

Grundlagen Stammzelltransplantation Konditionierung, GvHD, VOD und Infektionen



Andrea Jarisch
Frankfurt/M.



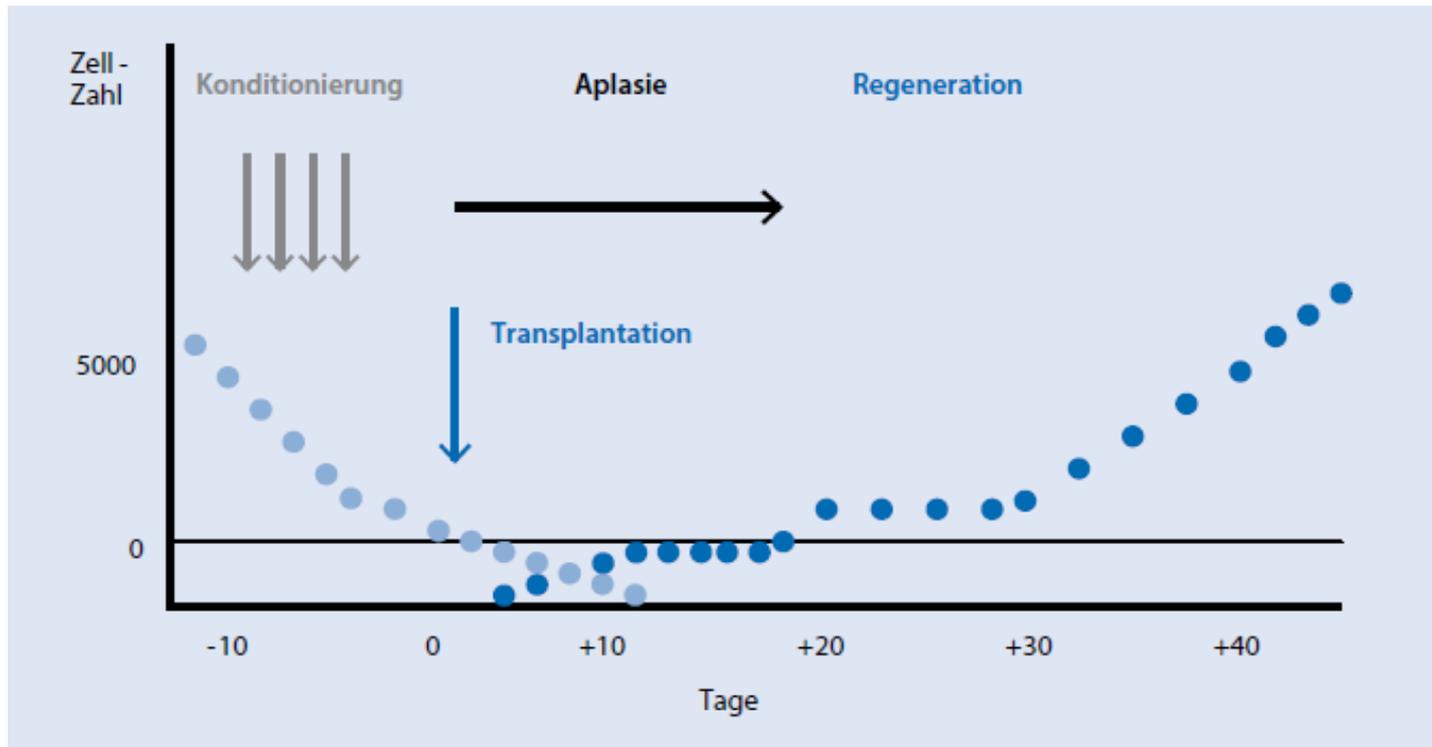
Ein ambitionierte Programm.....

Grundlagen Stammzelltransplantation Konditionierung, GvHD, ~~V~~ und Infektionen

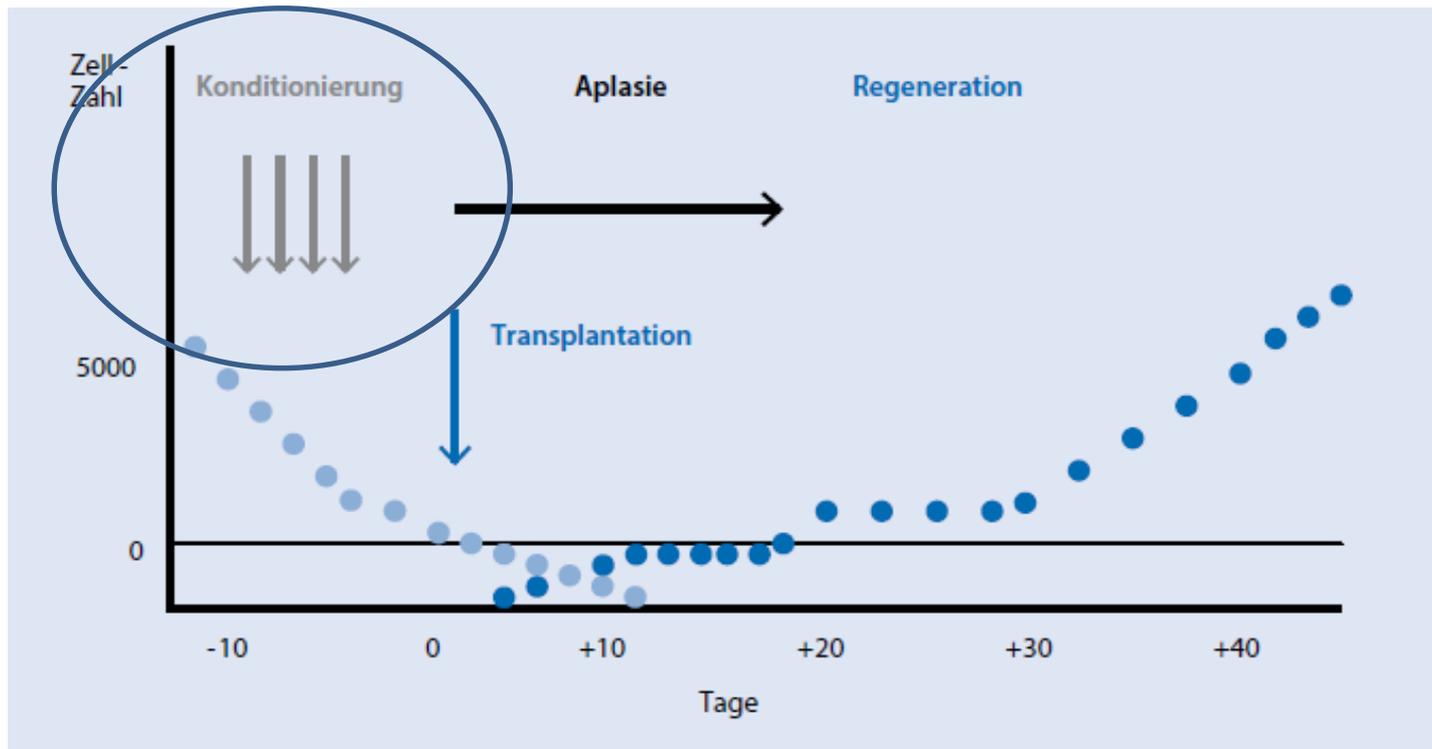


Andrea Jarisch
Frankfurt/M.

