Stammzelltransplantation bei Hämoglobinopathien

Überblick und klassische Transplantationskonzepte

Prof. Dr. Karl W. Sykora,

MHH Hannover

Hämatologie Heute

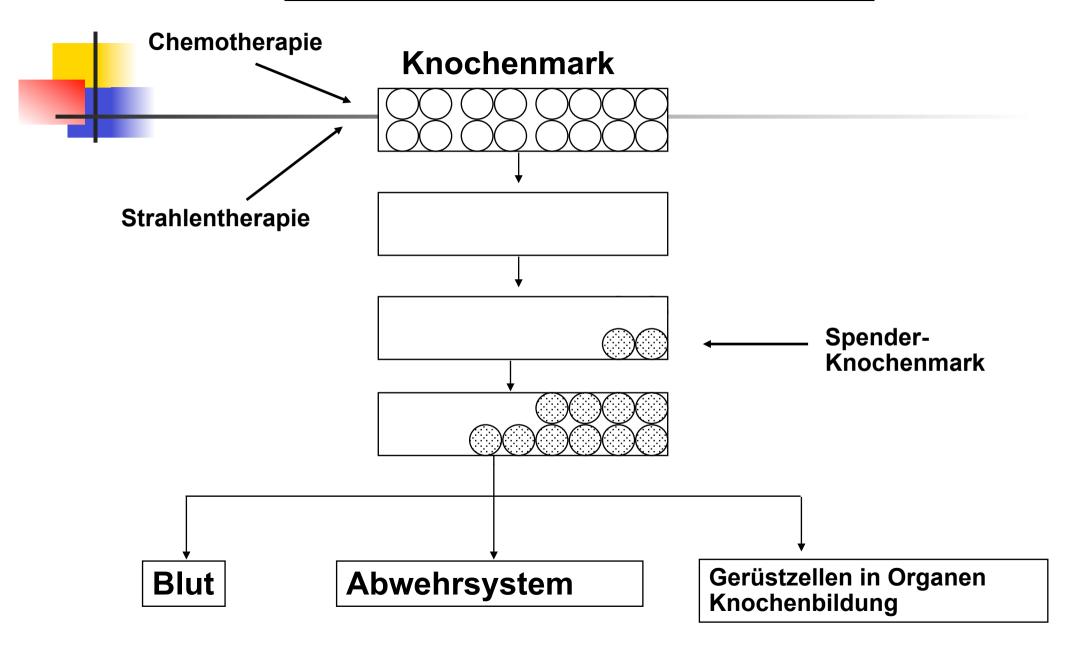
Berlin April 2014



KMT bei Sichelzellanämie /Thalassämie

- Wie wird eine SZT durchgeführt?
- Was sind die Therapieziele der SZT
- Was sind die Risikofaktoren der Grundkrankheiten im Bezug auf die KMT?
- Klassische Transplantationskonzepte
- Verbesserunen der klassischen KMT

Allogene Knochenmarktransplantation





Durchführung der Blutstammzelltransplantation

- Konditionierungsbehandlung
- Transplantatgewinnung und Transplantation
- Vorbeugung und Behandlung von Komplikationen
 - Toxizität der Chemo- / Strahlentherapie
 - "graft versus host" Erkrankung
 - infektiöse Komplikationen

Konditionierung = Stammzellablation plus Immunsuppression

- Alkylantien:
 - stammzellablativ (ausser CY)
 - Organtoxisch (Schleimhaut, Lunge, Leber-VOD)
 - "multiple alkylator toxicity"
 - Verantwortlich für Spätfolgen
- Antimetabolite:
 - immunsuppressiv

Chemotherapeutika zur Konditionierung: Alkylantien

Busulfan

- Enger therapeutischer Bereich
- Schwierige Pharmakologie, TDM empfohlen
- Lungen, Lebertoxisch

Cyclophosphamid

- immunsuppressiv
- Kardiotoxisch



Chemotherapeutika zur Konditionierung

- Treosulfan
 - Myeloablatives Alkylans
 - Stark immunsuppressiv
 - Geringe Organtoxizität, insbesondere Leber und Herz
- Thiotepa
 - Alkylans mit geringer Kardiotoxizität
- Fludarabin
 - Wenig toxischer Antimetabolit
 - Stark immunsuppressiv

Konditionierung nach Lucarelli

6 Wochen Azathioprin 3 mg/Kg/Tag und Hydoxyharnstoff 30 mg/Kg/Tag

Hochtransfusion und Desferal

CSA + MTX

FLU 5 x 40/m2, BU 8 x 1,75/Kg, CY 2 x 45/Kg



Klassische Konditionierungkonzepte

- Myeloablativ, HLA-id Geschwisterspender
 - Hohe Dosen von stammzelltoxischen Alkylantien
 - Hohes Neben- und Spätwirkungsrisiko
- Busulfan-basierend, in neuerer Zeit auch Treosulfan basierend
 - Initial Busulfan-Cyclophosphamid
 - Busulfan-Fludarabin
 - Treosulfan-Thiotepa-Fludarabin



Klassische Konditionierungkonzepte

- Reduktion der Kochenmarkshyperplasie vor KMT
 - Hochtransfusion und Chelierung
 - Hydoxyharnstoff
- Immunsuppression/Depletion des Immunsystemes vor KMT
 - Azathioprin
 - Fludarabin-Dexamathason-Blöcke

