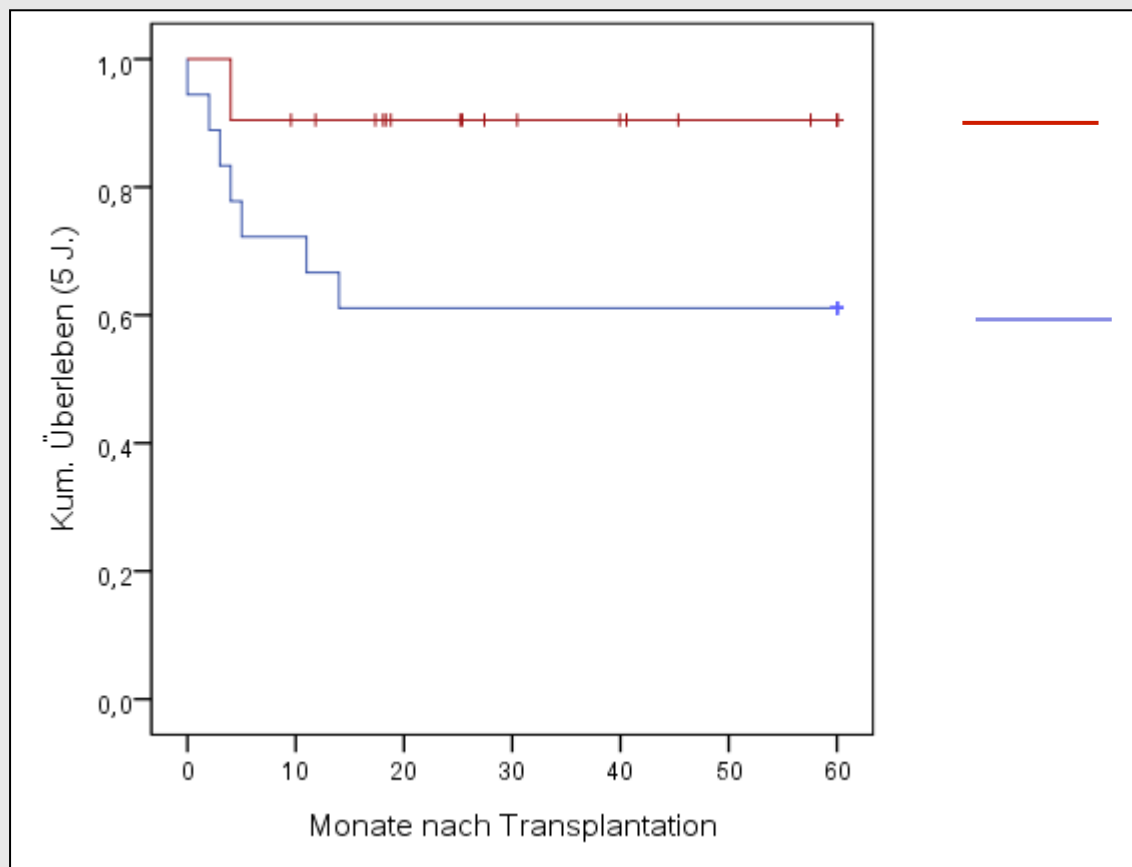
PBSZT (n=14):
pSurv 0.64 ± 0.13

Log Rank: $p=0.133$

HSZT-Ergebnisse bei FA-Patienten

5-Jahres-Überleben nach GEFA-Protokollen

(Charité, Stand 01.04.2014)



GEFA03 (n=21):
pSurv 0.91 ± 0.06

GEFA02 (n=18):
pSurv 0.61 ± 0.11

Log Rank: $p=0.032$

Patienten Charakteristik

GEFA-Protokolle 04/2014

	GEFA 02 (n=18)	GEFA 03 (n=21)
Alter [Min/Max]	11 [2 – 25] Jahre	11 [3 – 19] Jahre
Geschlecht	wbl 33 % / ml 67 %	wbl 38 % / ml 62 %
MDS/AML	56 %	29 %
Zytogenet. Aberration	61 %	24 %
3q+ Aberration	39 %	19 %
Androgene (Adenome)	83 % (3/18)	67 % (6/21)
Polytransfusion	61 %	57 %
PBSC (T-Depl.)	44 % (6 %)	29 % (29 %)
< 9/10 HLA-Identität	11 %	33 %

HSZT-Ergebnisse

GEFA-Protokolle 04/2014

	GEFA 02 (n=18)	GEFA 03 (n=21)
Engraftment	100 %	100 %
Abstoßung / Retransplantation	11 %	0 %
Gem. Chimärismus / SC-Boost	17 %	10 %
aGVHD II / >II	17 % / 0 %	0 % / 0 %
cGVHD II	0 %	0 %
5-Jahres Überleben	61 %	90 %
Medianes Überleben [Min/Max]	134 [90 – 173] Mon	29 [10 – 95] Mon
Rezidiv	0	1 / 21
SCC	1 / 18	0
Todesursache	AML 1, Virus 6 SCC 1 (8 J.)	Virus 2 AML 1 (7 J.)