Was passiert wann?



Was passiert wann?

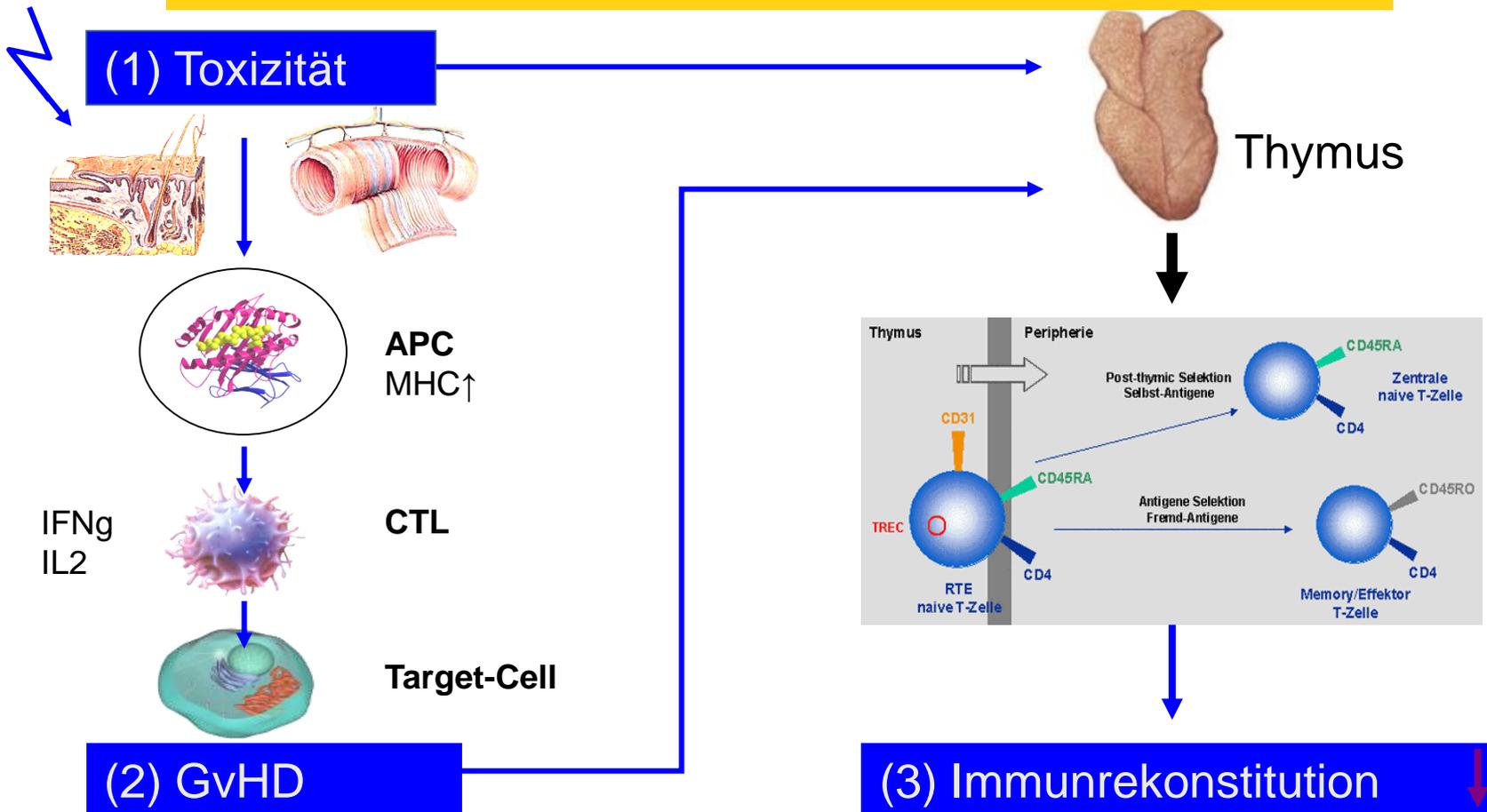


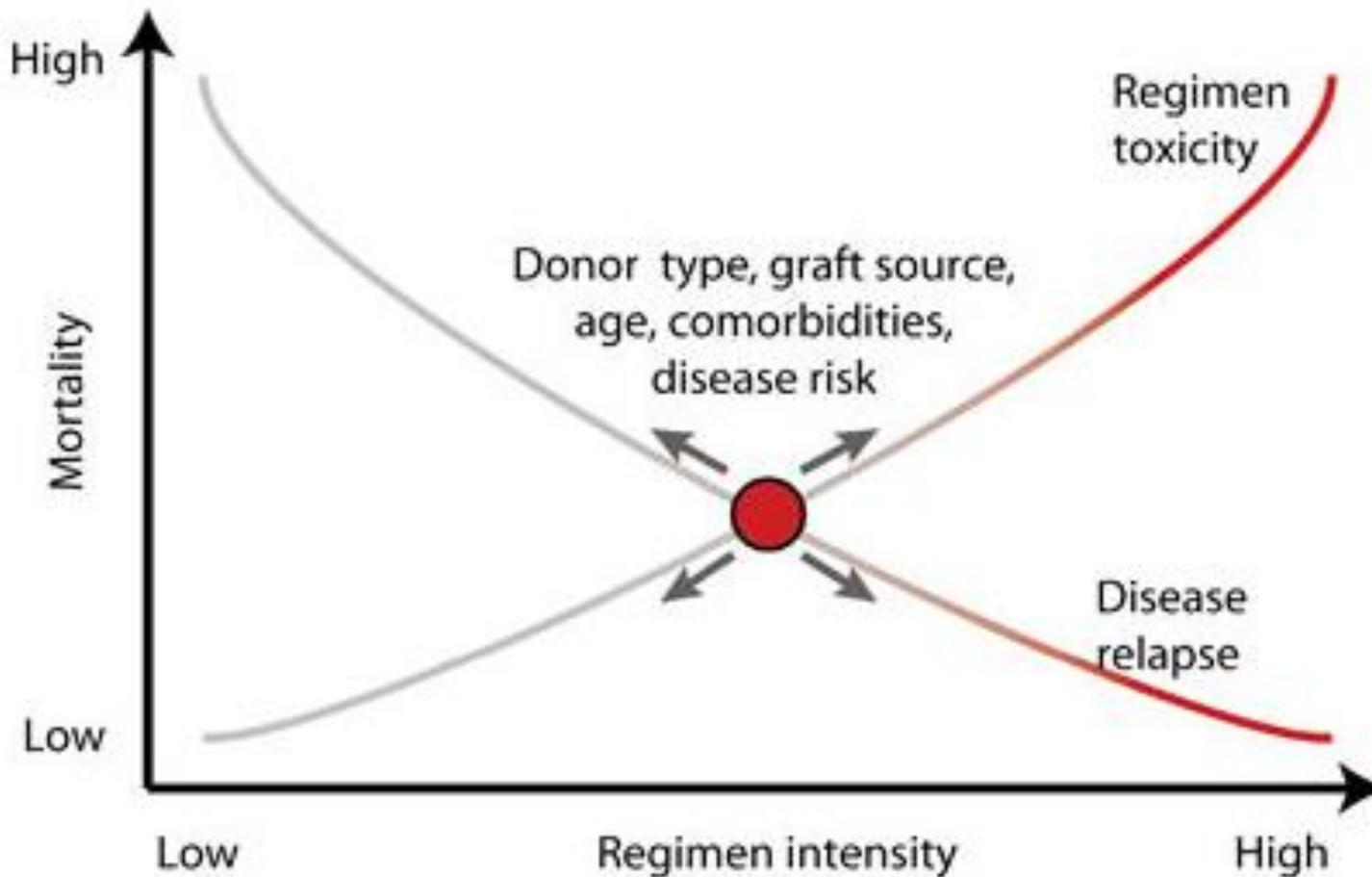
Konditionierung

- Zentraler Bestandteil der Stammzelltransplantation
- Dilemma:
Therapie der Krankheit –
„Platz schaffen“ für das neue Immunsystem –
Immunsuppression –
mit möglichst wenig Toxizität

Konditionierung

Einfluss auf Toxizität, GVHD und Immunrekonstitution!





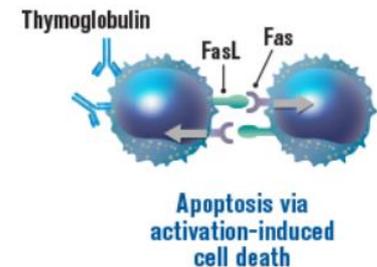
REVIEW

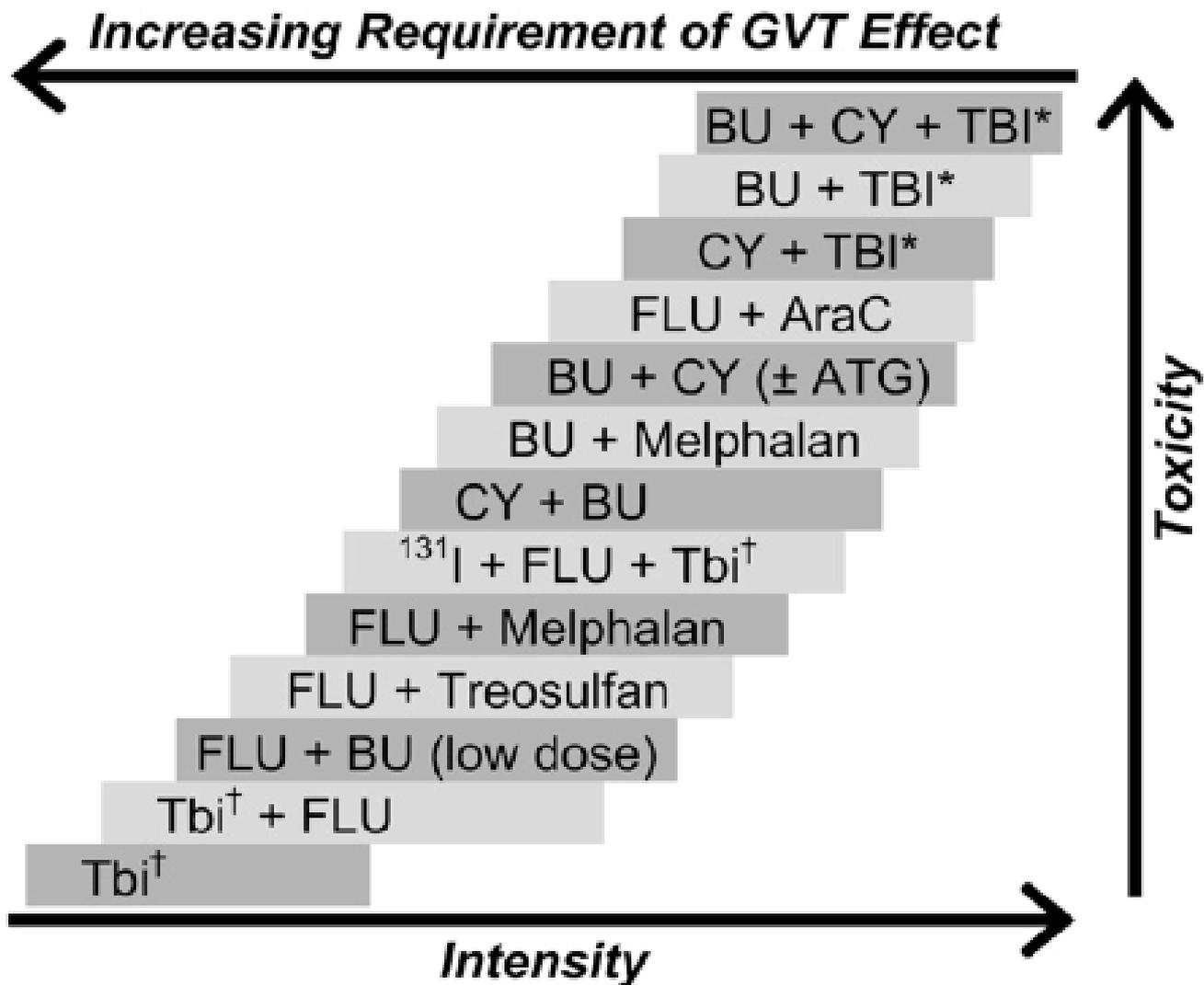
Reduced-intensity conditioned allogeneic SCT in adults
with AML

Bone Marrow Transplantation (2015) **50**, 759–769

Was beinhaltet Konditionierung?

- Chemotherapie zur Myeloablation („Platz schaffen“): Busulfan, Melphalan, Cyclophosphamid, Etoposid...
- Ganzkörperbestrahlung: TBI
- Sero-/Antikörpertherapie zur Abstoßungsprophylaxe: ATG, Campath
- Immunsuppression zur GvHD-Prophylaxe: MTX, CSA, MMF,





Conditioning regimens for hematopoietic cell transplantation: one size does not fit all

Boglarka Gyurkocza and Brenda M. Sandmaier

Blood 2014 124:344-353; doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2014-02-514778>

RIC versus myeloablativ

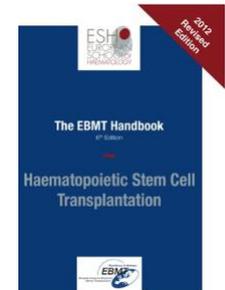
- intensitätsreduzierte Konditionierung (RIC) oder "toxizitätsreduzierte" Konditionierung oder non-myeloablative
- Vortherapie mit hoher Toxizität
- Vor- / Begleit- / Grunderkrankung
- Alter der Patienten (Erwachsenensetting)
- maligne vs nichtmaligne
- GVL-Effekt

RIC versus myeloablativ

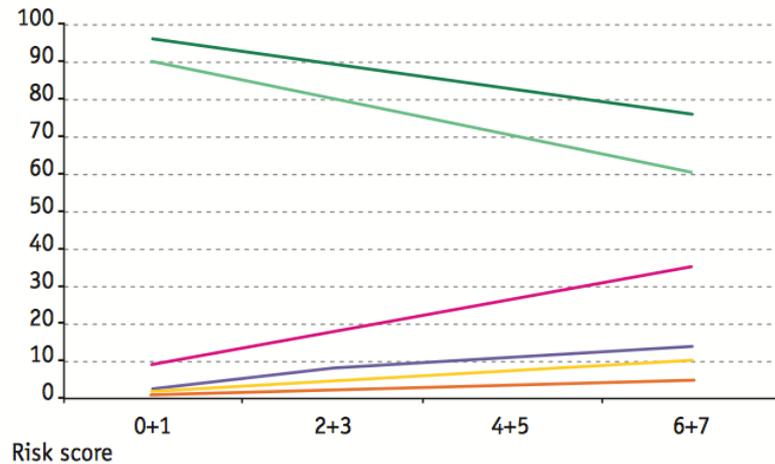
- Reduktion Toxizität/TRM
- Therapie der Krankheit basiert nicht auf Eradikation der Tumorzellen, sondern auf immunologische Prinzipien
- GVL-Effekt basiert auf 3 Prinzipien:
Konditionierung
graft composition
Gabe von DLI im Falle eines gemischten Chimärismus
- Meist Fludarabin basiert.



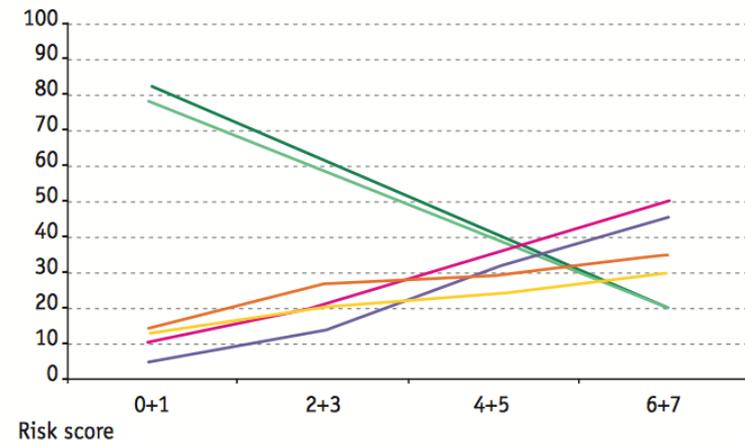
RIC vs myeloablativ



A At day +100 after HSCT



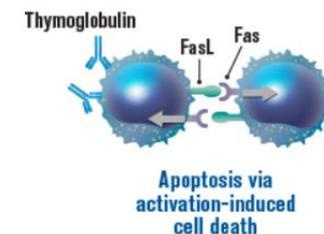
B At 3 years after HSCT



— SURV MAC — TRM MAC — REL MAC — SURV RIC — TRM RIC — REL RIC

ATG

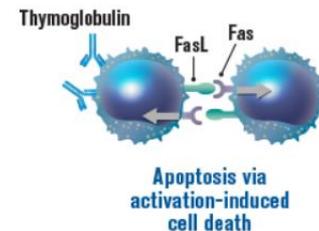
- Anti-T-Zell Globuline sind polyklonale AK (Kaninchen, Pferd)
- *in vivo* T-Zell Depletion (aber auch B-, NK-, Macrophagen und dendritische Zellen)
- ATG ist Bestandteil als Konditionierung-Agent
- Wichtig bei hohem Risiko für graft failure (cord blood SCT, Alloimmunisation des Patienten durch viele Transfusionen, RIC...)



Serotherapie: ATG/Campath

Nebenwirkungen:

- Anaphylaxie
- cytokine release syndrome
- CMV and EBV Reaktivierungen
- lymphoproliferative disorders
- „Relaps“
- “ideal” dose für ATG (highest efficacy and lowest toxicity) ist noch nicht definiert (3x10-20 mg/kg)
- Campath längere HWZ, aktuell keine Zulassung, (Campath access programme)



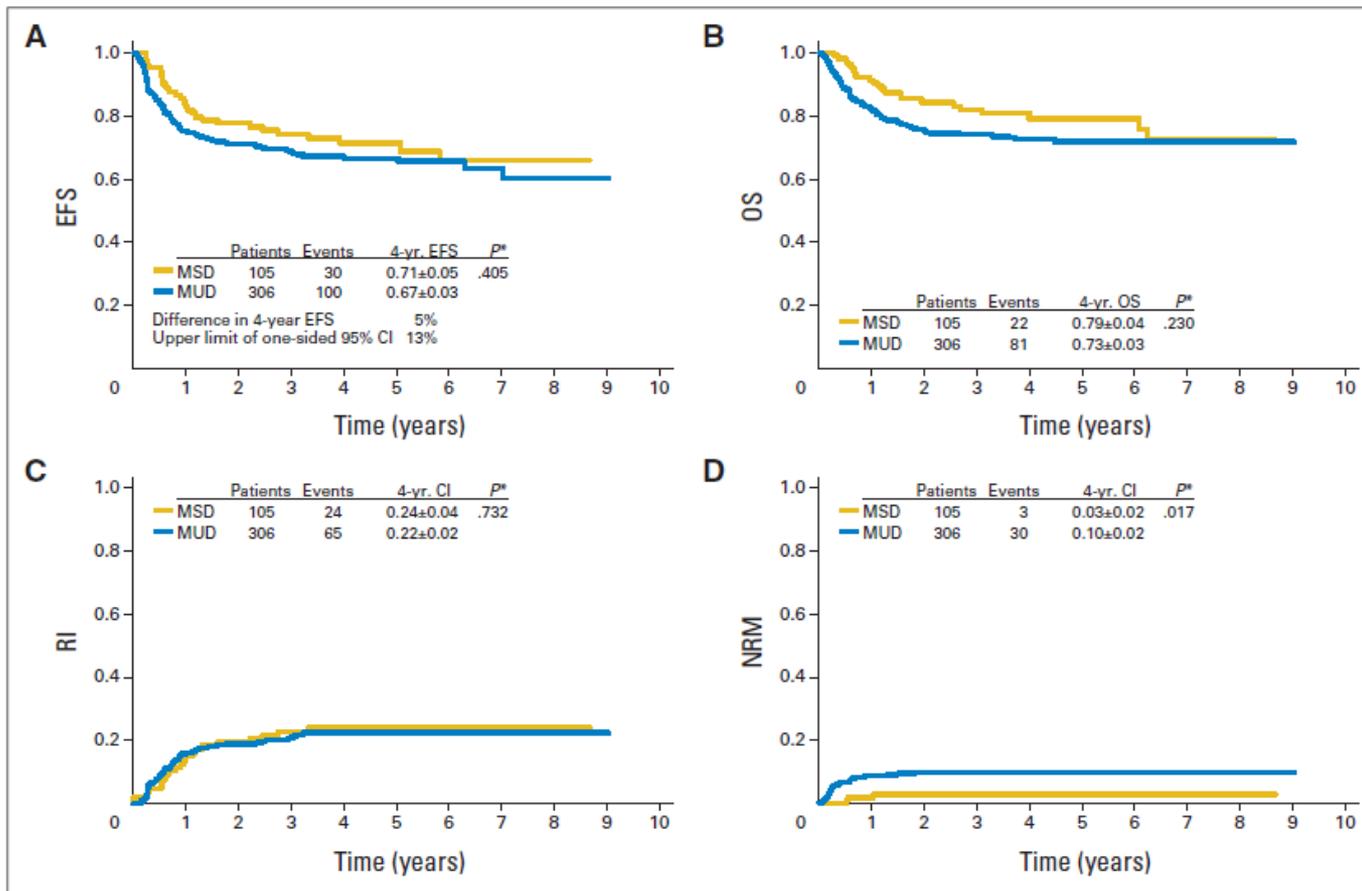


Fig 3. Four-year (A) event-free survival (EFS), (B) overall survival (OS), (C) relapse incidence (RI), and (D) nonrelapse mortality (NRM). MSD, HLA-matched sibling donor; MUD, HLA-matched unrelated donor. (*) Based on pseudovalues at 4 years.

EFS/OS/
Relaps:
kein
Unterschied
MSD vs MUD

MSD:
schnelleres
Engraftment
weniger
Infektionen

Stem-Cell Transplantation in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia: A Prospective International Multicenter Trial Comparing Sibling Donors With Matched Unrelated Donors—The ALL-SCT-BFM-2003 Trial

Christina Peters, Martin Schrappe, Arend von Stackelberg, André Schrauder, Peter Bader, Wolfram Ebell, Peter Lang, Karl-Walter Sykora, Johanna Schrum, Bernhard Kremens, Karoline Ehlert, Michael H. Albert, Roland Meisel, Susanne Matties-Martin, Tiejun Gungor, Wolfgang Holzer, Brigitte Strahm, Bernd Grün, Ansgar Schulz, Wilhelm Woessmann, Ulrike Poetschger, Martin Zimmermann, and Thomas Klingebiel

Welche Konditionierung nehme ich jetzt?

- Empfehlungen nach Studienprotokollen:
 - ALL: SCTped 2012 FORUM
 - AML: AML-SZT 2007
 - Autolog: z.B. Neuroblastom, NB97
 - EWOG-SAA
- Empfehlungen nach Konsensus-Konferenzen:
 - EWOG-MDS
 - Sichelzellerkrankung
- Empfehlung nach Guidelines (z.B. EBMT)
- Konsens/Erfahrung

Konditionierung nach Grunderkrankung: ALL

- Myeloablativ: historisch TBI/Etoposid/+-ATG
- FORUM Studie:
Randomisierung: TBI + Etoposid /+-ATG vs
Chemokonditionierung
- Nebenstudien: z.B. ATG-Spiegelmessungen

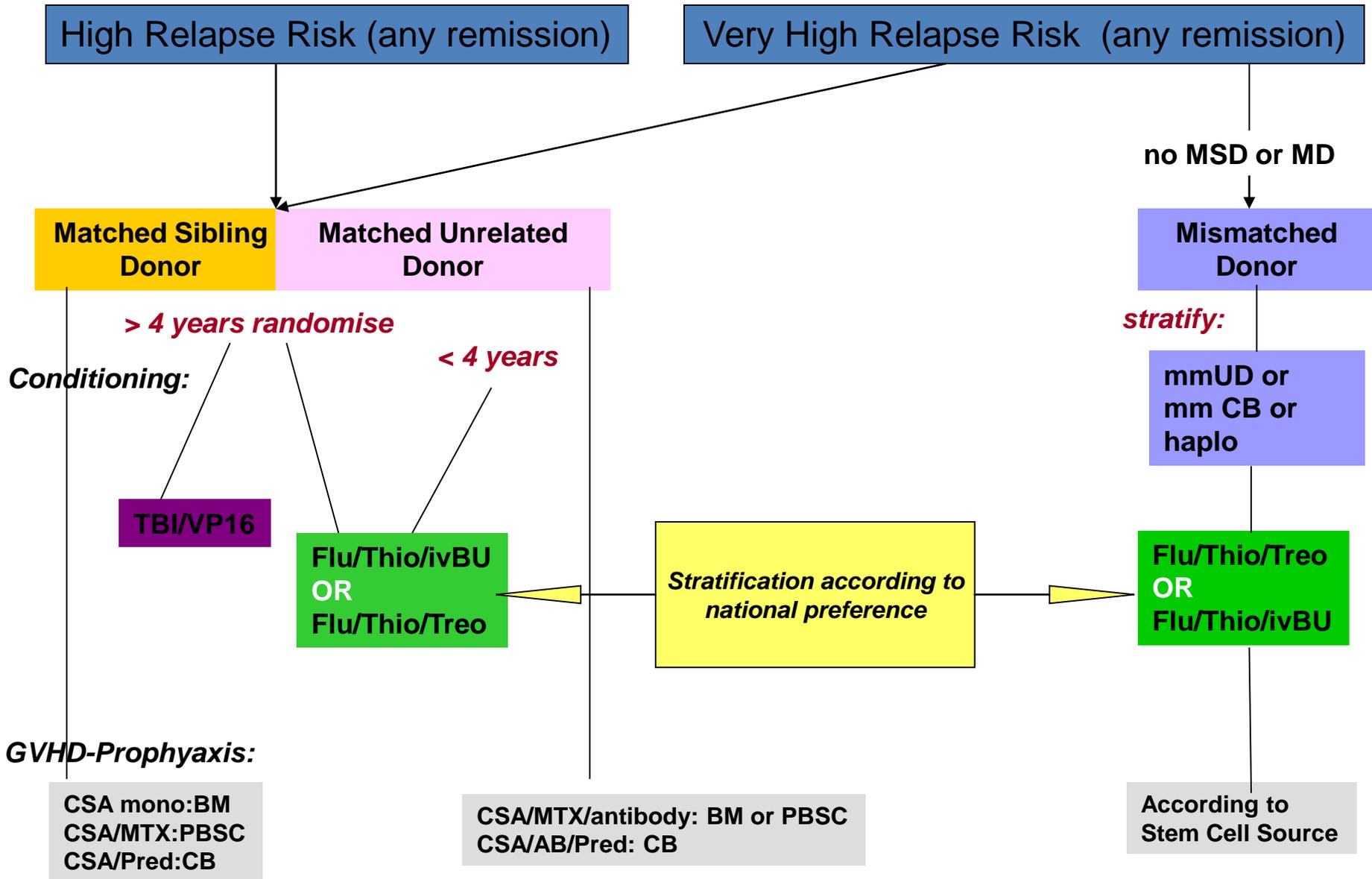
Allogeneic Stem Cell Transplantation for Children and Adolescents
with Acute Lymphoblastic Leukaemia:
ALL SCTped FORUM
(For Omitting Radiation Under Majority age)

Chair: Christina Peters, Vienna, Austria
Co-Chairs: Franco Locatelli, Rome, Italy
Peter Bader, Frankfurt, Germany

23 countries; Germany: 26 center



Study Design ALL SCTped Forum



Konditionierung nach Grunderkrankung

roXtra



Ansicht ?

↑ EWOG-MDS-SAA-JMML

Inhalt

Name

-  401-EWOG-SAA-Cyc(200)
-  402-EWOG-SAA-MUD-Cyc(3000)-Flu(120)-ATG(3x15)
-  403-EWOG-RCC-MSD-Flu(160)-TT(15)
-  404-EWOG-RCC-MUD-Flu(160)-TT(15)-ATG(3x15)
-  405-EWOG-RCC-MSD-Flu(160)-Treo(42)-TT(8)
-  406-EWOG-RCC-MUD-Flu(160)-Treo(42)-TT(8)-ATG(3x15)
-  407-EWOG-MDS-MSD-Bu(16)-Cyc(120)-Mel(149)
-  408-EWOG-MDS-MUD-Bu(16)-Cyc(120)-Mel(149)-ATG(3x10)
-  409-EWOG-MDS-MSD-Flu(160)-Treo(42)-TT(8)
-  410-EWOG-MDS-MUD-Flu(160)-Treo(42)-TT(8)-ATG(3x10)
-  411-EWOG-JMML-MSD-Bu(16)-Cyc(120)-Mel(149)
-  412-EWOG-JMML-MUD-Bu(16)-Cyc(120)-Mel(149)-ATG(3x10)



EWOG-MDS

Konditionierung nach Grunderkrankung

- SCID (CD3 -):
- ggfls keine Konditionierung
NW: häufig fehlendes B-Zell Engraftment

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Transplantation Outcomes for Severe Combined Immunodeficiency, 2000–2009

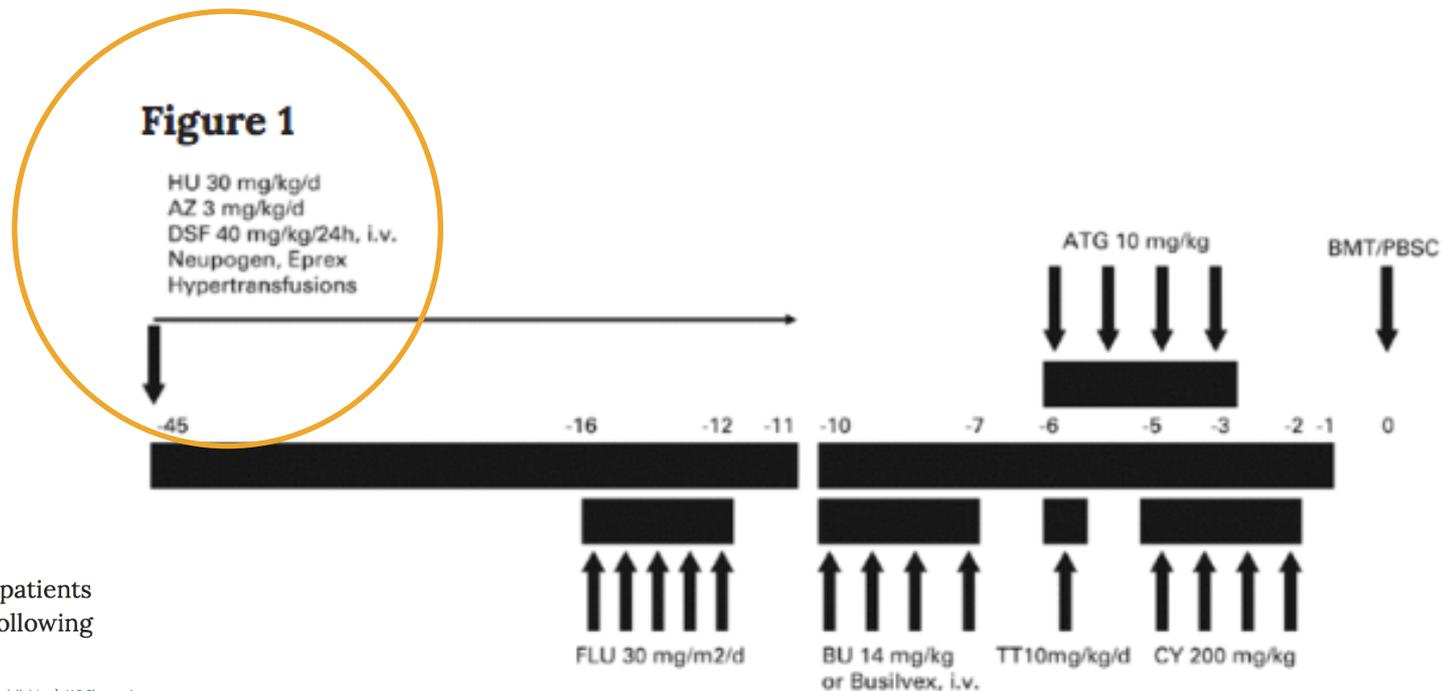
Sung-Yun Pai, M.D., Brent R. Logan, Ph.D., Linda M. Griffith, M.D., Ph.D., Rebecca H. Buckley, M.D., Roberta E. Parrott, B.S., Christopher C. Dvorak, M.D., Neena Kapoor, M.D., Imelda C. Hanson, M.D., Alexandra H. Filipovich, M.D., Soma Jyonouchi, M.D., Kathleen E. Sullivan, M.D., Ph.D., Trudy N. Small, M.D., Lauri Burroughs, M.D., Suzanne Skoda-Smith, M.D., Ann E. Haight, M.D., Audrey Grizzle, M.P.H., Michael A. Pulsipher, M.D., Ka Wah Chan, M.D., Ramsay L. Fuleihan, M.D., Elie Haddad, M.D., Ph.D., Brett Loechel, M.D., Victor M. Aquino, M.D., Alfred Gillio, M.D., Jeffrey Davis, M.D., Alan Knutsen, M.D., Angela R. Smith, M.D., Theodore B. Moore, M.D., Marlis L. Schroeder, M.D., Frederick D. Goldman, M.D., James A. Connelly, M.D., Matthew H. Porteus, M.D., Ph.D., Qun Xiang, M.S., William T. Shearer, M.D., Ph.D., Thomas A. Fleisher, M.D., Donald B. Kohn, M.D., Jennifer M. Puck, M.D., Luigi D. Notarangelo, M.D., Morton J. Cowan, M.D., and Richard J. O'Reilly, M.D.

Table 2. Donor and Transplant Characteristics.*

Characteristic	All Donors (N=240)	Matched Sibling Donors (N=32)	Mismatched Related Donors (N=138)	Other Related Donors (N=8)	Unrelated Donors (N=62)
Conditioning regimen					
None	120 (50)	21 (66)	87 (63)	6 (75)	6 (10)
Immunosuppression	39 (16)	7 (22)	16 (12)	1 (12)	15 (24)
Reduced intensity	35 (15)	2 (6)	10 (7)	1 (12)	22 (35)
Myeloablative	46 (19)	2 (6)	25 (18)	0	19 (31)

Konditionierung nach Grunderkrankung

- Thalassemia major: hyperproliferatives KM
ggfls. Vortherapie (Protokoll 26) und myeloablative
Konditionierung



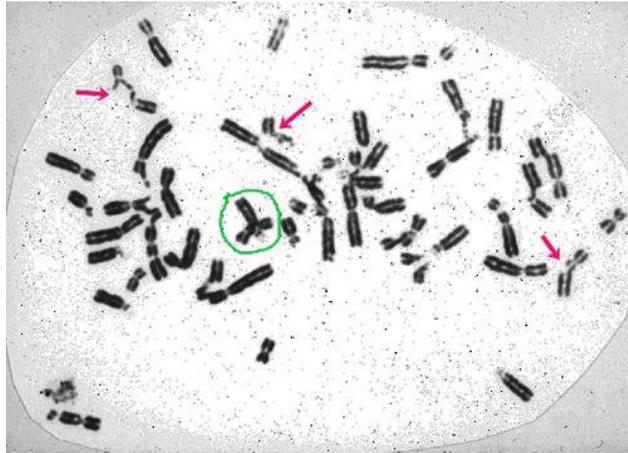
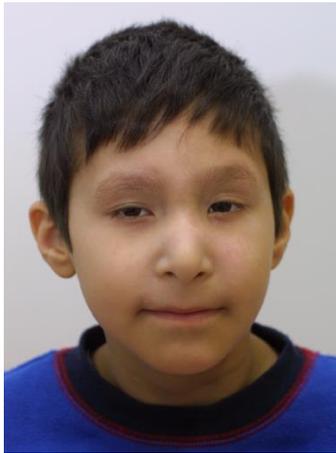
Allografting

Second hematopoietic SCT in patients
with thalassemia recurrence following
rejection of the first graft

J Gaziev[✉], P Sodani, G Lucarelli, P Polchi, S Marktel, K Paciaroni, M Marziali, A Isgrò, M D Simone, A Roveda, A Montuoro, A Lanti, C Alfieri, G De Angelis, C Gallucci, F Ciceri & M G Roncarolo

Konditionierung nach Grunderkrankung

- Erkrankungen mit DNA-repair defect:
Fanconi Anämie/Deskeratosis congenita
- keine Alkylantien und TBI wegen der Gefahr von Sekundärmalignomen und Toxizität



Besonderheiten bei pädiatrischen Patienten

Kinder tolerieren mehr Toxizität und Nebenwirkungen-
ABER

Konditionierung beeinflusst Wachstum und endokrine
Entwicklung

- keine TBI < 2 (4) Jahre
- „Altersgrenze“ 12-14 Jahre (Toxizität!)
- Z.B: AML, MDS

	Patients	Years			
		A) OS		B) EFS	
		Events	2-yrs. OS	Events	2-yrs. pEFS
a) < 2 years	66	3	0.95±0.03	4	0.93±0.03
b) 2-<5 years	266	13	0.94±0.02	32	0.86±0.03
c) 5-<10 years	352	33	0.90±0.02	52	0.83±0.02
d) 10-<14 years	197	8	0.96±0.02	24	0.86±0.03
e) 14-<18 years	97	14	0.82±0.04	20	0.74±0.05
f) ≥18 years	82	16	0.80±0.05	18	0.76±0.05
<i>P</i> -value (for trend)		<0.001		<0.001	

ORIGINAL ARTICLE

Hemopoietic stem cell transplantation in thalassemia: a report from the European Society for Blood and Bone Marrow Transplantation Hemoglobinopathy Registry, 2000–2010

D Baronciani¹, E Angelucci¹, U Potschger², J Gaziev³, A Yesilipek⁴, M Zecca⁵, MG Orofino⁶, C Giardini⁷, A Al-Ahmar⁸, S Marktel⁹, J de la Fuente¹⁰, A Ghavamzadeh¹¹, AA Hussein¹², C Targhetta¹, F Pilo¹, F Locatelli¹³, G Dini¹⁴, P Bader¹⁵ and C Peters²

Figure 6. Results by age group among patients who received an HLA-identical sibling donor transplant. OS (a) and EFS (b) are shown. Age data were missing for one patient.