Knochenmarkentnahme

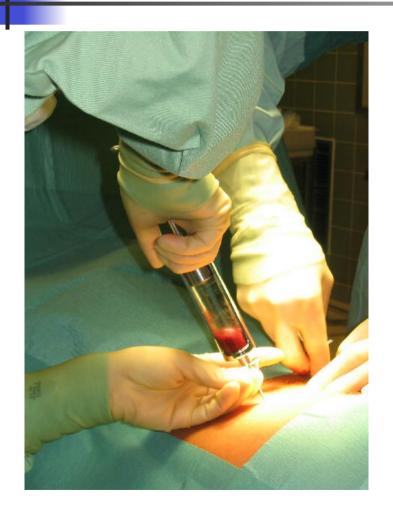




Knochenmarkentnahme



Knochenmarkentnahme



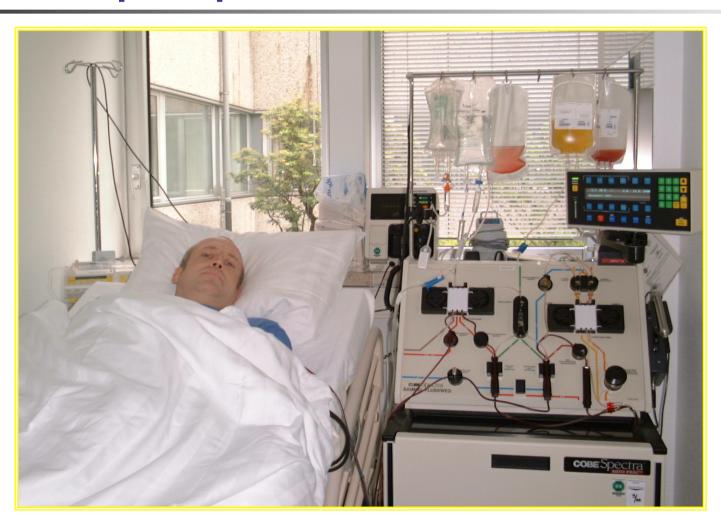


Knochenenmarkbeutel





Gewinnung von Stammzellen aus dem peripheren Blut



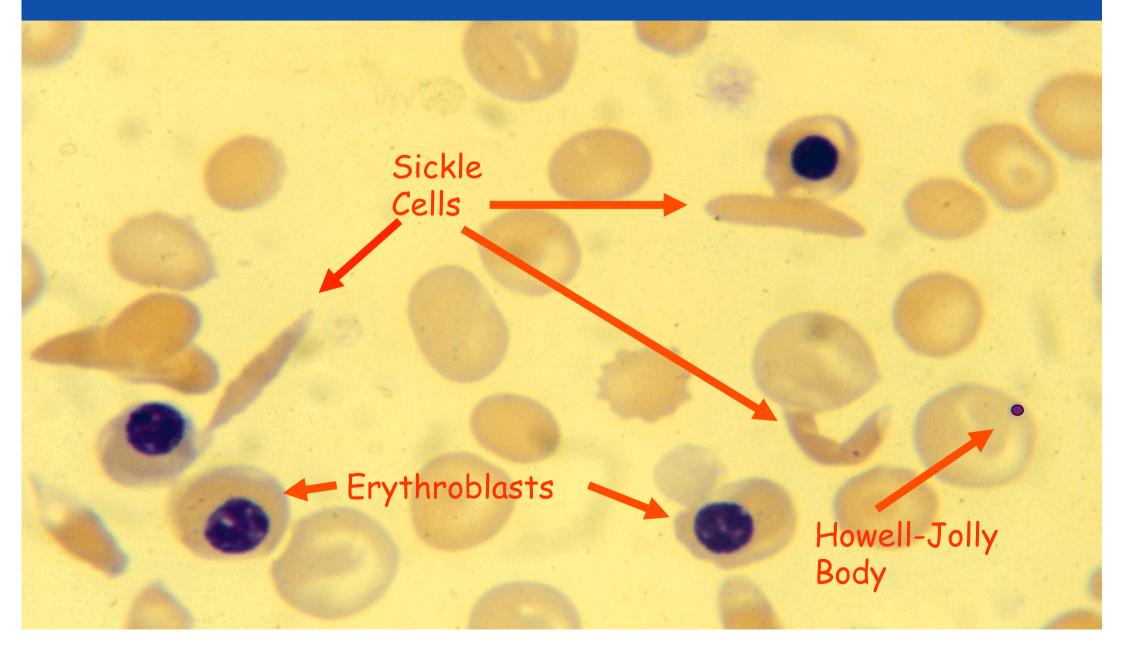
Apheresemaschine

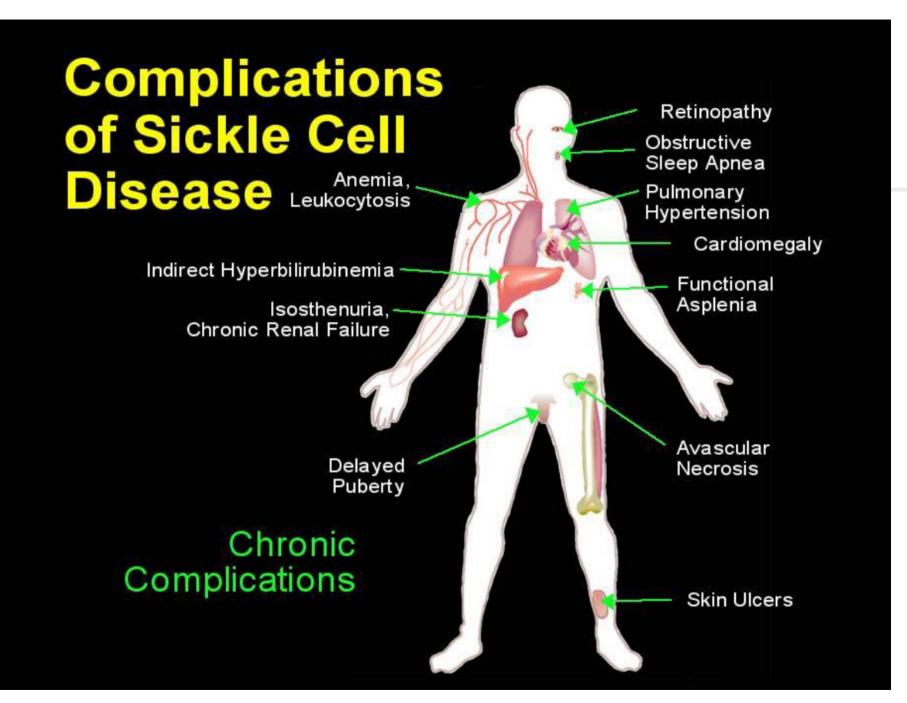


KMT-Probleme bei Hämoglobinopathieren

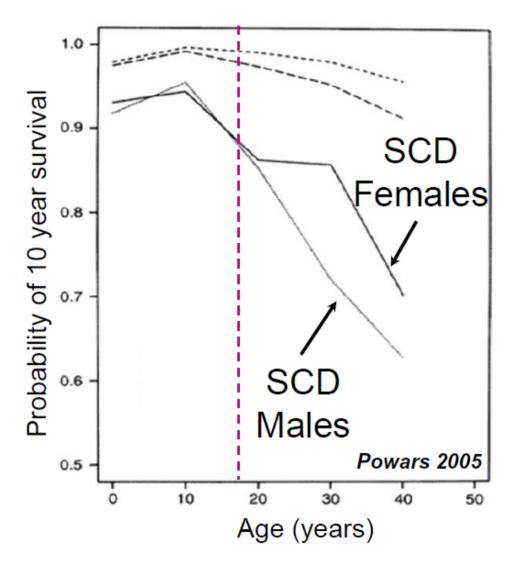
- Vorimmunisierung durch Transfusion
- Organschäden durch Eiseneinlagerung
 - Schlechte Toleranz von Alkylantien, wohl insbesondere von Cyclophosphamid
- Hyperplasie der Erythropoese durch die Grunderkrankung
 - Bei KMT Kompetition auf Progenitor- und Stammzellebene?
- Bei SZA Organschäden durch Grunderkrankung
 - Deshalb: KMT am Besten im Vorschulalter
- Bei konventioneller KMT und Mismatch hohe GvHD-Rate