Schlussfolgerungen

- ✓ Transplantationen mit alternativen Spendern verbessern sich auch bei Fanconi Anämie Patienten zunehmend
- ✓ Die MUD-KMT ergibt heutzutage vergleichbare Ergebnisse wie die MSD-KMT
- ✓ Dies kann mit Fludarabin-basierenden Protokollen auch ohne Bestrahlung und selbst bei Patienten mit klonaler Erkrankung und/oder HLA-differenten Spendern erreicht werden
- ✓ Das Erreichen eines kompletten, linienspezifischen Spender-chimärismus erfordert gelegentlich einige Monate
- ✓ Das GEFA 03 Protokoll bietet ein stabileres Engraftment als das GEFA 02 Protokoll, bei vergleichbarer Toxizität
- ✓ Polytransfusionen oder Androgene vor Transplantation stellen mit diesen Protokollen kein signifikantes Risiko dar

Offene Fragen

- ✓ Sind zwei Alkylanzien nötig, auch wenn keine klonale Erkrankung vorliegt und/oder ein Geschwister als Spender fungiert ?
- ✓ Was ist die ideale Dosis von Fludarabin, Busulfan und Cyclophosphamid und unter welchen individuellen Bedingungen sind Dosisanpassungen nötig ?
- ✓ Welches ist die ideale Serotherapie (ATG's, MabCampath u.a.) ?
- ✓ Was ist die ideale T-Zell-Depletion zur GVHD-Prophylaxe , in-vivo, ex-vivo- oder beides ?
- ✓ Wie ist die kumulative Tumorraten nach 20 Jahren mit den heutigen Protokollen ?

Überleben von FA-Patienten

GEFA Register (n = 240)

HSZT:

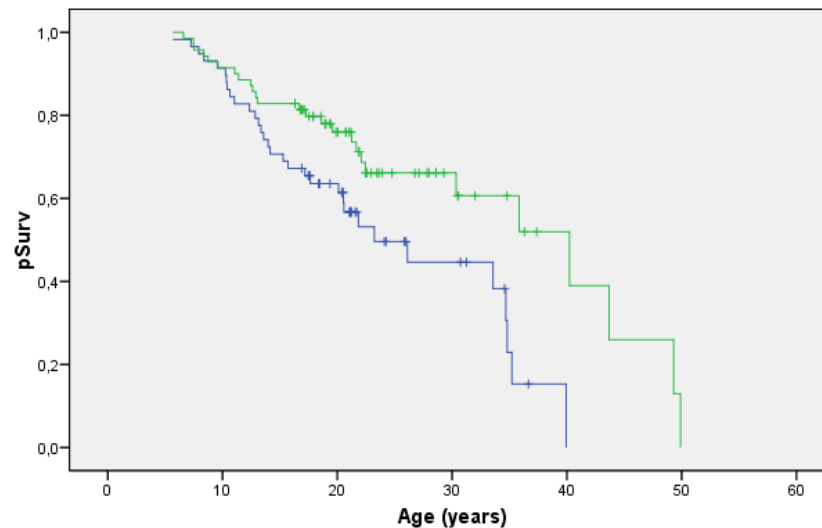
Nein



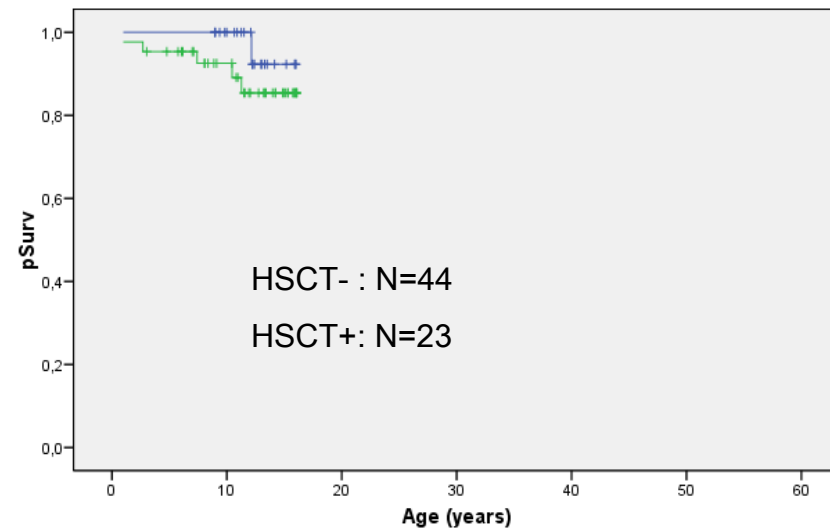
Ja



Geburtsjahr 1951 - 1994



Geburtsjahr 1995 - 2008



Berlin, Päd. SZT-Einheit der Charité und GEFA-Register

J. Kühl, G. Strauß, S. Holzhauer

J. Rascon, M. Nagy, V. Wahn, Ch. Meisel

Berlin, Institut für Humangenetik der Charité

R. Richter, H. Tönnies, M. Digweed, H. Neitzel

Berlin, Klinik für Gynäkologie der Charité

A. Kaufmann

Würzburg, Institut für Humangenetik

D. Schindler, H. Höhn

Düsseldorf, Universitätskinderklinik

E. Velleuer, H. Hanenberg

Freiburg, EWOG-MDS / SAA -Studien

B. Strahm, I. Baumann, M. Wlodarski, Ch. Niemeyer

**Hannover, BMFS -Netzwerk für angeborene Störungen
der Blutbildung und IFA-Protokoll**

C. Zeidler, K. Welte, M.M. Chao, Ch. Kratz

Amsterdam – Freie Universität

H. Joenje, J. de Winter, J. Gille, R. Braakenhoff

Manchester - Christie Hospital

S. Meyer

Rockville – NIH

P. Rosenberg, B. Alter

**FA-Patienten, -Familien, behandelnde Ärzte/innen und
Elterninitiativen**

Dank an:

