



HÄMATOLOGIE HEUTE
KÖLN

21. – 23. März 2019

Hämatopoetische Stammzelltransplantation bei Sichelzellerkrankung: „**Haplo für Alle**“ ?

Roland Meisel

Pädiatrische Stammzelltherapie

Klinik für Kinder-Onkologie, -Hämatologie und Klinische Immunologie

Universitätsklinikum Düsseldorf

Ziele der allogenen Stammzelltransplantation bei Sichelzellerkrankung (SCD)

Ersatz des defekten erythropoetischen Systems durch „gesunde“ Spenderstammzellen

- A) Verhinderung der SCD-bedingten Akutkomplikationen
und chronischen Endorganschäden
- B) Reduktion der Therapiebelastung durch SCD-typische
Supportivtherapie
→ **gesunder, Therapie-freier SCD-Patient**

Wirkprinzip der allogenen Stammzelltransplantation bei SCD

- A) Hochdosischemotherapie zur vollständigen
Elimination der defekten Blutbildung
- **sicheres Anwachsen des Transplantates**
 - **geringstmögliche Akut- und Langzeit-Toxizität der Chemotherapie**
- B) Risiko für GvHD, aber kein benefit eines GvL-Effekts
- **effiziente = „totale“ GvHD-Prophylaxe**

Allogene Stammzelltransplantation vom Geschwister-Spender bei **Sichelzellerkrankung**

Sickle cell disease: an international survey of results of HLA-identical sibling hematopoietic stem cell transplantation

Eliane Gluckman,^{1,2} Barbara Cappelli,² Francoise Bernaudin,³ Myriam Labopin,⁴ Fernanda Volt,^{1,2} Jeanette Carreras,⁵ Belinda Pinto Simões,⁶ Alina Ferster,⁷ Sophie Dupont,⁸ Josu de la Fuente,⁹ Jean-Hugues Dalle,¹⁰ Marco Zecca,¹¹ Mark C. Walters,¹² Lakshmanan Krishnamurti,¹³ Monica Bhatia,¹⁴ Kathryn Leung,¹⁵ Gregory Yanik,¹⁶ Joanne Kurtzberg,¹⁷ Nathalie Dhedin,¹⁸ Mathieu Kuentz,³ Gerard Michel,¹⁹ Jane Apperley,²⁰ Patrick Lutz,²¹ Bénédicte Neven,²² Yves Bertrand,²³ Jean Pierre Vannier,²⁴ Mouhab Ayas,²⁵ Marina Cavazzana,²⁶⁻²⁸ Susanne Matthes-Martin,²⁹ Vanderson Rocha,^{1,30,31} Hanadi Elayoubi,^{1,2} Chantal Kenzey,^{1,2} Peter Bader,³² Franco Locatelli,^{33,34} Annalisa Ruggeri,^{1,2,35} and Mary Eapen,⁵ on behalf of Eurocord, the Pediatric Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation, and the Center for International Blood and Marrow Transplant Research

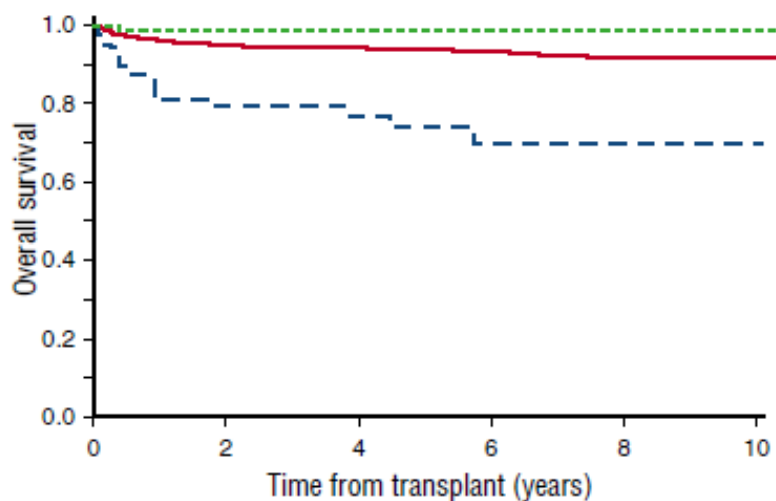
BLOOD, 16 MARCH 2017 • VOLUME 129, NUMBER 11

→ **Vorwiegend Busulfan-basierte Konditionierung**

Allogene Stammzelltransplantation vom Geschwister-Spender bei **Sichelzellerkrankung**

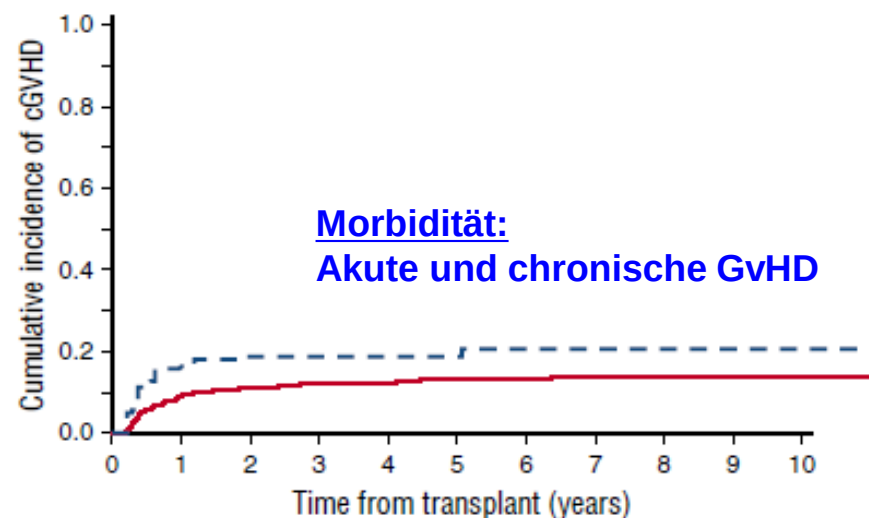
N=1000

B



	BM	839	673	546	446	383	322	262	215	177	152	120
	PB	73	49	41	33	28	24	14	10	9	7	5
	CB	88	81	70	60	47	37	29	27	24	17	13

A



	Children	814	630	541	459	386	316	254	212	181	152	126
	Adults	147	99	84	68	51	40	28	22	15	14	13

→ **Exzellentes Langzeit-Überleben >> 90%**

Allogene Stammzelltransplantation bei **Sichelzellerkrankung**

Tabelle 9: Übersicht über die Indikationen für eine HSZT bei Kindern und Erwachsenen mit SCD.

MSD
Standard of care

**Stellenwert der Transplantation
von einem gut HLA-gematchten
Fremdspender (MUD) ?**

Allogene Stammzelltransplantation bei Thalassämie: SIB vs. MUD

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia major: results of a reduced-toxicity conditioning regimen based on the use of treosulfan

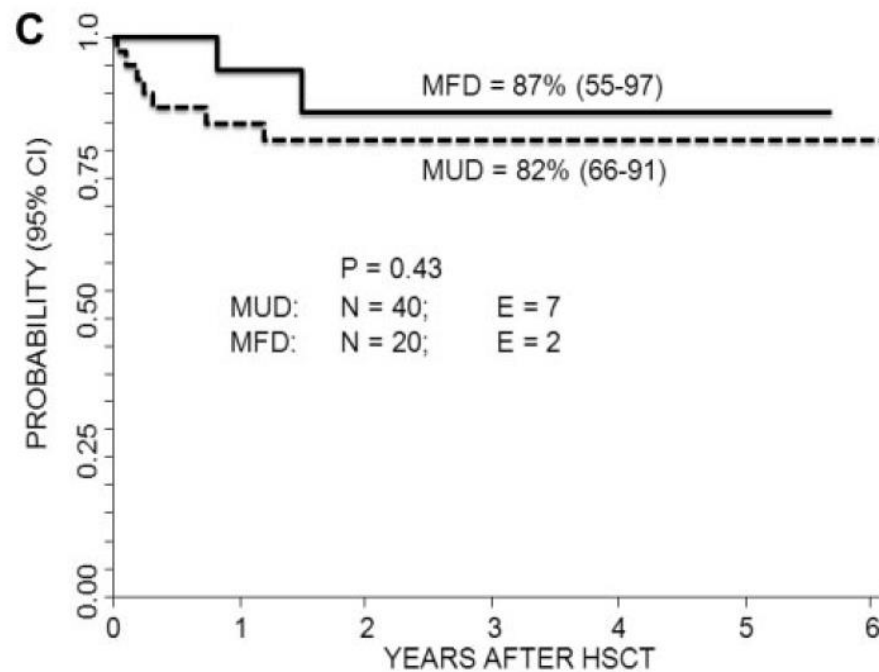
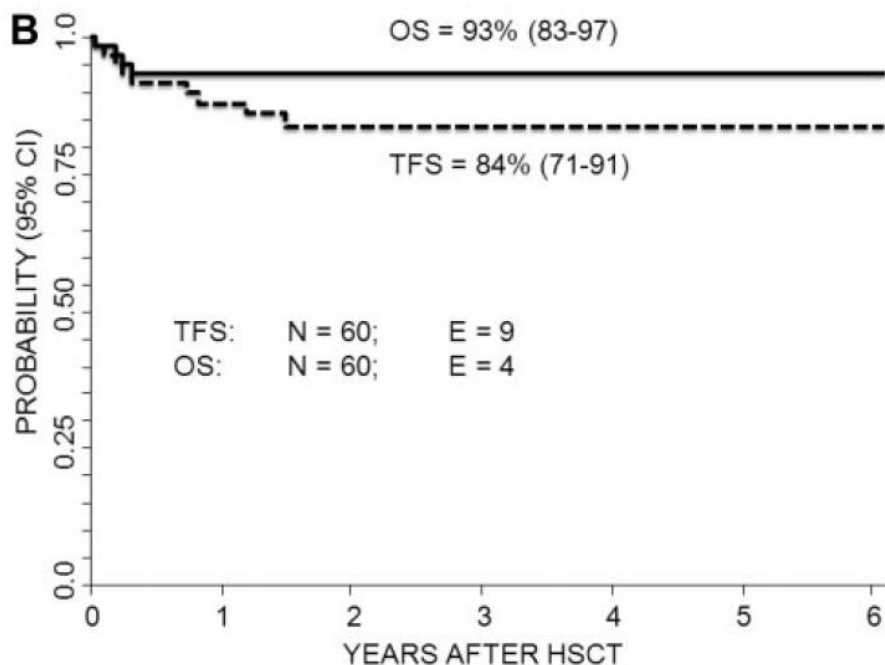
Maria Ester Bernardo,¹ Eugenia Piras,² Adriana Vacca,² Giovanna Giorgiani,³ Marco Zecca,³ Alice Bertaina,¹ Daria Pagliara,¹ Benedetta Contoli,¹ Rita Maria Pinto,¹ Giovanni Caocci,² Angela Mastronuzzi,¹ Giorgio La Nasa,² and Franco Locatelli^{1,4}

¹Department of Pediatric Hematology-Oncology, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS), Bambino Gesù Children's Hospital, Rome, Italy;

²Hematology Unit, Department of Internal Medical Sciences, University of Cagliari, Cagliari, Italy; ³Department of Pediatric Onco-Hematology, IRCCS, Policlinico San Matteo Foundation, Pavia, Italy; and ⁴University of Pavia, Pavia, Italy

Allogene Stammzelltransplantation bei Thalassämie: SIB vs. MUD

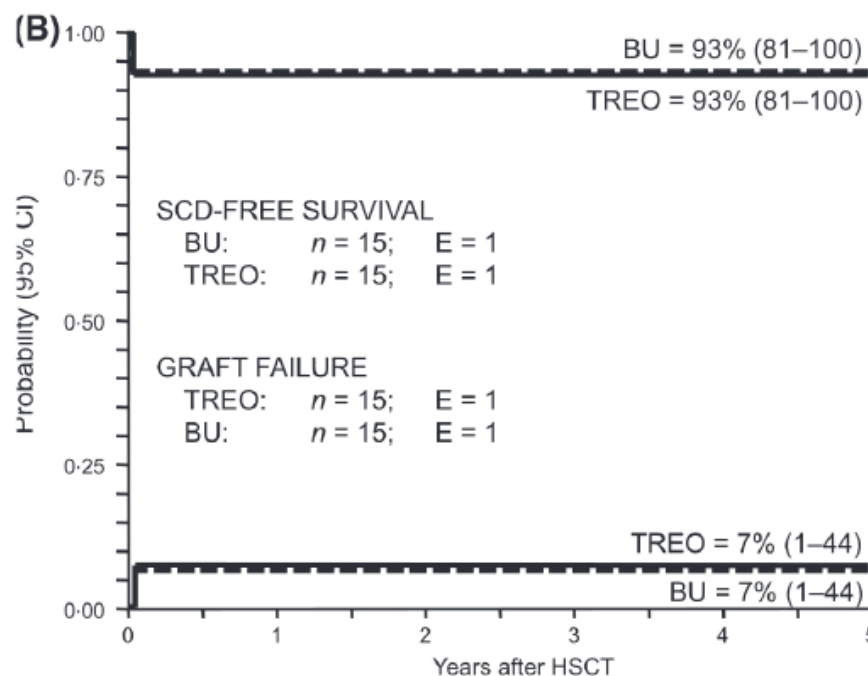
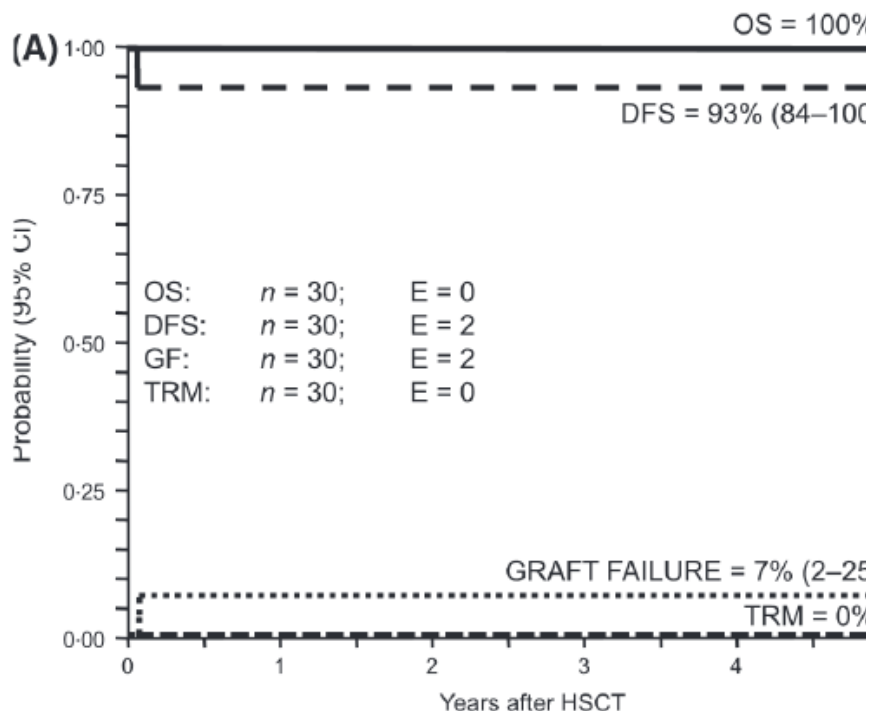
N=60



→ **SIB = MUD bei Thalassämie !**

Allogene Stammzelltransplantation bei Sichelzellerkrankung: SIB und MUD

N=30



→ **Exzellentes Outcome bei SCT vom SIB / MUD !**

Allogene Stammzelltransplantation bei **Sichelzellerkrankung**

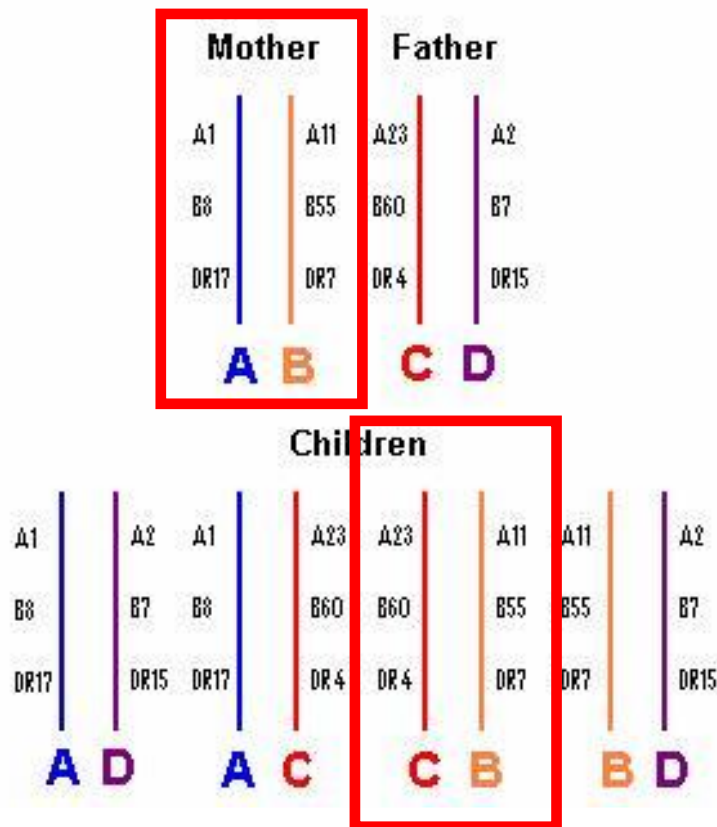
Tabelle 9: Übersicht über die Indikationen für eine HSZT bei Kindern und Erwachsenen mit SCD.

MSD	MUD (9- oder 10/10-Spender)
Standard of care	Symptomatische Patienten mit • zerebralem Infarkt • pathologischem TCD • wiederholten ATS • wiederholten stationär behandlungsbedürftigen VOC • silentem Infarkt mit kognitiven Störungen • noch nicht fixierter pulmonaler Hypertension • Osteonekrosen • beginnender Sichelzellnephropathie • Immunisierung gegen Erythrozyten

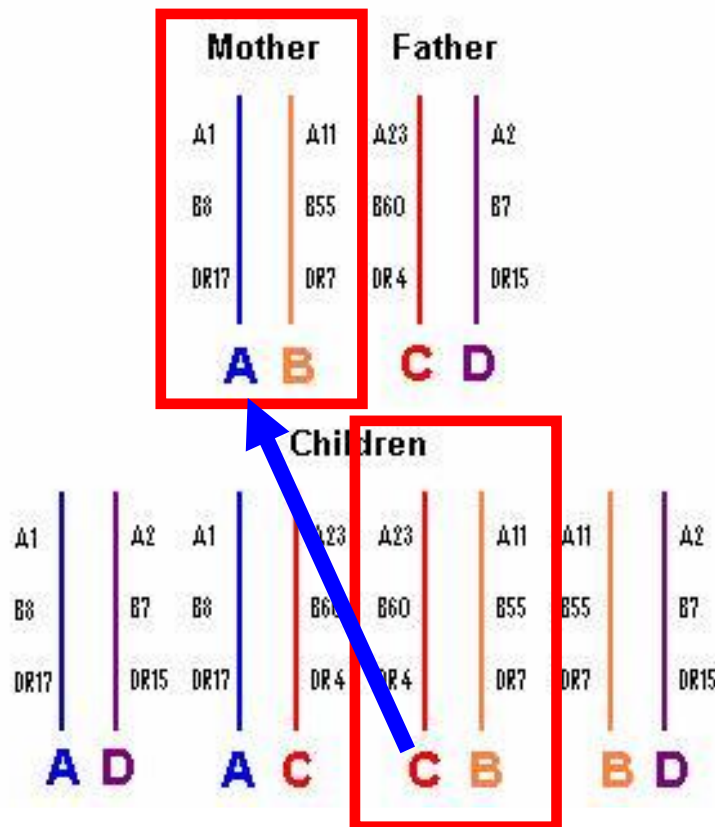
**Stellenwert
der Haplo-
Transplantation ?**

→ **MUD-Spender nur für 20-30% der Patienten ...**

HLA-Unterschiede als Barriere im Rahmen der haploidentischen Transplantation

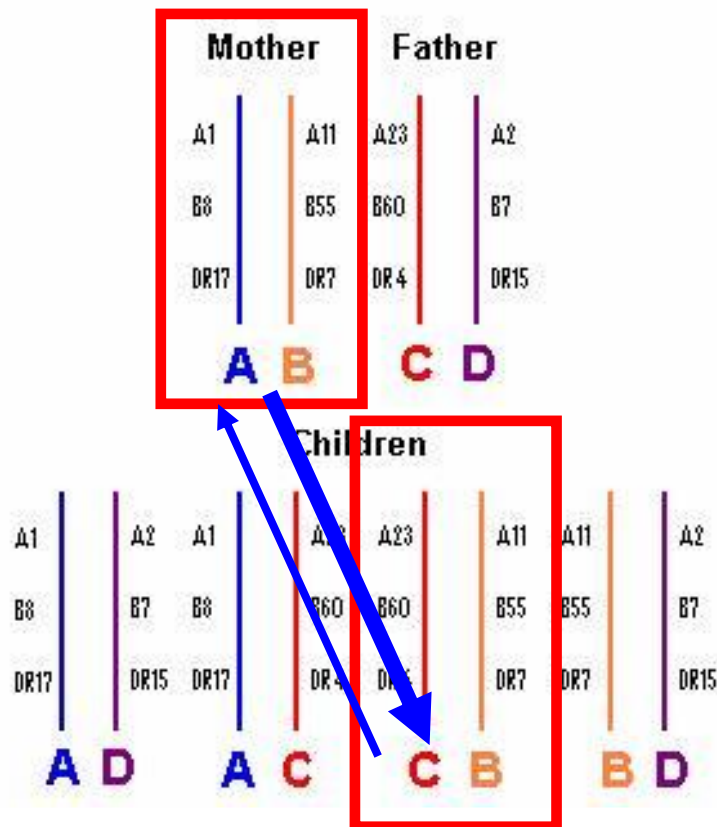


HLA-Unterschiede als Barriere im Rahmen der haploidentischen Transplantation



→ **Alloreaktive T-Zellen verursachen
Abstossung**

HLA-Unterschiede als Barriere im Rahmen der haploidentischen Transplantation



→ **Alloreaktive T-Zellen verursachen**
Abstossung und **GvHD**

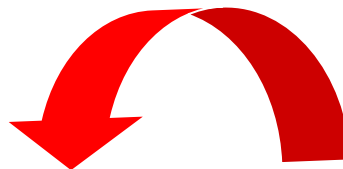
Haplo-Transplantation: Genereller Ansatz



**Stammzellsammlung
vom Eltern-Spender**



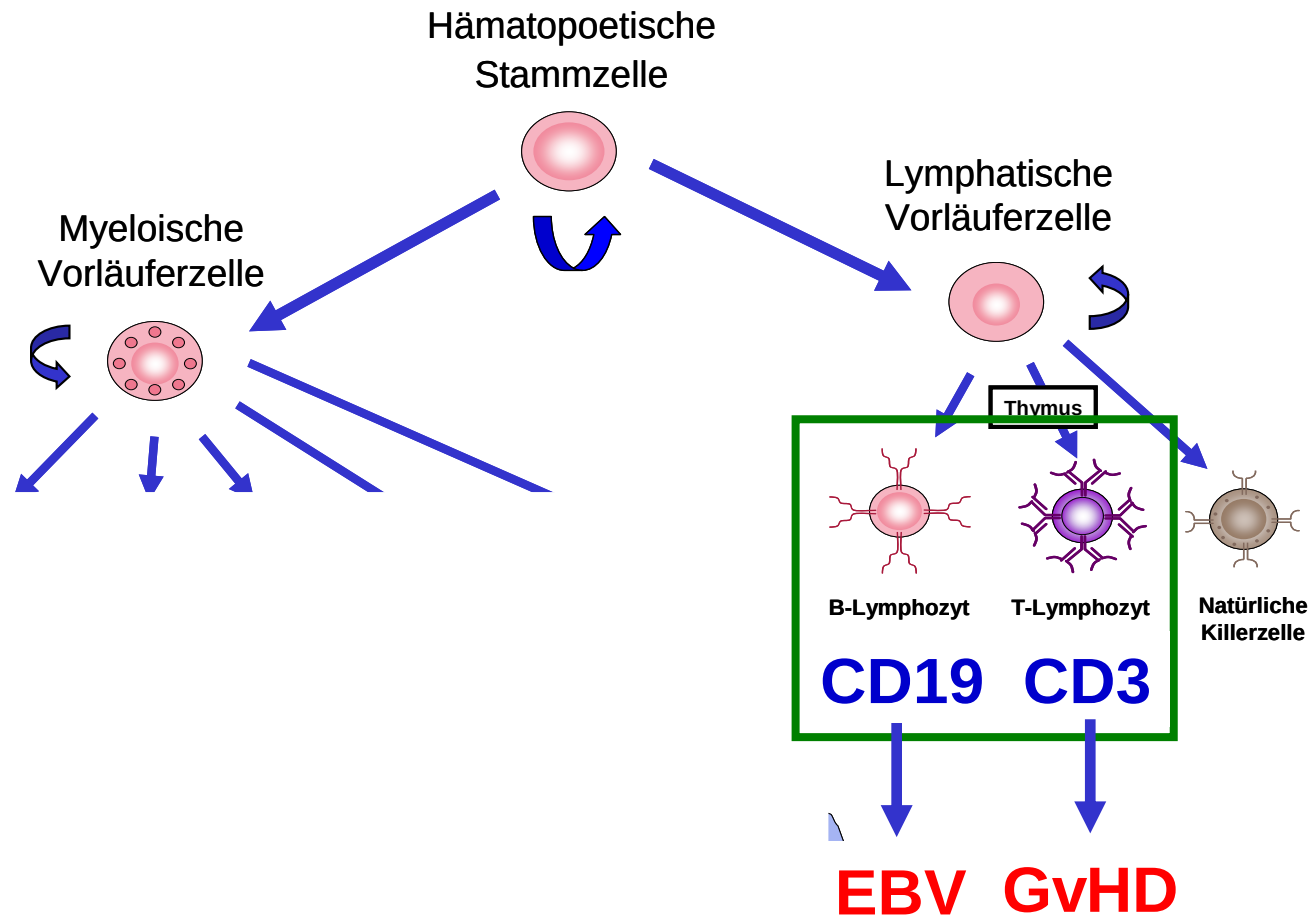
**Stammzell-Selektion / Immunzell-Depletion
zur Entfernung „gefährlicher“ Immunzellen**



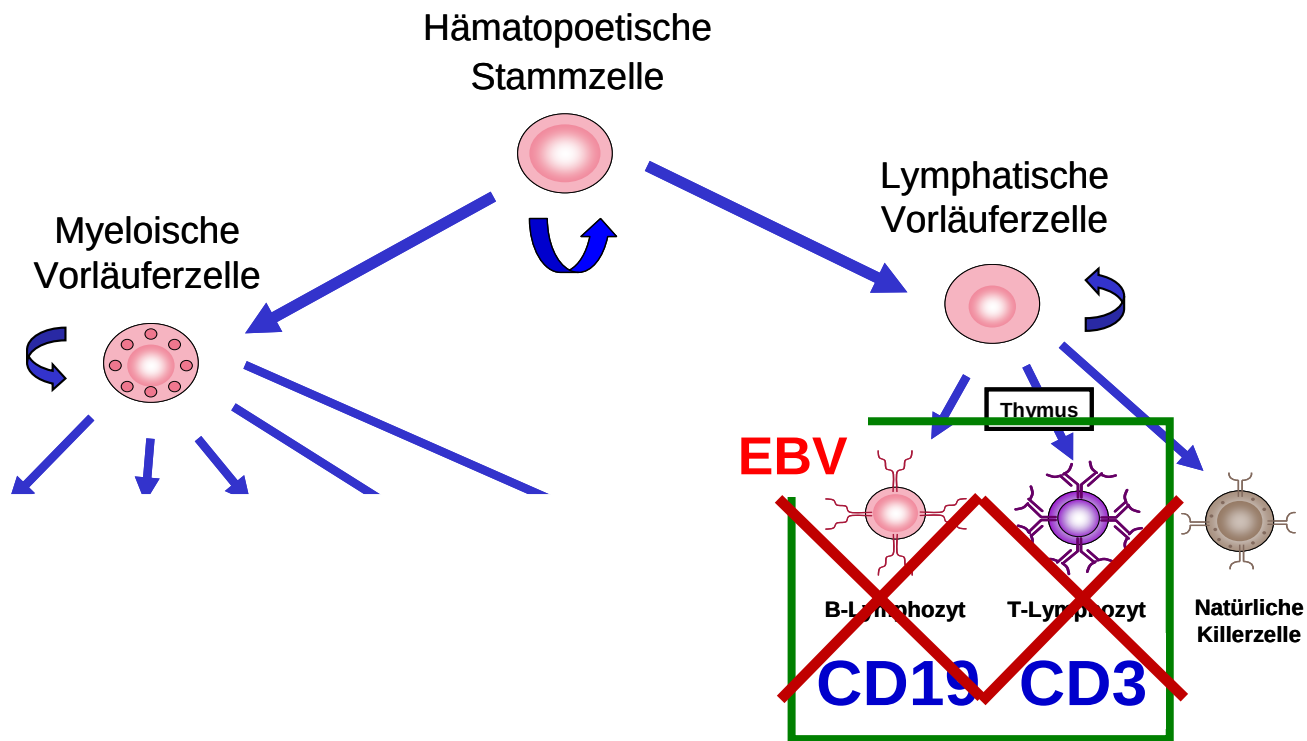
Stammzell-Transfer



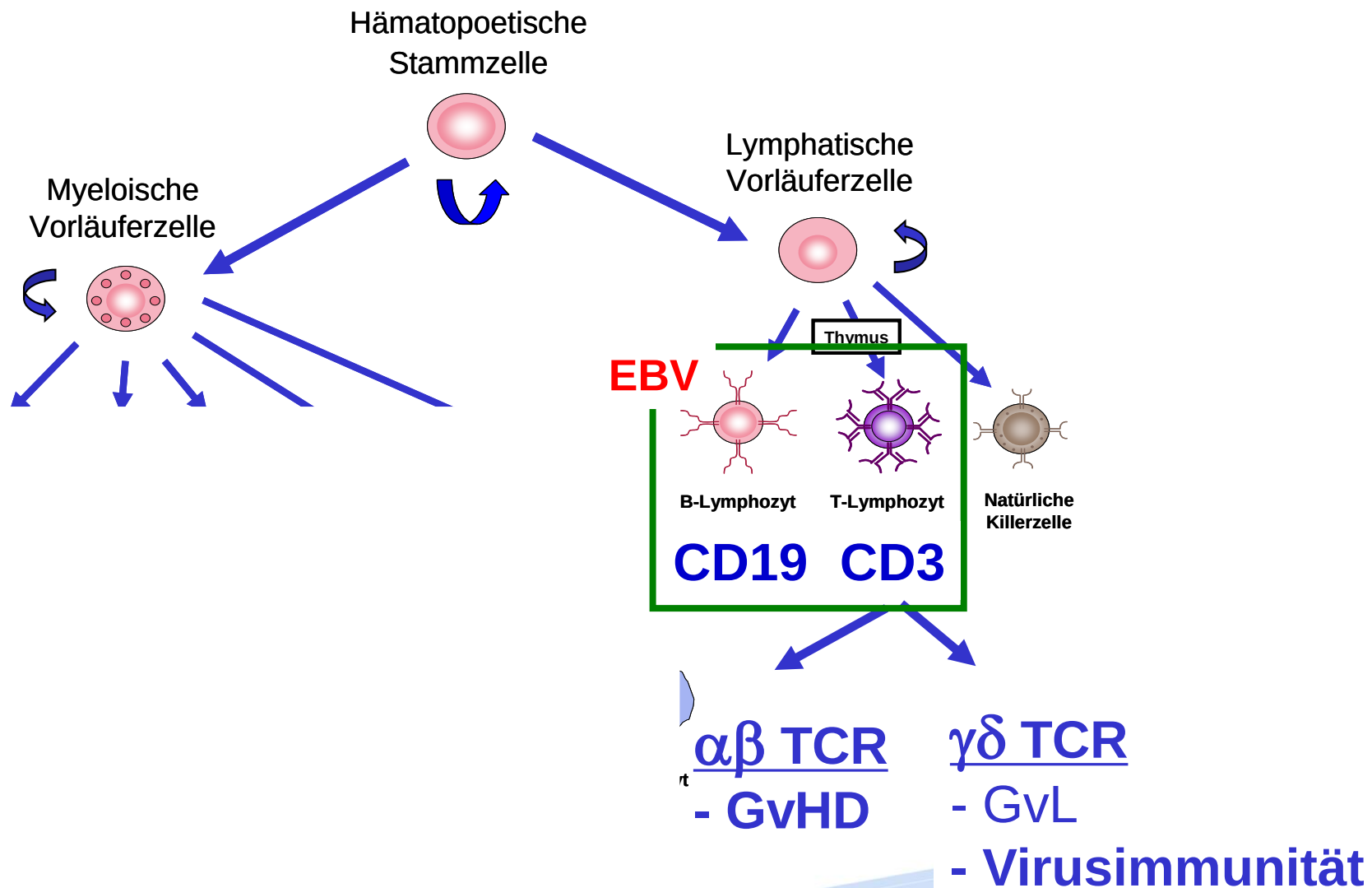
Depletion von „EBV-Zellen und GvHD-Aktivität“



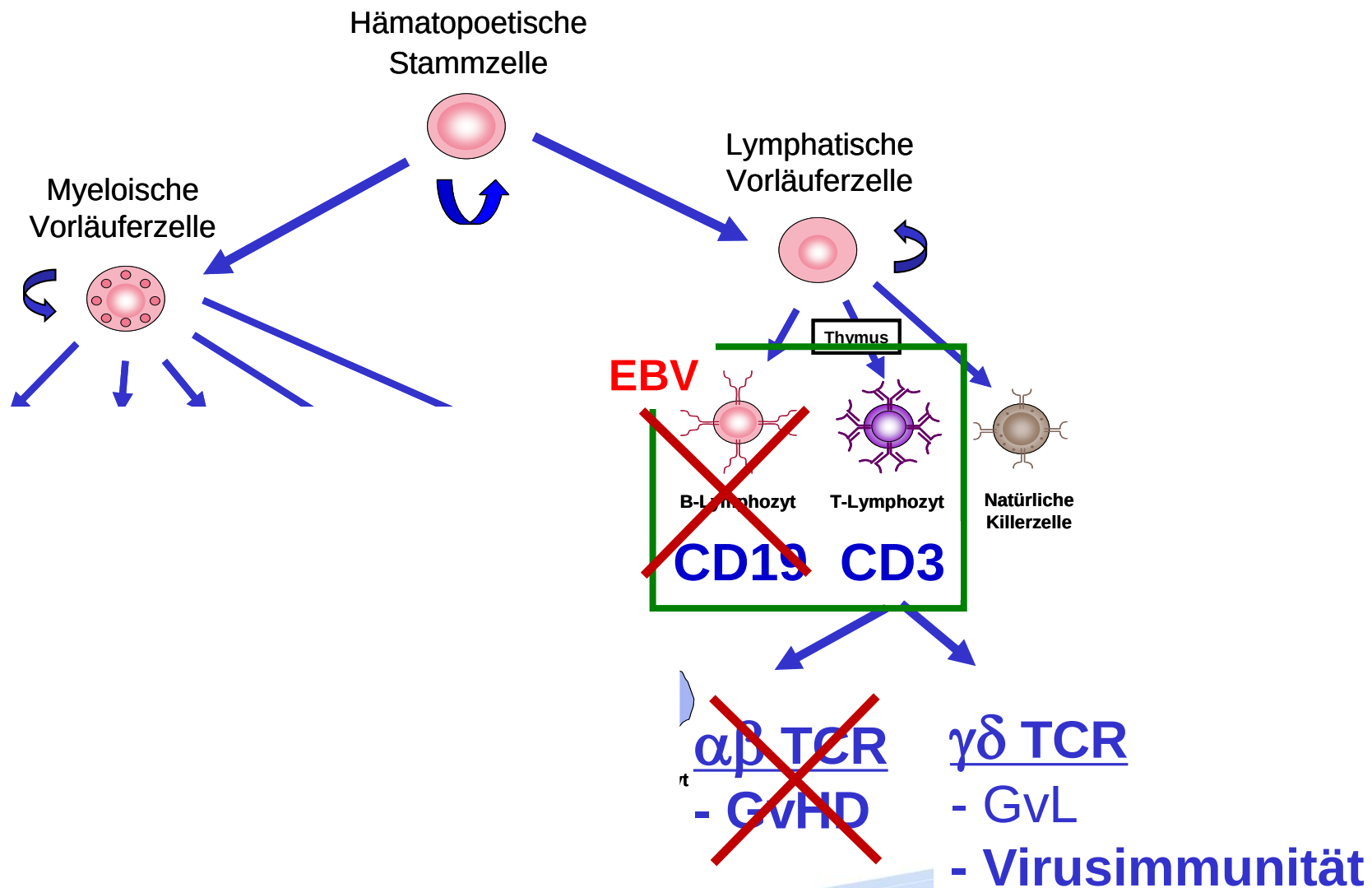
CD3/CD19-Depletion



Depletion von „EBV-Zellen und GvHD-Aktivität“

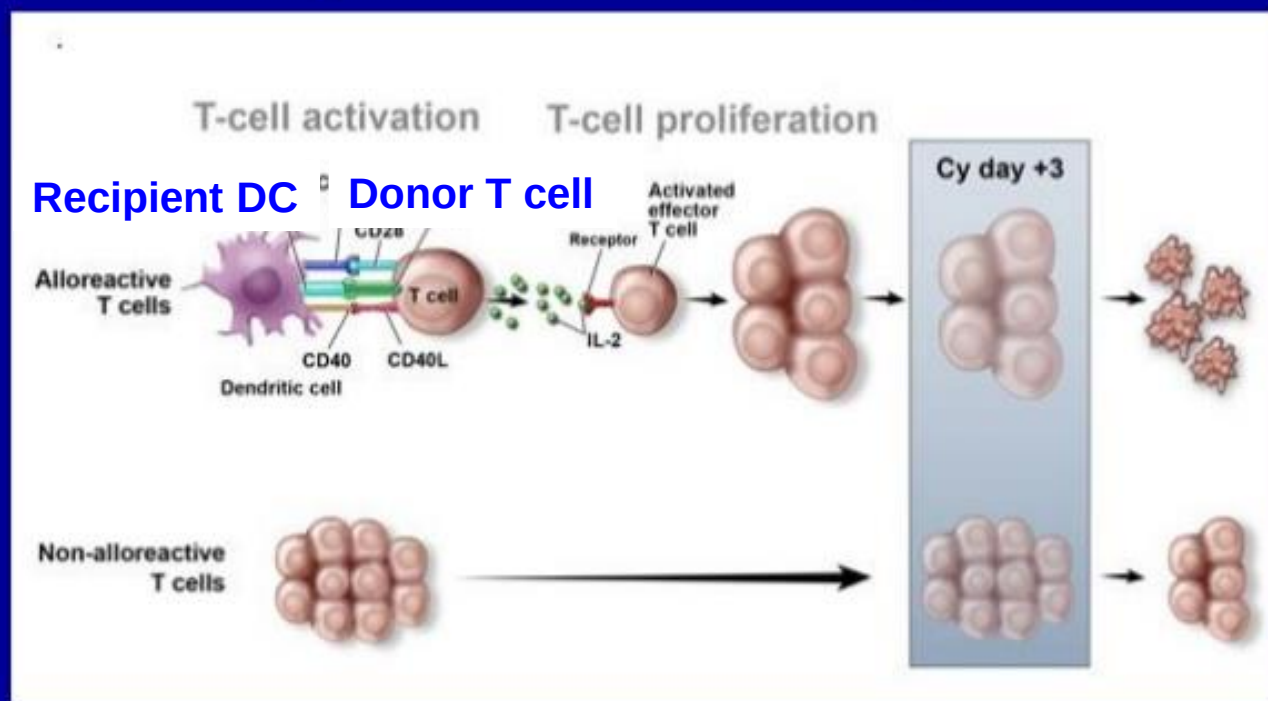


TCR $\alpha\beta$ /CD19-Depletion

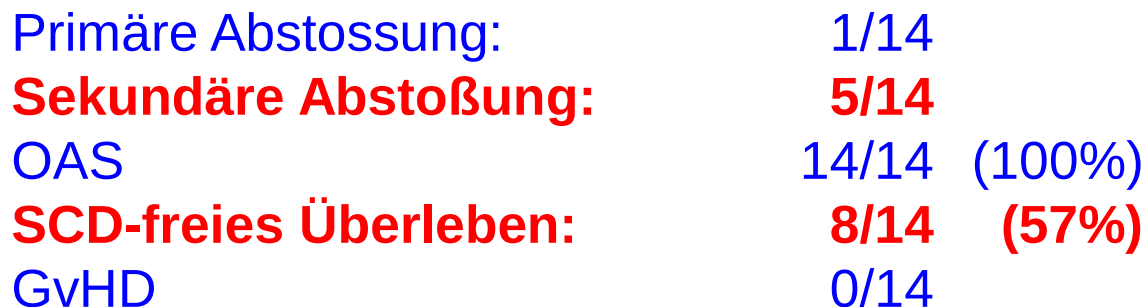


Der „Baltimore approach“ ohne Transplantat-Manipulation

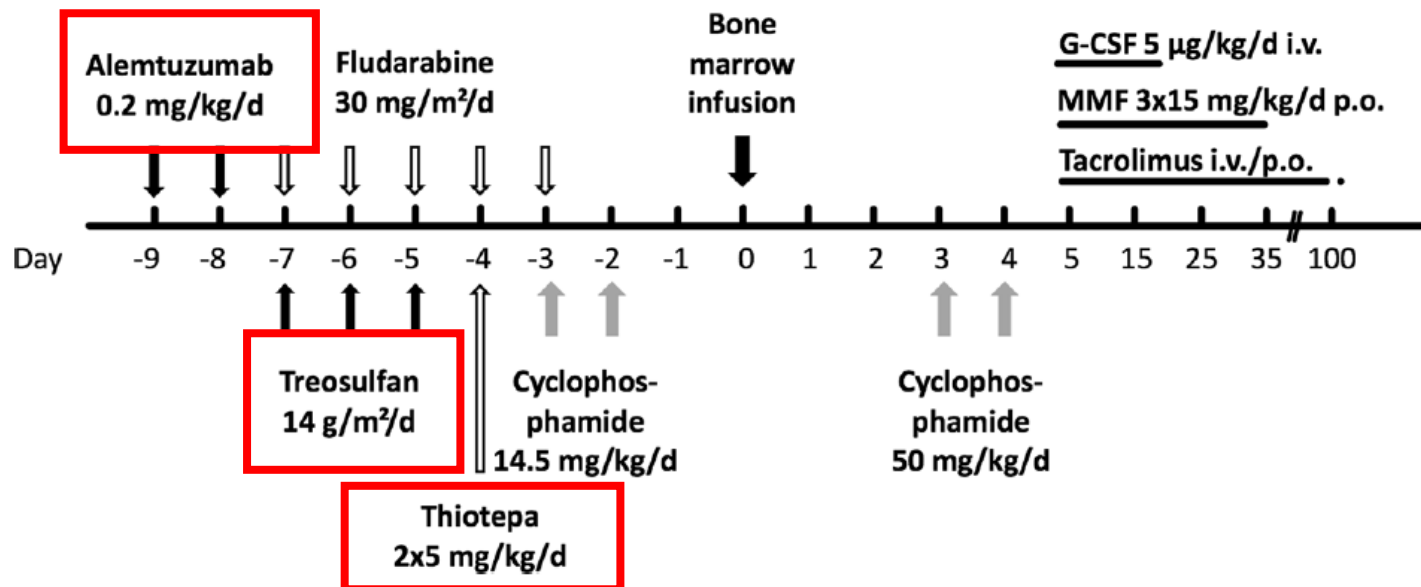
Post Transplant Cyclophosphamide for Haploidentical Transplantation



Luznik, L. Fuchs E.J. et al



„post-Cy“ Haplo-SCT bei Sichelzellerkrankung

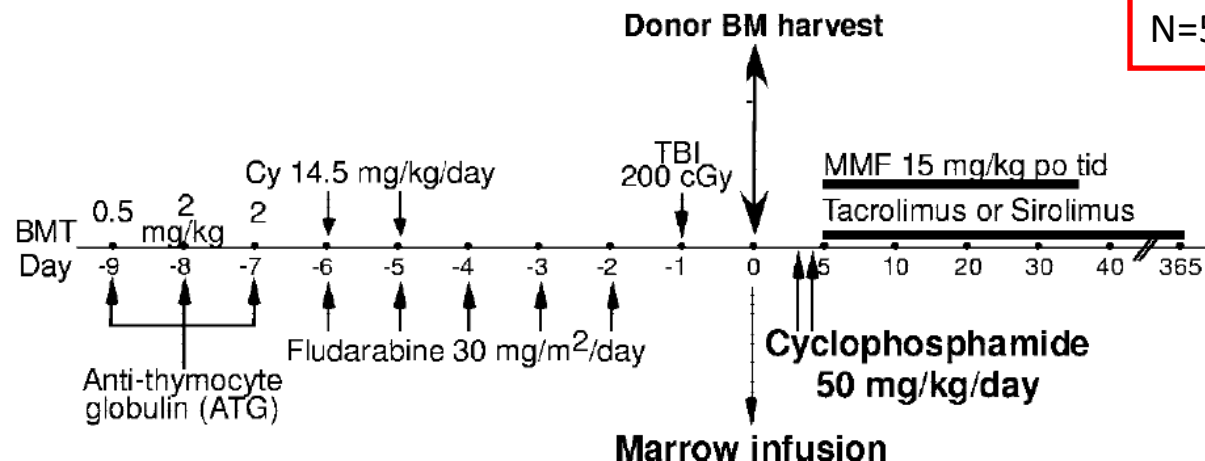


N=5
5 – 21 Jahre

Primäre Abstossung:	0/5
Sekundäre Abstoßung:	1/5
OAS	5/5
SCD-freies Überleben:	4/5
GvHD	1/5 (skin only)
Virus-Reaktivierung (CMV/VZV)	5/5

„post-Cy“ Haplo-SCT bei Sichelzellerkrankung

The London, Paris, Vanderbilt approach

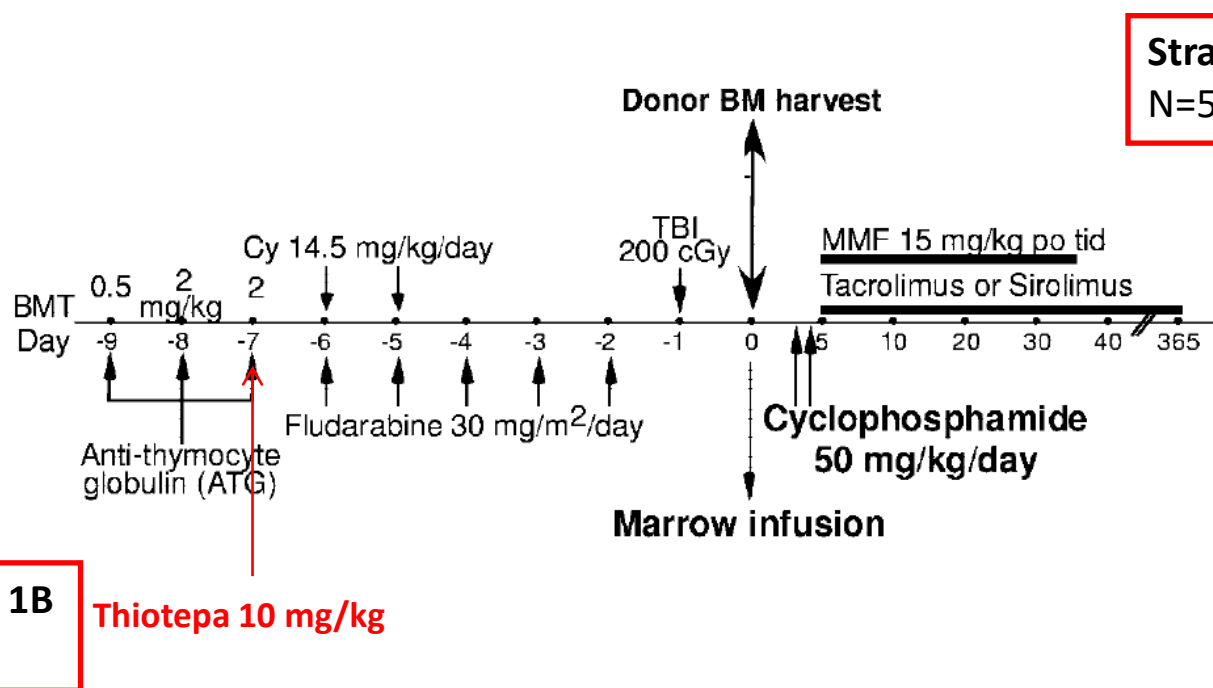


Strategy 1A

N=5

„post-Cy“ Haplo-SCT bei Sichelzellerkrankung

The London, Paris, Vanderbilt approach



„post-Cy“ Haplo-SCT bei Sichelzellerkrankung

The London, Paris, Vanderbilt approach

Strategy 2

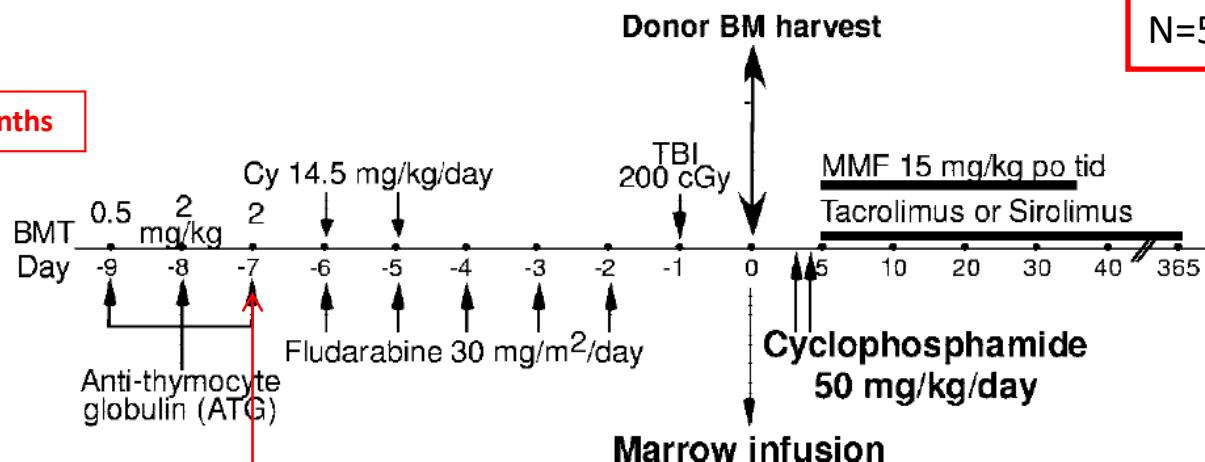
N=23

- Hypertransfusions
- Hydroxycarbamide 30 mg/kg
- Azathioprine 3 mg/kg

≥2 months

Strategy 1A

N=5



Strategy 1B

N=15

Thiotepa 10 mg/kg

„post-Cy“ Haplo-SCT bei Sichelzellerkrankung

	Strategy 1		Strategy 2
Variables	Group A No Thiotepa n = 5		
Median (range) Neutrophil recovery >0.5k (D)	32 (26-40)		
Median (range) Platelet recovery >20k (D)	30.8 (21-59)		
Graft failure	3		
Acute GVHD ≥ grade II	0		
cGVHD moderate	0		
cGVHD severe	0		
Deaths	0		
1 y Disease free survival	40%		
1 y Overall survival	100%		

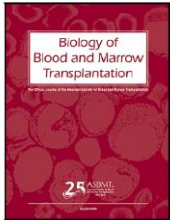
„post-Cy“ Haplo-SCT bei Sichelzellerkrankung

	Strategy 1		Strategy 2
Variables	Group A No Thiotepa n = 5	Group B Thiotepa alone n = 15	
Median (range) Neutrophil recovery >0.5k (D)	32 (26-40)	22 (19-27)	
Median (range) Platelet recovery >20k (D)	30.8 (21-59)	28 (27-NA)	
Graft failure	3	1	
Acute GVHD ≥ grade II	0	3 (20%)	
cGVHD moderate	0	1 (6.6%)	
cGVHD severe	0	0	
Deaths	0	0	
1 y Disease free survival	40%	93.3%	
1 y Overall survival	100%	100%	

„post-Cy“ Haplo-SCT bei Sichelzellerkrankung

	Strategy 1		Strategy 2
Variables	Group A No Thiotepa n = 5	Group B Thiotepa alone n = 15	Group C: Thiotepa with Preconditioning n = 24
Median (range) Neutrophil recovery >0.5k (D)	32 (26-40)	22 (19-27)	17 (15-29)
Median (range) Platelet recovery >20k (D)	30.8 (21-59)	28 (27-NA)	33 (12-64)
Graft failure	3	1	4 (3 due to MAS)
Acute GVHD ≥ grade II	0	3 (20%)	5 (19%)
cGVHD moderate	0	1 (6.6%)	2 (8.3%)
cGVHD severe	0	0	1 (3.8%)
Deaths	0	0	4
1 y Disease free survival	40%	93.3%	79.1%
1 y Overall survival	100%	100%	83.3%

„post-Cy“ Haplo-SCT bei Sichelzellerkrankung



N=15
12 – 26 Jahre

Haploidentical bone marrow transplant with post-transplant cyclophosphamide plus thiotepa improves donor engraftment in patients with sickle cell anemia: results of an international learning collaborative

Gesamtüberleben	15/15
SCD-freies Überleben	14/15
Akute GvHD	5/15 (grade III/IV n=2)
Chronische GvHD	1/15
Virus-Reakt. (EBV, CMV, ADV, HHV6)	9/15
Neurotoxizität	3/15 (PRES)

„In vitro-aufbereitete“ Haplo-SCT bei SCD

Bone Marrow Transplantation (2017) **52**, 938–940
© 2017 Macmillan Publishers Limited, part of Springer Nature. All rights reserved 0268-3369/17
www.nature.com/bmt

N=9
3 – 31 Jahre

LETTER TO THE EDITOR

Haploidentical stem cell transplantation with $CD3^{+}/CD19^{-}$ -depleted peripheral stem cells for patients with advanced stage sickle cell disease and no alternative donor: results of a pilot study

Konditionierung:

Treosulfan 3 x 14 g/m²

Fludarabin 4 x 40 mg/m²

Thiotepa 2 x 5 mg/kg

ATG-F 3 x 15 mg/kg

Post SCT: MMF + CSA !!!

„In vitro-aufbereitete“ Haplo-SCT bei SCD

Bone Marrow Transplantation (2017) **52**, 938–940
© 2017 Macmillan Publishers Limited, part of Springer Nature. All rights reserved 0268-3369/17
www.nature.com/bmt

N=9
3 – 31 Jahre

LETTER TO THE EDITOR

Haploidentical stem cell transplantation with CD3⁺-/CD19⁺-depleted peripheral stem cells for patients with advanced stage sickle cell disease and no alternative donor: results of a pilot study

Primäre Abstossung:	0/9	
Sekundäre Abstossung:	0/9	
OAS	8/9	1x CMV-Pneumonie
SCD-freies Überleben:	8/9	
Akute GvHD	5/9	(grade I-II)
Chronische GvHD	1/9	(Ruxo an Tag +789)
Virus-Reaktivierung (CMV)	3/9	(+ EBV, + ADV, + HHV6, ?)

Haploidentische Transplantation bei SCD: „Current european experience“

Alternative Donor Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Sickle Cell Disease in Europe (Capelli, ..., Corbacioglu, de la Fuente, Locatelli, Bader, Gluckmann)

- 40 Haplo-SCTs
- Alter: 3 – 32 (Median 14) Jahre
- ca. 50% Post-Cy
- ca. 50% T-Zell-depletiert

Gesamtüberleben (3 Jahre)	89%
SCD-freies Überleben (3 Jahre)	60% (7x graft failure)
Akute GvHD (II-IV)	25% (grade III/IV 8%)
Chronische GvHD	25% (extensive 13%)
Virus-Reaktivierungen	keine Daten ...

Alternative Donor Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Sickle Cell Disease in Europe (Capelli, ..., Corbacioglu, de la Fuente, Locatelli, Bader, Gluckmann)

„This preliminary analysis shows that, despite an acceptable overall survival, rejection and chronic GvHD are still of concern !
Therefore alternative donor transplants for SCD should be performed
in experienced centers within **prospective clinical trials**“

Haploidentische Stammzelltransplantation bei Sichelzellerkrankung

Tabelle 9: Übersicht über die Indikationen für eine HSZT bei Kindern und Erwachsenen mit SCD.

MSD	MUD (9- oder 10/10-Spender)	Haploidente HSZT
Standard of care	Symptomatische Patienten mit • zerebralem Infarkt • pathologischem TCD • wiederholten ATS • wiederholten stationär behandlungsbedürftigen VOC • silentem Infarkt mit kognitiven Störungen • noch nicht fixierter pulmonaler Hypertension • Osteonekrosen • beginnender Sichelzellnephropathie • Immunisierung gegen Erythrozyten • wiederholtem Priapismus	Nur in erfahrenen Zentren und im Rahmen von Studien

Haplo-Probleme:

- Virusreaktivierung
- GvHD
- Abstossung / MAS

alloSCT-Problem:

- PRES (bei CNI)

Geplante Haplo-SCT-Studie (S. Corbacioglu)

Trial design

Prospective, multicentre, two-armed stratified, non-inferiority phase 2 trial

Study patients

- Age 1 yr to 35yrs
- Diagnosis of homozygous hemoglobin S disease or heterozygous hemoglobin SC or S 0/+ thalassemia, or other clinically relevant sickle variant

Established inclusion criteria for **MSD ???**

Donor Availability
MSD

No

Yes

A

Haplo-SCT

Arm

MSD

B

ATG (Fresenius)
3 x 15 mg/kg

Thiotepa 2 x 5 mg/kg
Fludarabine 4 x 40 mg/m²
Treosulfan 3 x 14 g/m²

ATG (Fresenius)
3 x 10 mg/kg

Identical

α,β /CD19
depleted

Bone Marrow

Tacrolimus/MMF
> 6 months

chimerism
triggered

Tacrolimus/MMF
< 6 months

Allogene Stammzelltransplantation bei SCD: Offene Fragen ...

- Risiko für Langzeittoxizität der Konditionierungstherapie
- Reproduktionstoxizität
- Sekundärmalignome durch Konditionierungstherapie und Immunsuppression
- GvHD-bedingte Morbidität
- Limitierte Verfügbarkeit von SIB- und MUD-Spendern

Allogene Stammzelltransplantation bei SCD: Offene Fragen ...

- Risiko für Langzeittoxizität der Konditionierungstherapie
- Reproduktionstoxizität
- Sekundärmalignome durch Konditionierungstherapie und Immunsuppression
- GvHD-bedingte Morbidität
- Limitierte Verfügbarkeit von SIB- und MUD-Spendern

→ **Haplo-Approach adressiert eines der Probleme !**

Allogene Stammzelltransplantation bei SCD: Offene Fragen ...

- Risiko für Langzeittoxizität der Konditionierungstherapie
- Reproduktionstoxizität
- Sekundärmalignome durch Konditionierungstherapie
und Immunsuppression
- GvHD-bedingte Morbidität
- Limitierte Verfügbarkeit von SIB- und MUD-Spendern

→ **Gentherapie adressiert multiple Probleme !
Aber auf „Kosten“ anderer Risiken ...**

Antikörper-basierte Stammzell-Elimination: Eine neue „magic bullet“ ?



Anti-CD117 antibody depletes normal and myelodysplastic syndrome human hematopoietic stem cells in xenografted mice

Wendy W. Pang,^{*1,2,3,4} Agnieszka Czechowicz,^{*3,4,5,6,7,10} Aaron C. Logan,⁸ Rashmi Bhardwaj,⁶

Jessica Poyser,^{2,3,4} Christopher Y. Park,⁹ Irving L. Weissman,^{3,4,10,11} Judith A. Shizuru^{2,3,4,7}

Blood First Edition Paper, prepublished online February 11, 2019; DOI 10.1182/blood-2018-06-858159

→ **Allo-SCT / Gentherapie ohne Zytostatika ???**

Klinik für Kinder-Onkologie, -Hämatologie & Klin. Immunologie

Prof. A. Borkhardt

Klinisches Team

F. Schuster

F. Babor

S. Ghosh

O. Kyrilopolou

S. Schiefer

K. Drescher

M. Schmitz

**Pflegeteams der Stationen K4 & KMT
und der KMT- und K4-Ambulanz**

Psychosozialer Dienst

Stammzellteam

D. Klostermann

S. Stuhlsatz

V. Jürgens

G. Göbel

H. Seeliger

E. Oellers

B. Ackermann

Ö. Degistirici

Kooperationspartner am UKD ...

- Klinik für Hämatologie, Onkologie und Klinische Immunologie (gemeinsame KMT-Station)
- Institut für Transplantationsdiagnostik und Zelltherapeutika (ITZ)
- Institut für Hämostaseologie, Hämatotherapie und Transfusionsmedizin (IHTM)
- Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene
- Institut für Virologie
- Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie

„Externe“ Kooperationspartner ...

- Kinderklinik Amsterdamer Straße, Köln
- Westfälisches Kinderzentrum Dortmund
- Unikinderklinik Köln
- Kinderklinik St. Augustin
- Kinderklinik Wuppertal
- Unikinderklinik Bonn

Wirkprinzip der allogenen Stammzelltransplantation bei SCD

„So viel wie nötig, aber so wenig wie möglich“



Umfrage 2017 (**Andrea Jarisch, FfaM**):

53 Patienten aus
Düsseldorf, Frankfurt, Hamburg,
Heidelberg, München, Ulm, Wien

Vielen Dank an:

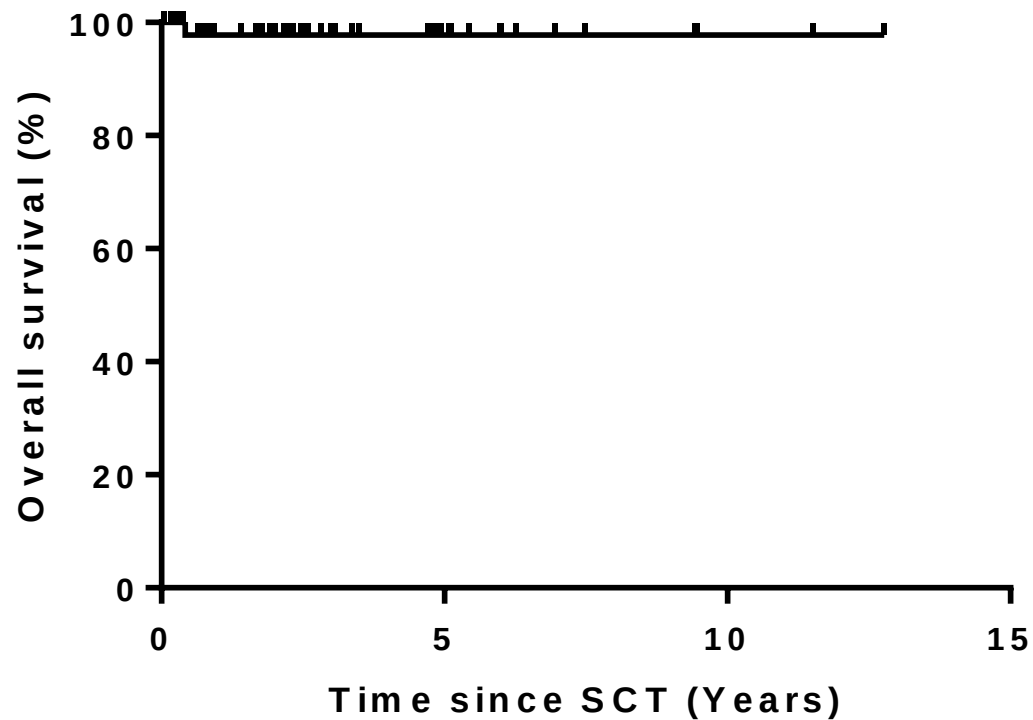
Michael Albert, Susanne Matthes, Roland Meisel,
Ingo Müller, Joachim Kunz, Ansgar Schulz.
Karl Walter Sykora und Kirsten Mischke (PRST)



Umfrage 2017: 53 Patienten

	N	%		N	%
			Age, years median (range) y	11.2 (1.8–24.8)	
Donor			Conditioning		
SIB	37	70	Flu/Mel/Thio *	19	36
MUD / MMUD	10	19	Flu/Treo/Thio	17	32
MMFD (Haplo)	6	11	Flu/Bu/Thio	10	19
			Flu/Treo/Thio/pCyc	6	11
			Flu/Treo/Rituximab	1	2

*3 Patienten TLI 2Gy



→ **Exzellentes Gesamtergebnis !**
1x TRM nach Haplo-SCT !



und der KMI- und K4-Ambulanz
Psychosozialer Dienst

Stammzellteam

D. Klostermann
S. Stuhlsatz
V. Jürgens
G. Göbel
H. Seeliger
E. Oellers
B. Ackermann
Ö. Degistirici

Partner am UKD ...

Hämatologie, Onkologie und Klinische
Onkologie (gemeinsame KMT-Station)

für Transplantationsdiagnostik und
Immuntherapeutika (ITZ)

für Hämostaseologie,
Immuntherapie und Transfusionsmedizin

für Medizinische Mikrobiologie und
Infektionshygiene



Allogene SZT bei Thalassämie in DUS

beta-Thalassämie-Patienten	
Patientenzahl [n]	13
Geschlecht [n] Männlich Weiblich	6 7
Alter [Jahre] Minimum Maximum Median	1 J / 11 Mo 28 J / 1 Mo 5 J / 6 Mo
Gewicht [kg] Minimum Maximum Median	8,9 72,2 19,9
Diagnose [n] <u>major</u> <u>intermedia</u>	12 1
Spender [n] MUD MSD MFD	8 3 2
SZ-Quelle [n] KM PBSZ CB	8 4 1
<u>Chelatbildner</u> Therapie [n] ja nein	12 1
Zytostatische Vorbehandlung [n] ja nein	6 7
Lebereisen Konzentration [n] keine Messung <8 mg/g >8 mg/g	2 7 4

Allogene SZT bei Thalassämie in DUS

2/13: CD34-selektionierter PBSC-Boost

- Tripenie mit Transfusionsbedarf
- Neutropenie und Thrombozytopenie

Engraftment: 13/13 Patienten

Leukozytär: Tag +23

Granulozytär: Tag +24

Chimärismus KM Tag +30:

9/13: 0% autolog

4/13: 1 - 5% autolog

Chimärismus PB Tag +300-360

12/13 vollständig Spender

1/13 Split-Chimärismus: 60-80% autologer Anteil in Myelopoese,
100% Spender in Erythropoese

Thalassämie-freies Überleben: 100%

Allogene SZT bei Thalassämie in DUS

GvHD Prophylaxe: CSA bis Tag +270, Reduktion um 10% pro Woche

GvHD:

10/13: Grad 0

1/13: Grad II – Prednisolon-Therapie erforderlich

2/13: **Grad III**

→ (Haut 0, Leber 0, Darm 3) - Prednisolon, ECP

→ (Haut 2, Leber 2, Darm 1) - Prednisolon, FK, ECP, Rebound GvHD

Immunrekonstitution:

12/13 Infektionsprophylaxen und andere prophylaktische Maßnahmen
ca.11 Monate nach Tx abgesetzt

Follow-up:

12/13: 2 bis 7 Jahre nach SZT (Median 4,5J)

1/13: 1-2 Jahre nach SZT

Gesamtüberleben: 100%

Allogene Stammzelltransplantation mit RIC-basierter Konditionierung bei **SCD**

- **Die Düsseldorfer Erfahrung:**
 - 3 Patienten
 - Alter: 7 - 14 (median 12) Jahre
 - Multiple (vaskuläre) Vorkomplikationen:
Hirninfarkte mit Entdeckung, Thoraxsyndrome, Milzinfarkte, multiple BG-Alloimmunisierung, Typ 1-Diabetes, ...
 - Vortherapie mit Litalir und Austauschtransfusionen
 - Gewinnung eines autologen KM back ups (CAVE: G-CSF)
 - Fertilitätserhaltende Maßnahmen

Allogene Stammzelltransplantation mit RIC-basierter Konditionierung bei **SCD**

- **Die Düsseldorfer Erfahrung:**
 - Konditionierung gemäß deutschem Konsensus mit Fludarabin/Melphalan/Thiotepa plus ATG
 - Beobachtungszeit 3,1 (1,1 – 3,9) Jahre
 - 3 SIB-Spender
 - 3 kompletter Spender-Chimärismus
 - 3 SCD-free, transfusion-free survival
 - 2 akute GvHD Grad 2-3
 - keine chronische GvHD

Gentherapie bei Hämoglobinopathien: Eine realistische Zukunftsperspektive ?

- Entnahme **AUTOLOGER** hämatopoetischer Stammzellen: KM oder PBSZ
- Viraler Transfer eines „gesunden“ Hämoglobin-Gens in die hämatopoetischen Stammzellen
- Myeloablative Konditionierung des Patienten: Busulfan mit AUC 90 mg*h/L
- Re-Infusion der genetische veränderten **AUTOLOGEN** Stammzellen

→ **Heilung ohne GvHD-Risiko und GvHD-Prophylaxe ?**

Gentherapie bei Hämoglobinopathien: Eine realistische Zukunftsperspektive ?

N ENGL J MED 376;9 NEJM.ORG MARCH 2, 2017

BRIEF REPORT

Gene Therapy in a Patient with Sickle Cell Disease

Jean-Antoine Ribeil, M.D., Ph.D., Salima Hacein-Bey-Abina, Pharm.D., Ph.D.,
Emmanuel Payen, Ph.D., Alessandra Magnani, M.D., Ph.D.,
Michaela Semeraro, M.D., Ph.D., Elisa Magrin, Ph.D., Laure Caccavelli, Ph.D.,
Benedicte Neven, M.D., Ph.D., Philippe Bourget, Pharm.D., Ph.D.,
Wassim El Nemer, Ph.D., Pablo Bartolucci, M.D., Ph.D., Leslie Weber, M.Sc.,
Hervé Puy, M.D., Ph.D., Jean-François Meritet, Ph.D., David Grevent, M.D.,
Yves Beuzard, M.D., Stany Chrétien, Ph.D., Thibaud Lefebvre, M.D.,
Robert W. Ross, M.D., Olivier Negre, Ph.D., Gabor Veres, Ph.D.,
Laura Sandler, M.P.H., Sandeep Soni, M.D., Mariane de Montalembert, M.D., Ph.D.,
Stéphane Blanche, M.D., Philippe Leboulch, M.D., and Marina Cavazzana, M.D., Ph.D.

- **Keine weitere Sichelzellkrise seit der Gentherapie**

Gentherapie bei Hämoglobinopathien: Eine realistische Zukunftsperspektive ?

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

APRIL 19, 2018

VOL. 378 NO. 16

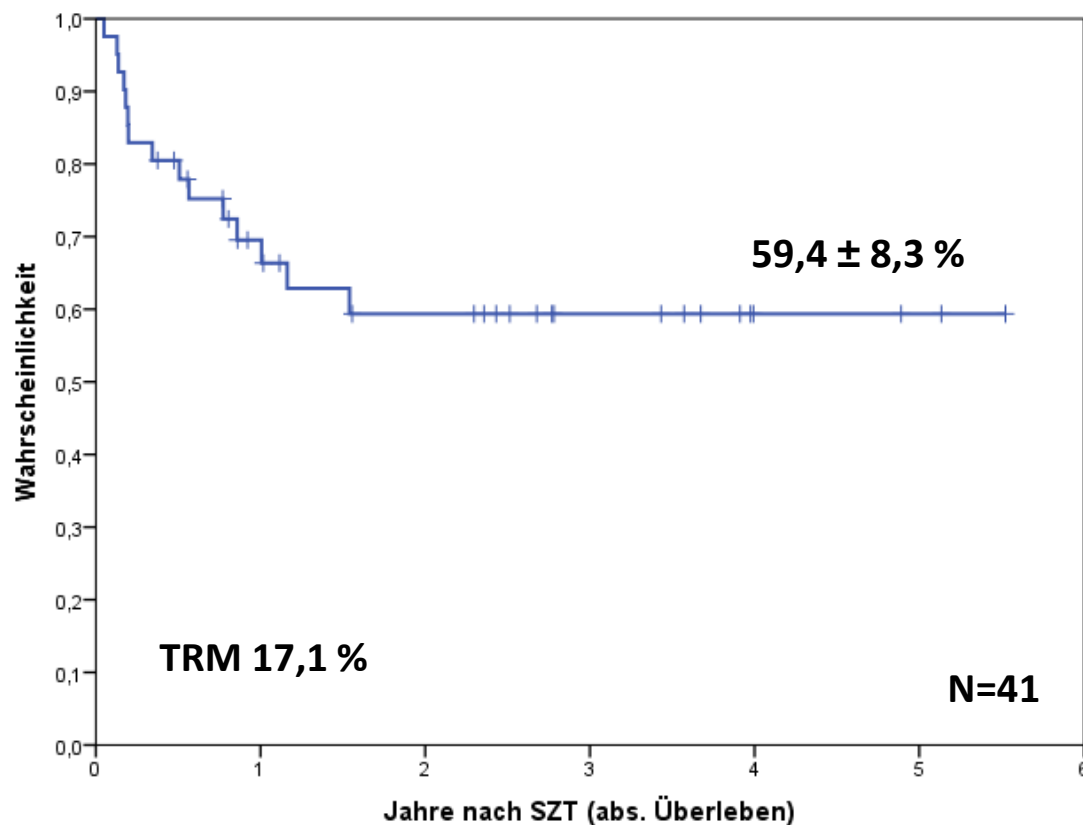
Gene Therapy in Patients with Transfusion-Dependent β -Thalassemia

A.A. Thompson, M.C. Walters, J. Kwiatkowski, J.E.J. Rasko, J.-A. Ribeil, S. Hongeng, E. Magrin, G.J. Schiller, E. Payen, M. Semeraro, D. Moshous, F. Lefrere, H. Puy, P. Bourget, A. Magnani, L. Caccavelli, J.-S. Diana, F. Suarez, F. Monpoux, V. Brousse, C. Poirot, C. Brouzes, J.-F. Meritet, C. Pondarré, Y. Beuzard, S. Chrétien, T. Lefebvre, D.T. Teachey, U. Anurathapan, P.J. Ho, C. von Kalle, M. Kletzel, E. Vichinsky, S. Soni, G. Veres, O. Negre, R.W. Ross, D. Davidson, A. Petrusich, L. Sandler, M. Asmal, O. Hermine, M. De Montalembert, S. Hacein-Bey-Abina, S. Blanche, P. Leboulch, and M. Cavazzana

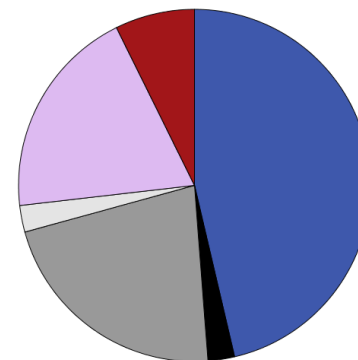
- **15/22 Patienten ohne Transfusionsbedarf**
- **7/22 Patienten mit $\geq$ 75% weniger EK-Bedarf**

Haploidentischen Stammzelltransplantation bei Kindern und Jugendlichen in DUS 2010-2015

Überleben



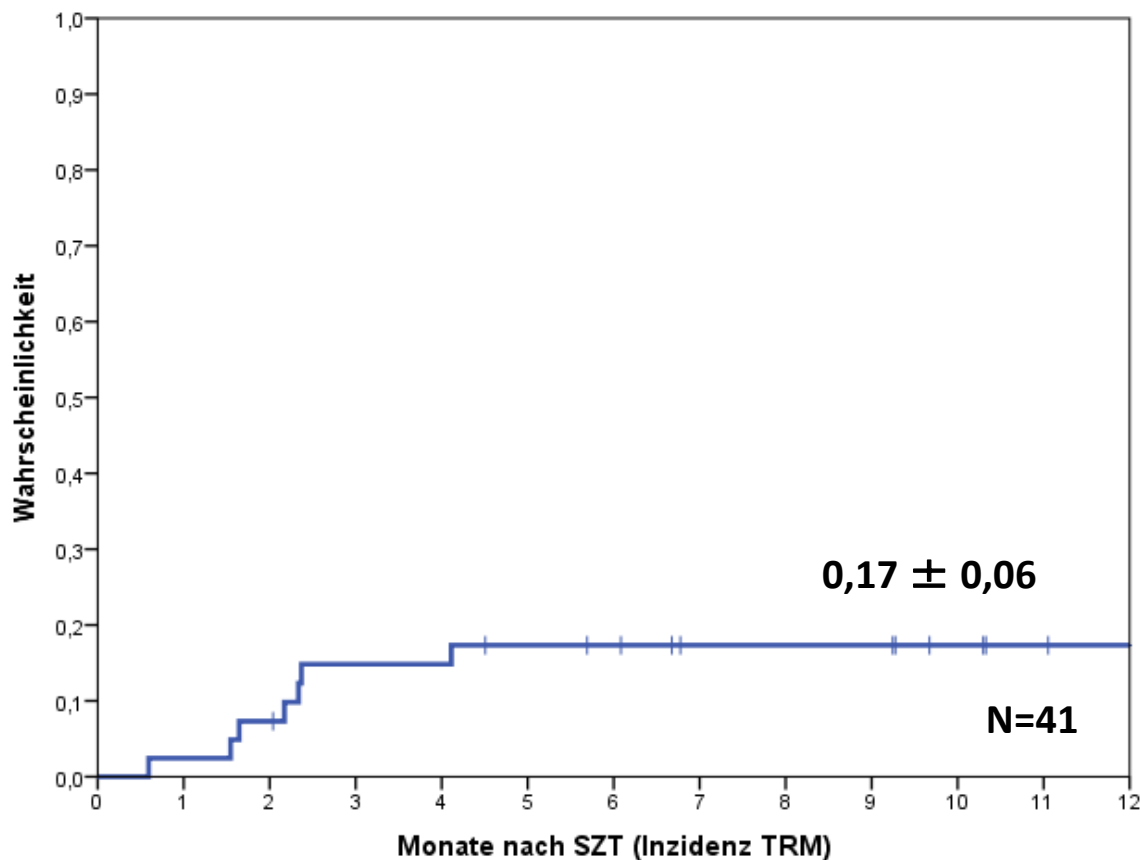
- Akute Leukämien (N=19)
- Lymphome (N=1)
- Neuroblastome (N=9)
- Weichteilsarkome (N=1)
- Immundefekte (N=8)
- Sonstige Erkrankungen (N=3)



Überlebensmonate der Überlebenden (N=26):
Range: 4,51 – 66,28 Mon.
Median: 29,7 Mon.

Haploidentischen Stammzelltransplantation bei Kindern und Jugendlichen in DUS 2010-2015

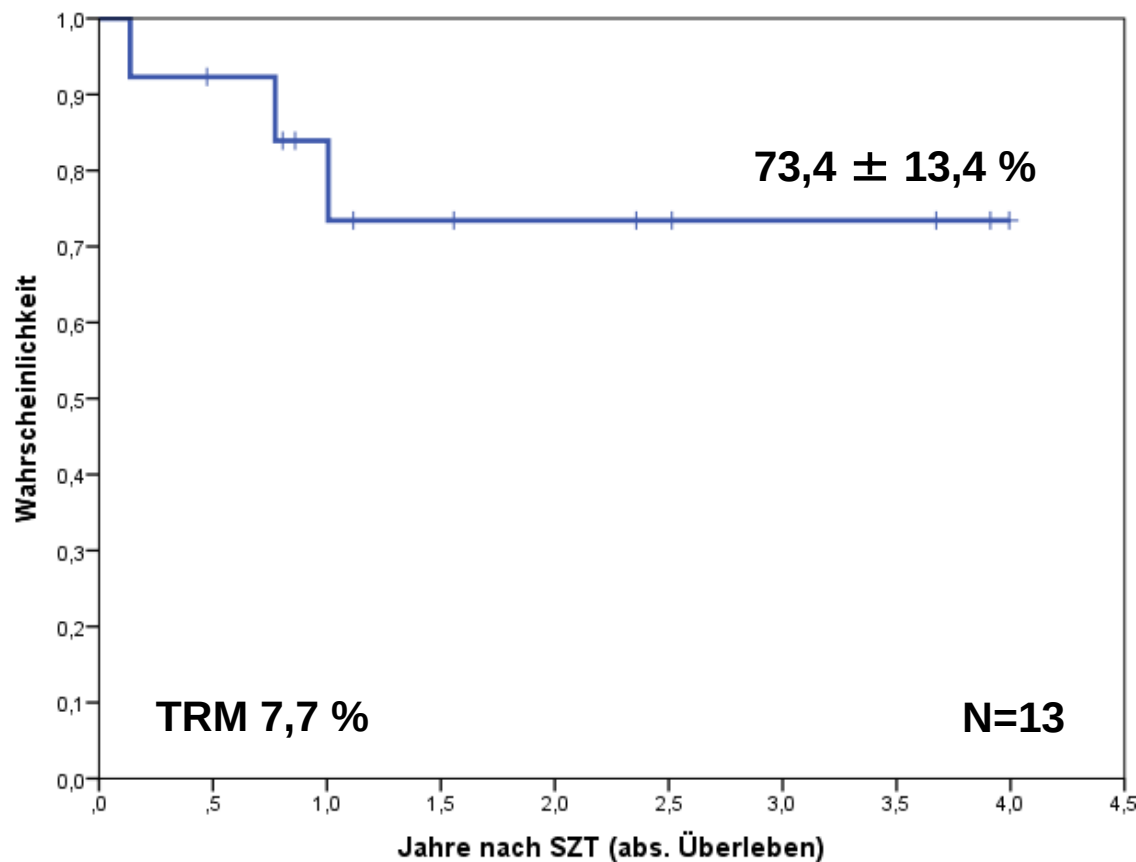
Kumulative Inzidenz der TRM



- Breite anti-infektiöse Prophylaxe
- Umfangreiche Infektionsüberwachung
- Ggf. Gabe Virus-spez. T-Zellen

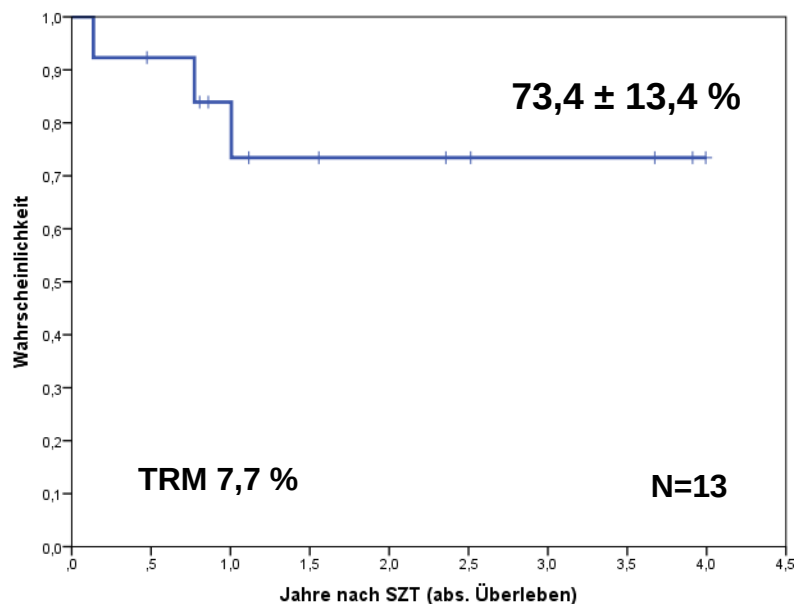
Haploidentischen Stammzelltransplantation bei Kindern und Jugendlichen mit akuter Leukämie

Überleben bei Leukämie in Remission

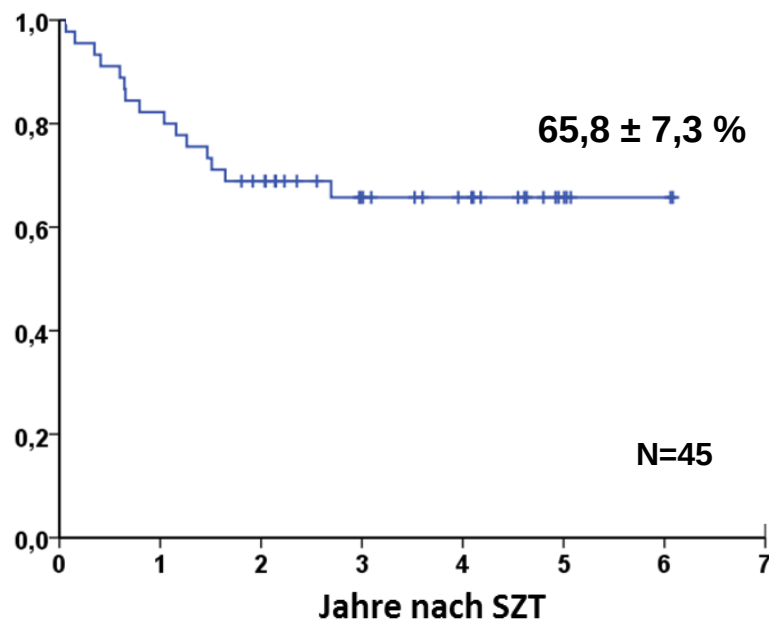


Ergebnisse der Stammzelltransplantation bei Kindern in DUS: Haplo vs. „konventionell“

Überleben nach **Haplo-SZT** bei akuter Leukämie

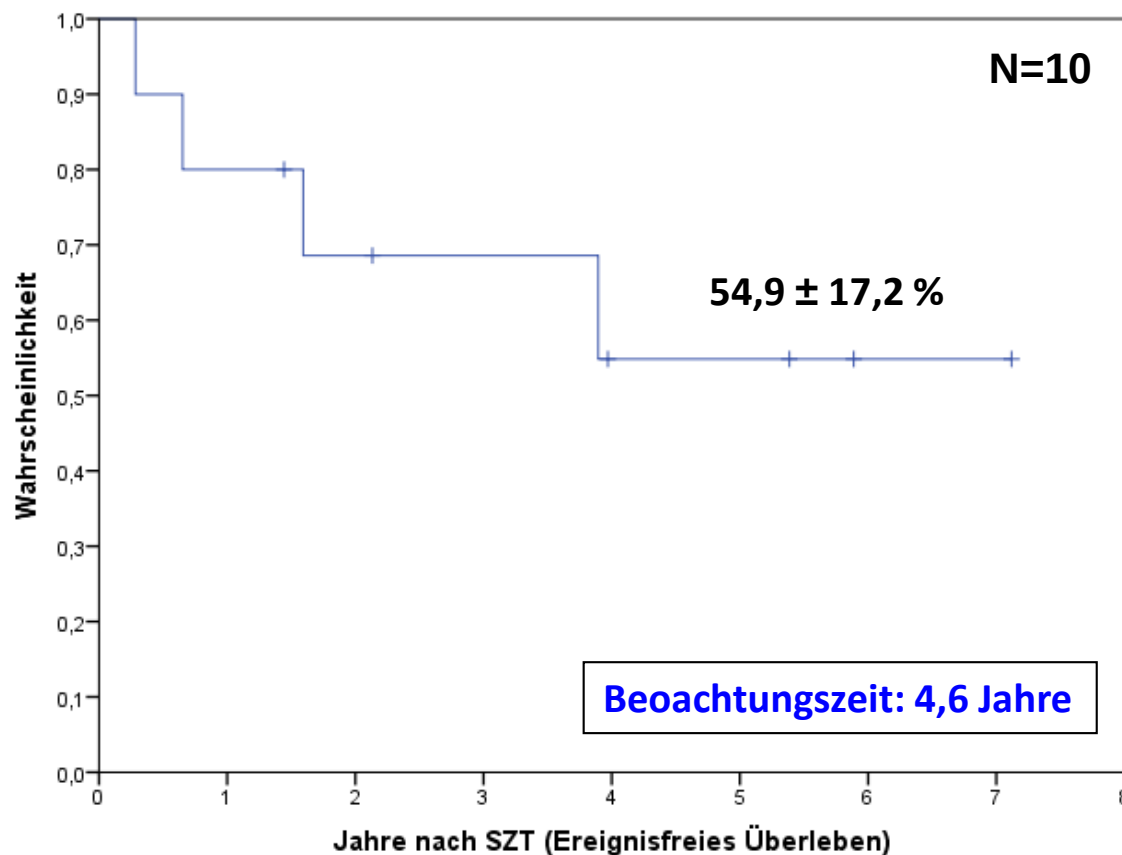


Überleben nach „**konventioneller**“ SZT bei akuter Leukämie



Haploidentischen Stammzelltransplantation bei Neuroblastomrezidiven nach autoSZT in DUS

Rezidivfreies Überleben



Haploidentische Stammzelltransplantation bei komplexen Immundefekten in DUS

17 Jahre, komplexer kombinierter Immundefekt

- Familienanamnese mit früher Tumorerkrankung bei Mutter
- Z.n. rez. Pneumonien mit Bronchiektasen, VZV-Enzephalitis, EBV-LPD, ulzerierende, therapierefraktäre HSV-Infektion