Sichelzellanämie





Wu, ASBMT 2011



Wu, ASBMT 2011

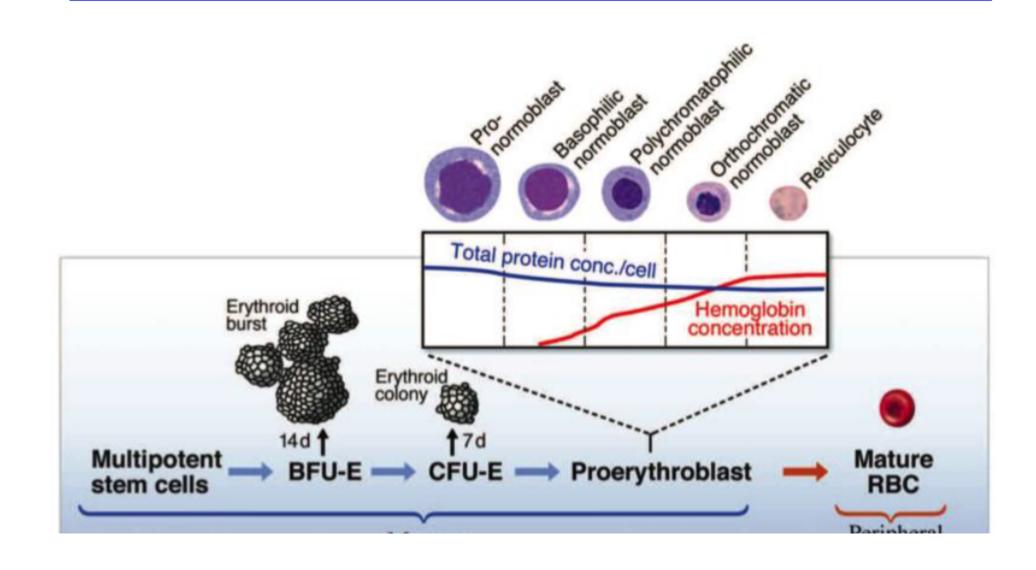
Mortality rate 6-20% in 1st 10 years after transition to adult care.



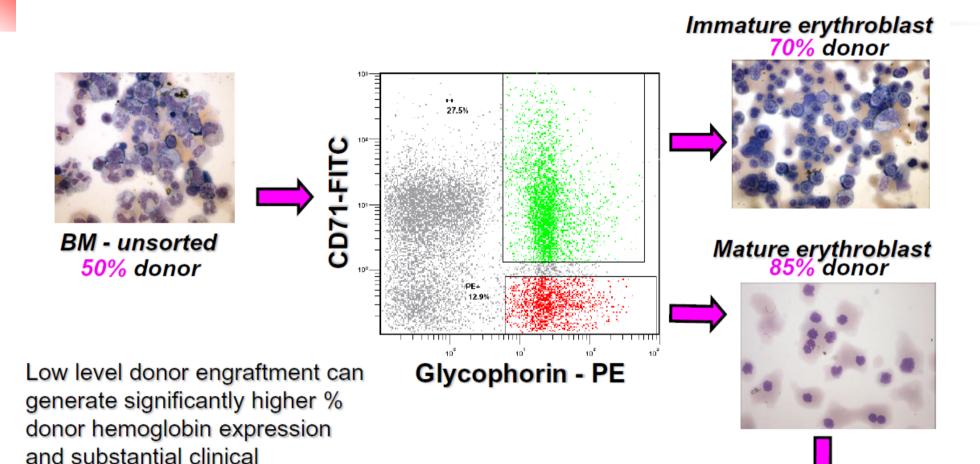
Zelltherapeutische Therapieziele Sichelzellerkrankung (SCD)

- Ersatz der Empfängererythropoese durch die Spendererythopoese
 - Ausreichend um Sicheln zu verhindern
 - Um weitere Komplikationen der SCD zu verhindern
 - Um bestehende Komplikationen rückgängig zu machen
- Geringe Organtoxizität, Erhaltung der Fertilität

Increased donor representation with SCD erythroid precursor differentiation



Evidence of ineffective erythropoiesis in SCD



100% donor

Peripheral circulating

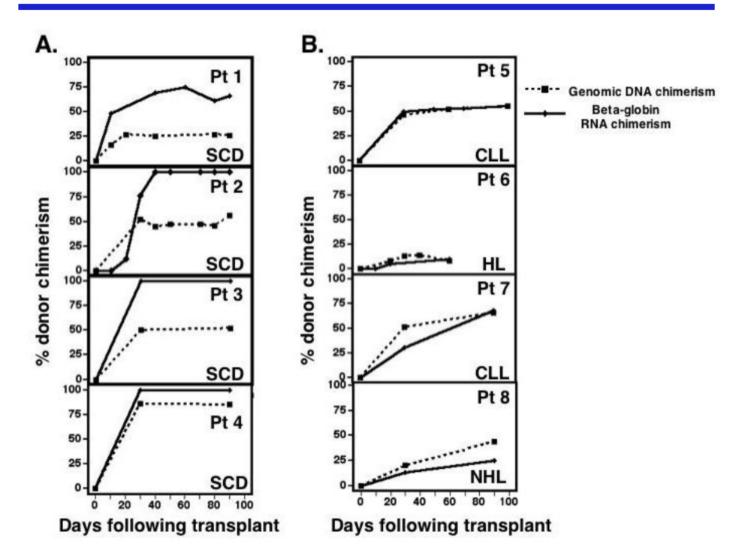
nucleated RBCs

Wu et al, Blood 2005

improvement

Analysis of peripheral blood chimerism





SZT Sichelzellanämie Walters et al.

59 Patienten aus 27 Kliniken, Alter 3.3 to 15.9 (median 9.9), HLA-ID Geschwistertransplantation Sept. 1991 bis April, 2000.

Indikationen

- Schlaganfall (N=30)
- andere ZNS-Erkankungen (N=1)
- rezidivierendes Chest-Syndrom /andere Lungenerkrankung (N=20)
- rezidivierende Schmerzkrisen (N=8)





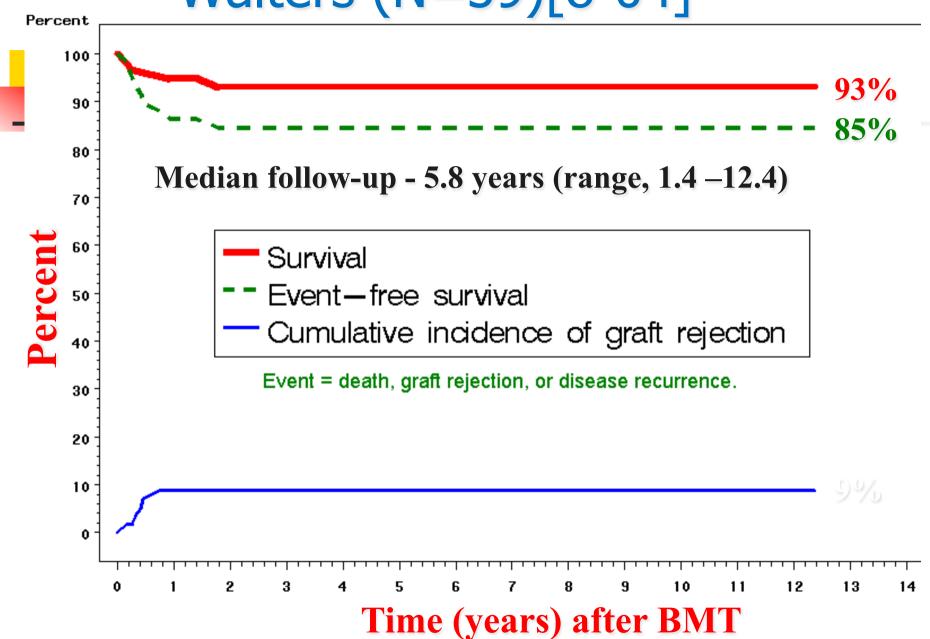
Cyclophosphamid (200 mg/kg) Busulfan (14 mg/kg) Anti-Thymozyten Globulin (90 mg/kg)

(Alle ausser 2 N. Amer. Pat. hatten BU Spiegel Monitoring seit 10-94 [N=33])

GVHD Prophylaxe:

CSA alleine (N=3) oder CSA/MTX (N=55) oder CSA/Pred (N=1)

Walters (N=59)[8-04]



Walters: Ergebnis der KMT bei engrafteten Patienten (N=50)

- Keine Schmerzkrisen
- Kein Chest Syndrom mehr
- Keine Milz- und Lebersequestrationskrisen mehr.
- Keine Transfusionen mehr
- Keine Schlaganfall, TIA oder ZNS-Blutungen mehr

Table 2a

Outcomes following myeloablative HCT

Author	Number of recipients/ median age in years (range)	Donor source/median follow-up (years)	Conditioning	Deaths N (%)	OS N (%)	DFS N (%)	aGVHD N (%)	cGVHD N (%)	Graft rejection N (%)	Comments
Walters ²²	59/10 (3-15)	Sib BM/3.5	Bu/Cy/ATG or alemtuzumab	4 (6.7)	55 (93)	50 (84.7)	11	(19)	9 (15)	Patients with severe CNS, renal, pulmonary and hepatic disease excluded
Vermylen ³⁷	50/7.5 (0.9-23)	Sib BM/11	Bu/Cy±TLI or ATG	2 (4)	46 (93)	42 (85)	20 (40)	10 (20)	5 (10)	Asymptomatic patients had better OS and DFS than patients with disease manifestations
Bernaudin ³⁸	34/8 (2–14)	Sib BM/1	Bu/Cy±TLI or ATG	3 (9)	31 (91)	30 (85)	9 (26)	2 (6)	1 (3)	HCT benefited silent stroke patients; all deaths were GVHD induced
Locatelli ³⁹	11/5 (1-20)	Sib UCB/2	Bu/Cy±ATG/ALG Bu/Flu/TT	0	11 (100)	10 (90.9)	1 (9)	(6)	1 (9)	7 patients had disease manifestations other than stroke; low rates of GVHD
Panepinto (CIBMTR) ⁴⁰	67/10 (2-27)	BM, PB, UCB/5	Bu/Cy 63 (94%) Other 4 (6%)	3 (4.4)	64 (97)	55 (85)	10 (4-19) probability (95% CI)	22 (13–34) probability (95% CI)	9 (13)	GVHD remained a problem
A damkiewicz41	3/6 (3–12)	4/6 URD UCB/4	Bu/Cy/ATG	0	3	2	3	1	1 (33)	URD HCT less successful than matched sibling transplants

Abbreviations: ATG = antithymocyte globulin; BM = bone marrow; Bu = busulfan; CI = confidence interval; CNS = central nervous system; Cy = cytoxan; DFS = disease-free survival; Flu = fludarabine; GVHD = graft-versus-host disease; HCT = hematopoietic SCT; HU = hydroxyurea; N = number; OS = overall survival; PBSC = peripheral blood stem cell; Sib BM = sibling bone marrow; TBI = total body irradiation; TLI = total lymphoid irradiation; TRM = treatment-related mortality; TT = thiotepa; UCB = umbilical cord blood; URD = unrelated donor.

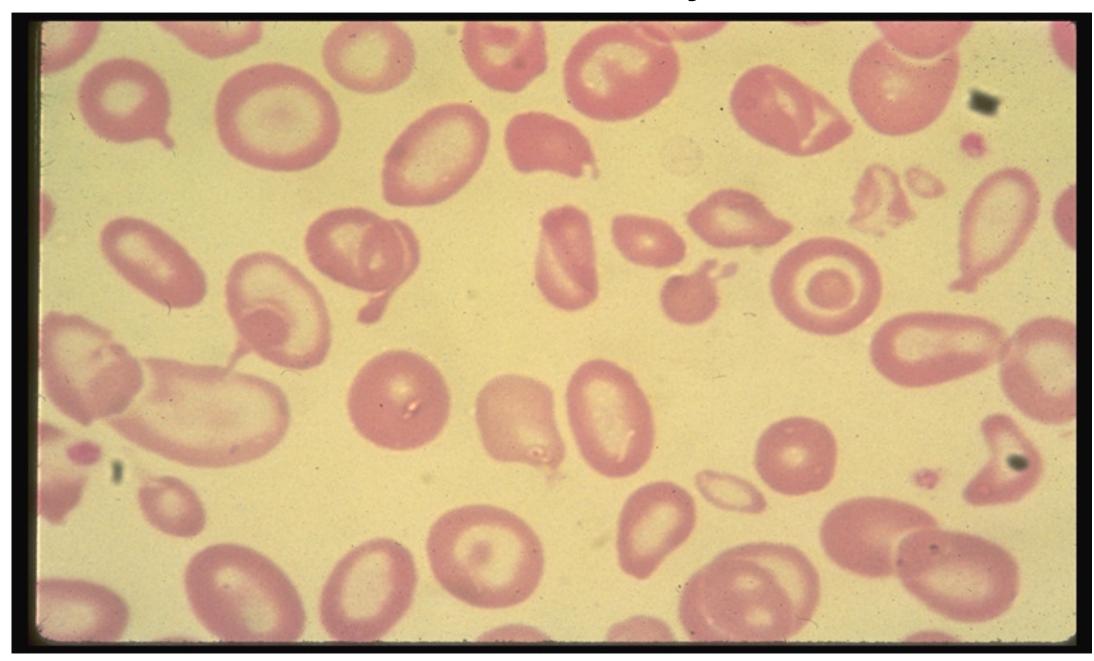


KMT: OS: 93%- 95% EFS: 86%, Mortalität 5-7%

SZA ohne KMT: Mortalität 0,4 per 100 Pat.Jahre,

- 6,4% der Pat sterben vor dem Alter von 18 Jahren
- SZT bedeutet kein höheres Mortalitätsrisiko als die SZA selbst
- Deutlich verbesserte Lebensqualität
- Wann: so früh wie möglich, im Vorschulalter

Beta Thalassämie major



Thalassämie major: konservative Therapie

- Vor 1960 häufig Lebensdauer unter 12 Jahre;
 Tod durch Anämie, Infektion,
 Hypersplenismus
- Heute die meisten Todesfälle zwischen 12 und 24 Jahren durch Eisenüberladung bei mangelnder Desferaltherapie
- Überleben > 24 J. nur durch Desferal

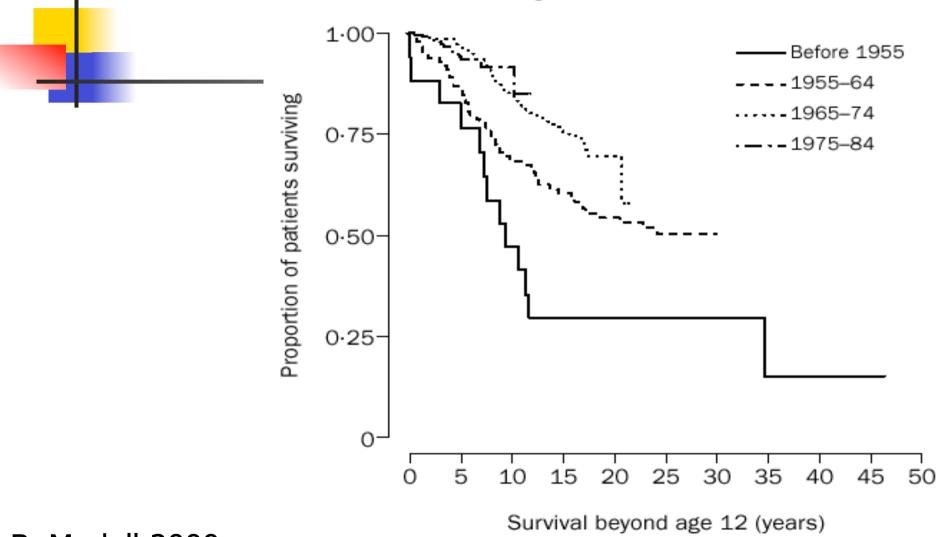


Ergebnisse konservativer Therapie in Turin, Italien

- 257 Patienten
- 55% erleben das 30 Lebensjahr
- Davon 60% volle Therapiecompliance: 60% erleben das 30. Lebensjahr
- 40% ohne volle Compliance:
 10% erleben das 30 Lebensjahr

A. Piga 1997

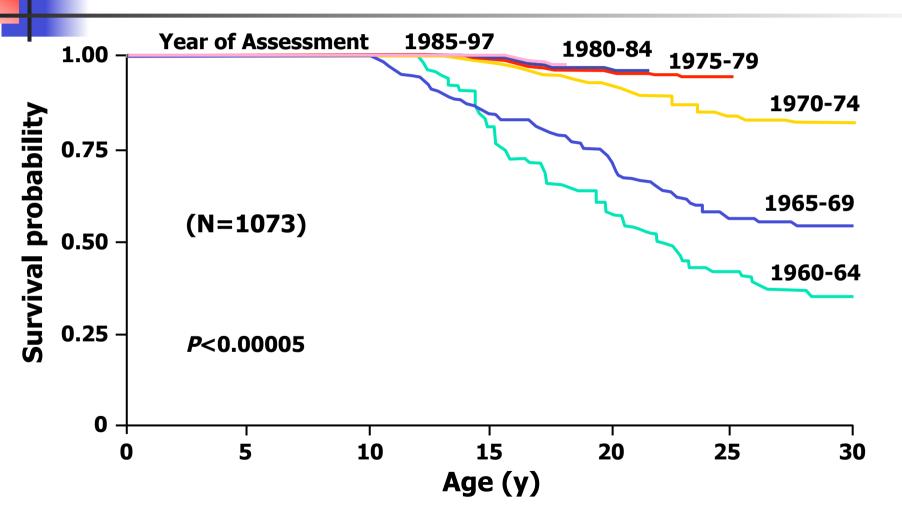
Thalassämie major UK 2000



B. Modell 2000

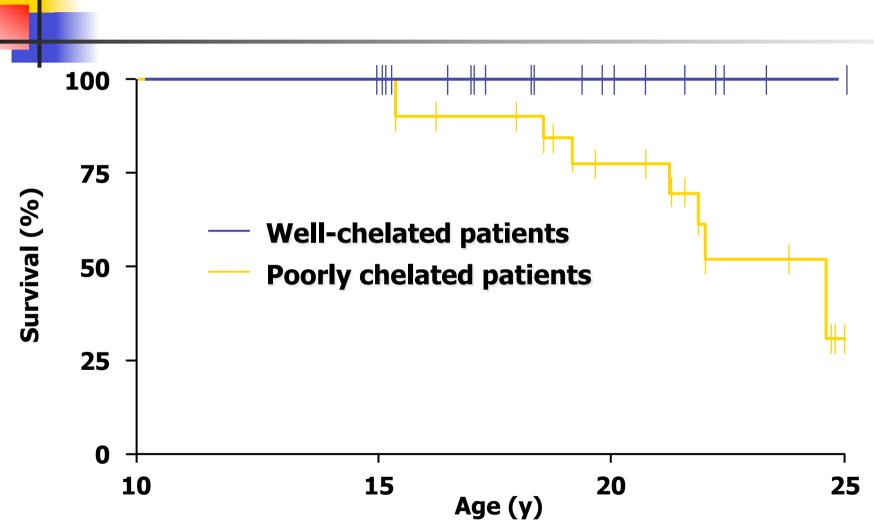
Survival beyond 12 years of age by 10-year birth cohort

Überleben nach Verfügbarkeit der Chelierungstherapie



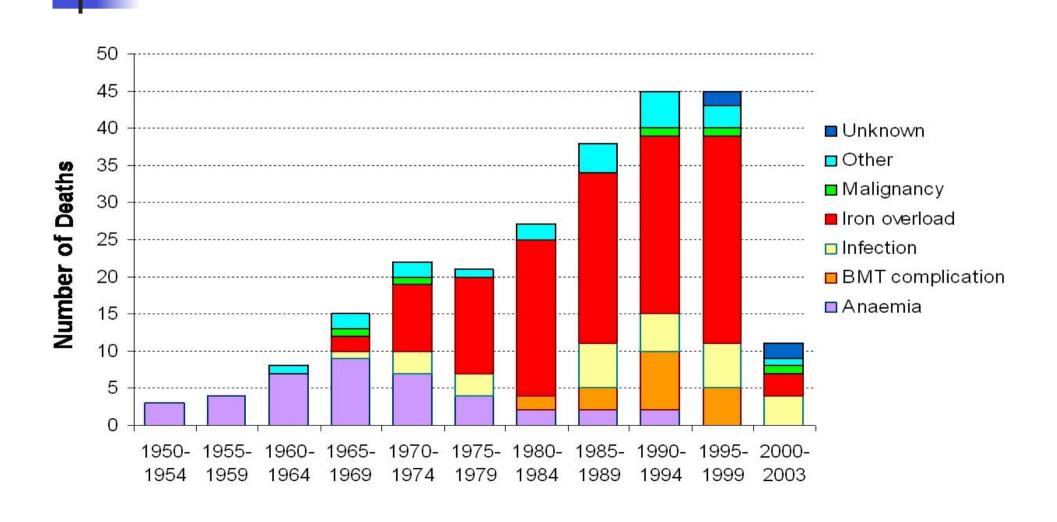
Borgna-Pignatti et al. Haematologica. 2004;89:1187.

Deferoxamine Überlebensvorteil



Brittenham et al. *N Engl J Med*. 1994;331:567.

Todesursachen Thal major UK



Zelltherapeutische Therapieziele Thalassämie (Thal)

- Ersatz der Empfängererythropoese durch die Spendererythopoese
 - Ausreichend um die Thal-Erythropoese zu ersetzen und den Hb > 8 g/l zu halten
 - Um weitere Komplikationen der Thal zu verhindern (Eiseneinlagerung, Knochenveränderungen)
 - Um bestehende Komplikationen rückgängig zu machen
- Geringe Organtoxizität, Erhaltung der Fertilität

Table 97-1. Reported Transplants for Thalassemia

Center (reference)	No. of Patients	Survival	Disease-Free Survival
Pescara (50)	102	0.91	0.87
Cagliari (51)	37	0.88	0.88
USA (53)	68	0.94/0.81 ^a	0.81/0.57a
UK (54)	50	0.90	0.76
Tehran (55)	60	0.83	0.73
Vellore (56)	50	0.76	0.68
Malaysia (57)	28	0.86	0.75
Hong Kong (58)	25	0.86	0.83
Bangkok (59)	21	0.76	0.53

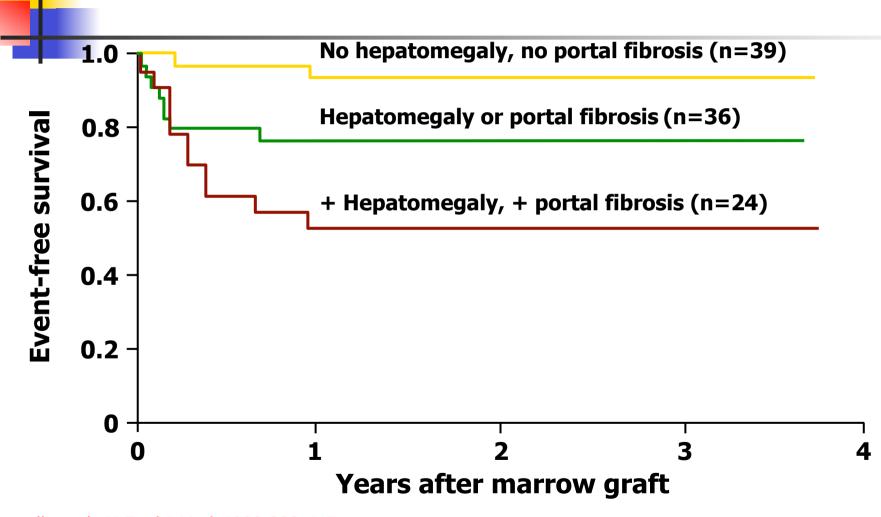
^a By risk category, survival = best risk/worst risk.

Pesaro KMT-Risikoklassen

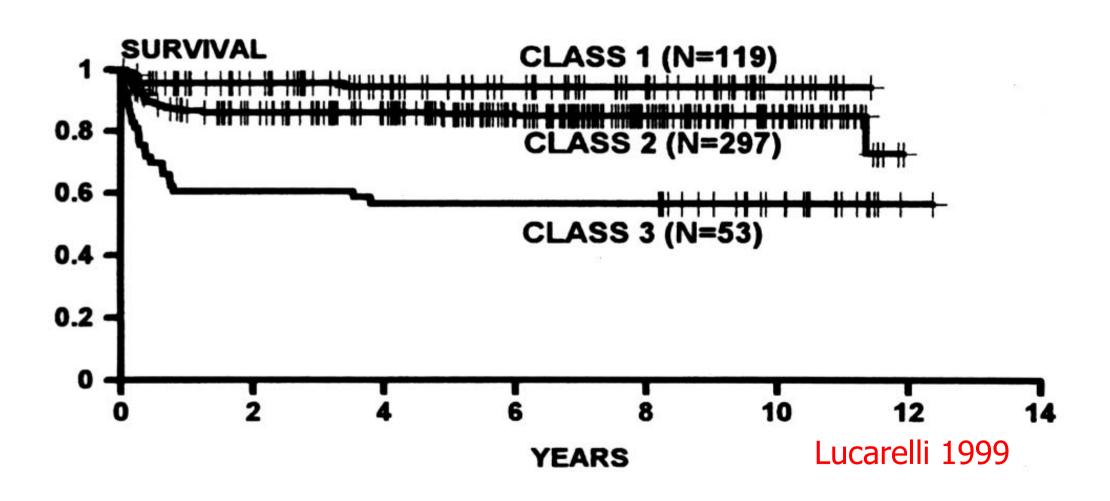
Lucarelli 1981

- Qualität der Chelierung
 - 1.) Desferal nicht später als 18 Monate nach erster Transfusion und mindestens 5 x /Woche für mindestens 8 Stunden /Tag
- Ausmass der Lebererkrankung
 - 2.) Hepatomegalie > 2cm
 - 3.) portale Fibrose in der prä-transplant Leberhistologie
- Klasse I: 0/3, Kl. II: 1-2/3, Kl. III: 3/3

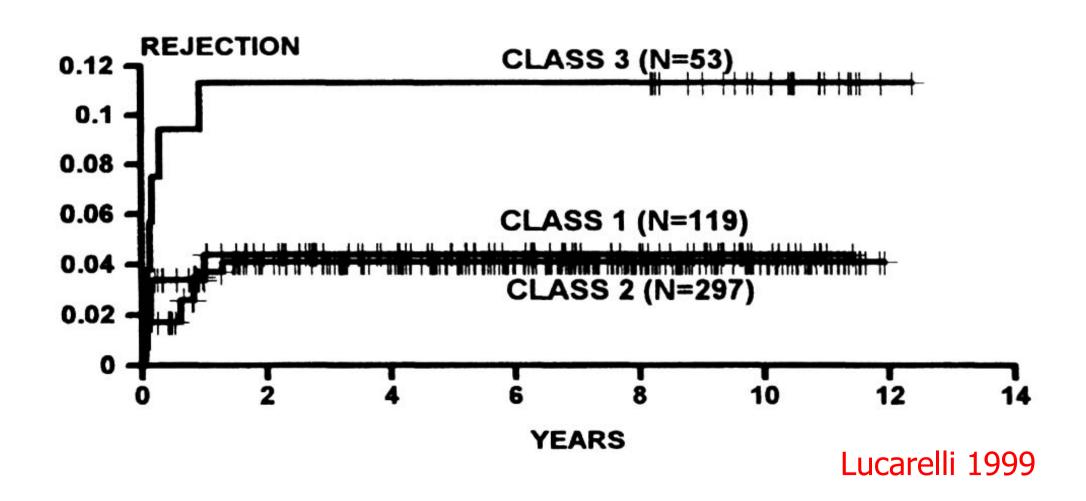
Event-Free Survival nach KMT für β-Thalassämiemia, nach Leberstatus



Unter 17 Jahre, nach Risikokategorie



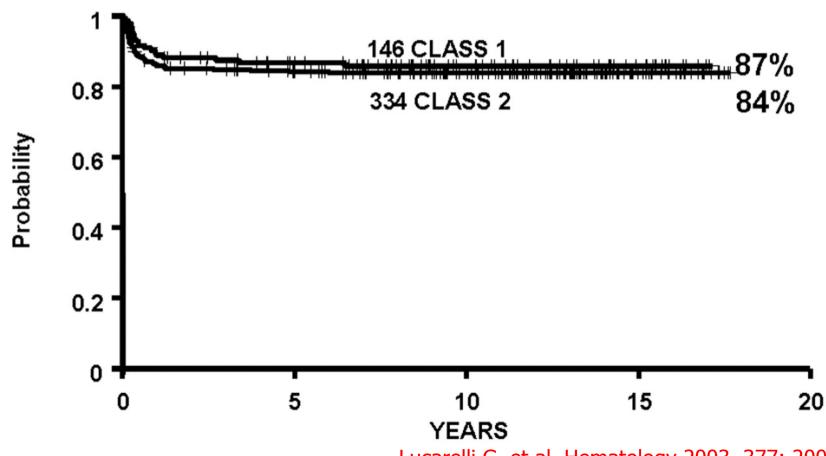
Kumulative Inzidenz der Abstossung





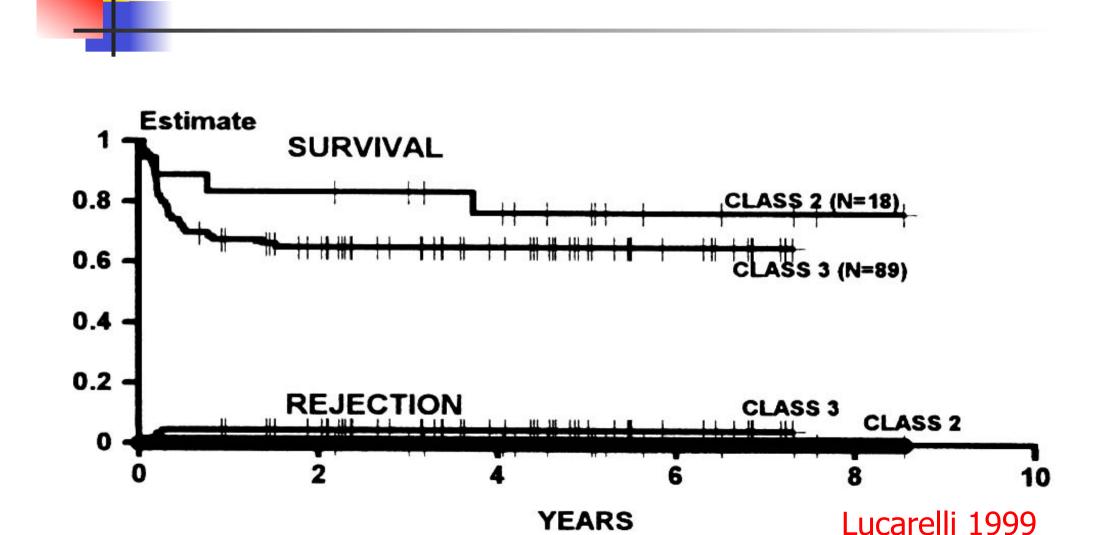
Klasse 1 Patienten (N=146)

THALASSEMIA-FREE SURVIVAL BU 14 - CY 200

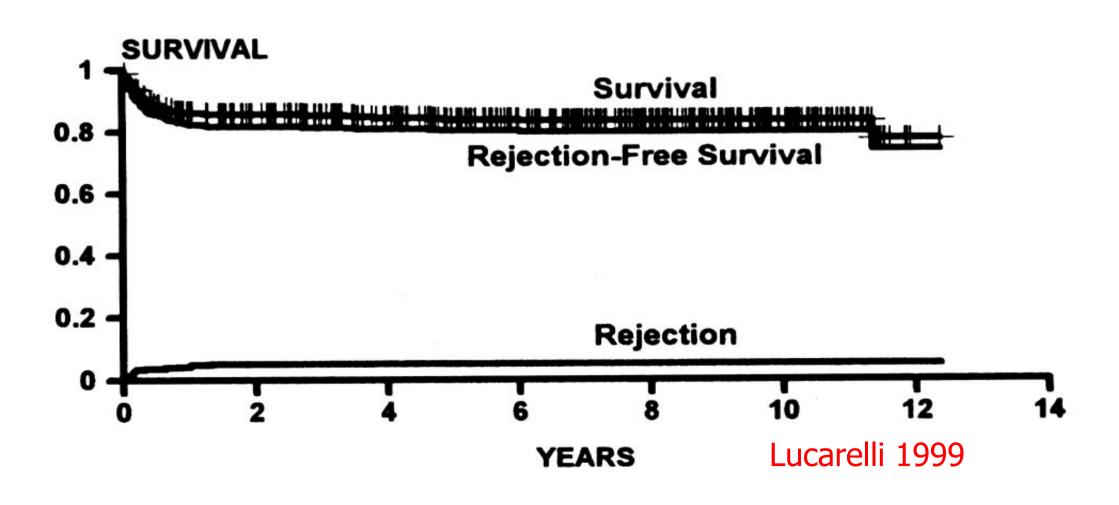


Lucarelli G, et al, Hematology 2003, 377; 2003

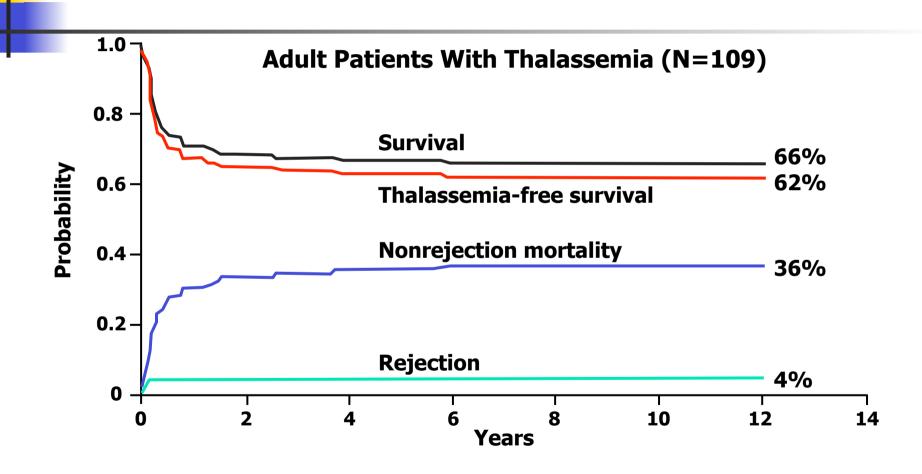
Klasse 3 Patienten > 16 Jahre



469 Patienten unter 17 Jahre Bu 14 - Cy200



Erwachsene: Überleben und Abstossungsfreies Überleben. 109 Pat über 17 Jahre



Lucarelli et al. Bone Marrow Transplant. 2001;28(suppl 1):11.

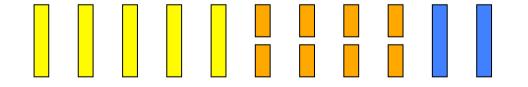
Klasse 3 Patienten <17 Jahren (N=38) "Protokoll 26"

- Initiiert April 1997
- Azathioprin, HU, DFO, Epo/G-CSF 45 d pre-BMT
- Flu (100)/Bu (14)/CY (160)
- ■Überleben 94%, Thalassemie-freies Überleben 80%
- Transplantat-Abstossung/Thal.-Reuidiv 14%

Konditionierung nach Lucarelli 2006

6 Wochen Azathioprin 3 mg/Kg/Tag und Hydoxyharnstoff 30 mg/Kg/Tag

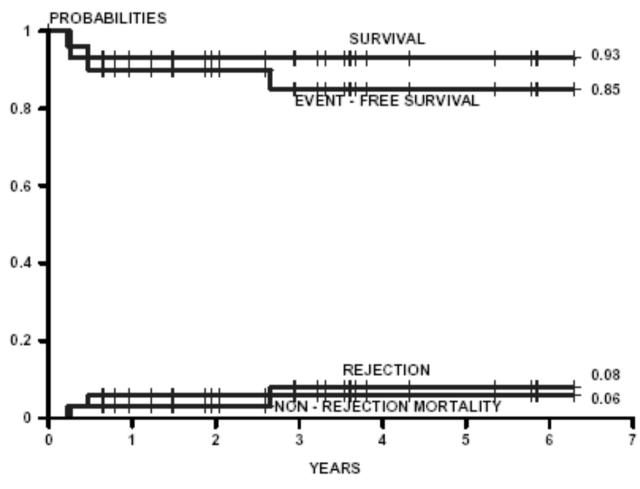
Hochtransfusion und Desferal



CSA + MTX

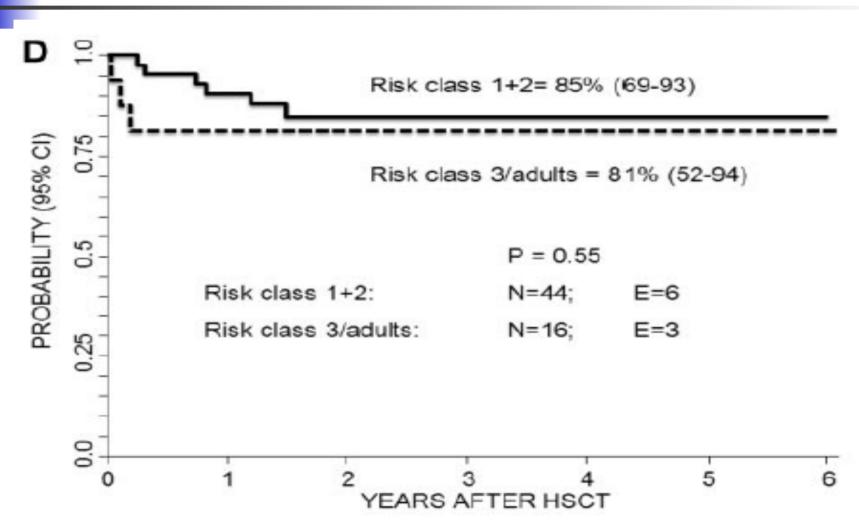
FLU 5 x 40/m2, BU 8 x 1,75/Kg, CY 2 x 45/Kg

Klasse 3 Patienten <17 Jahren (N=33)



Sodani P, et al, Blood 104:1201, 2004

Flu-Treo-TT Konditionierung (Bernardo 2012)





Fortschritt in der klassischen KMZ

- Weniger toxische Alkylantien
- Einsatz von Fludarabin anstelle von Cyclophospahmid als immunsuppressive Komponente
- Myelo / immunsuppressive Vortherapie mit Animetaboliten, letztendlich um toxische Alkylantien einzusparen

Fazit

- Klassische myeloablative Konditionierungen mit Verwendung von HLA-identischen Geschwisterspendern erreichen bei Kindern ein hohes Überleben mit Engraftment
- Die Fertilität kann nicht erhalten werden
- Sowohl KMT als auch konservative Therapie werden besser, die Differential-Indikation ist ein bewegliches Ziel



- Auf jeden Fall,
- wenn man die KMT überlebt, engraftet bleibt, keine chronische GVHD bekommt und Fertilitätsprotektion betreiben kann.
- Die KMT bleibt ein Risiko, aber auch die Grundkrankheiten sind bei inadäquater Therapie lebensbegrenzend



Vielen Dank!