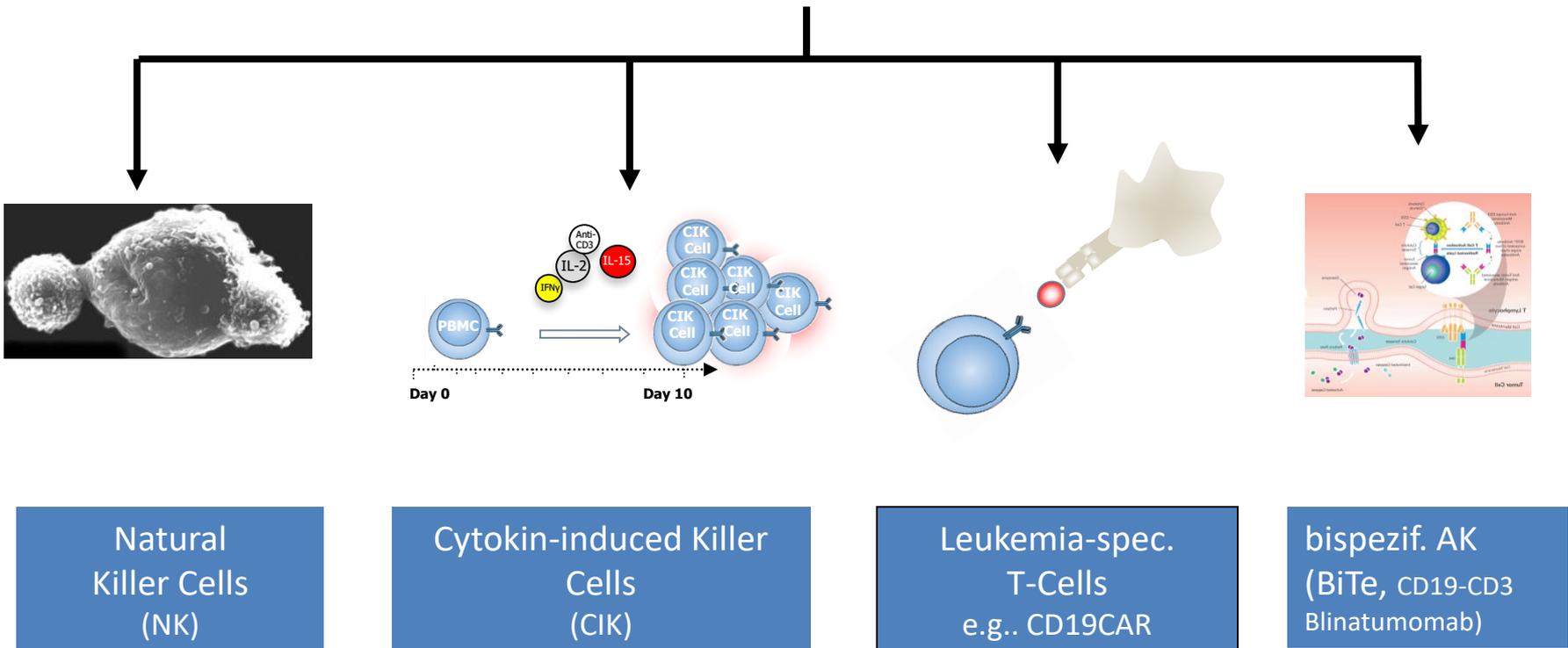


Konditionierung bei Abstoßung

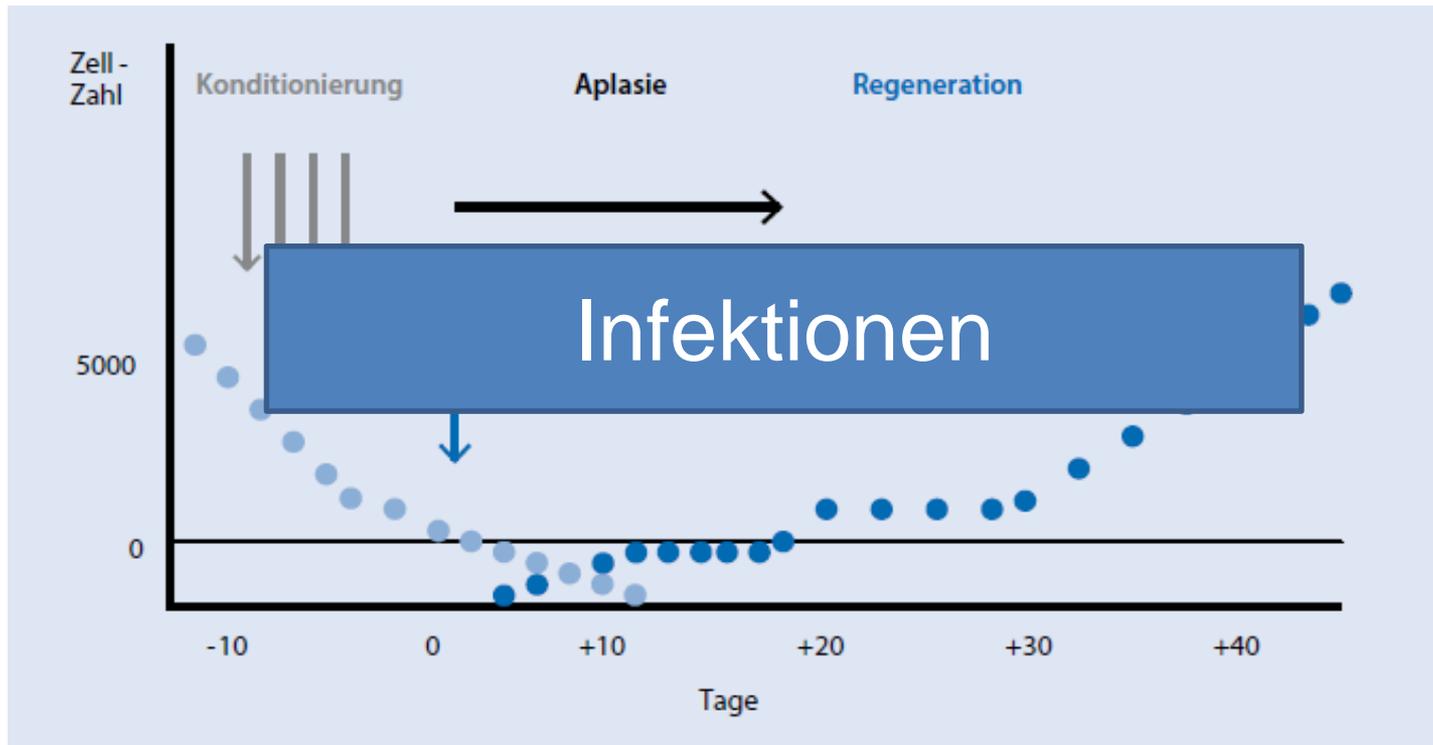
- Kein empfohlenes Regime
- TLI oder TBI 2x2 Gy
- Fludarabin (Cave Toxizität)
- Abhängig von Vortherapie, klin Situation...
- Knochenmarksbefund, Chimärismus

Treatment options for refractory or relapsed patients

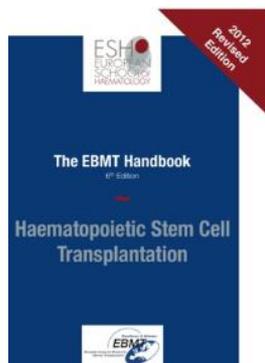
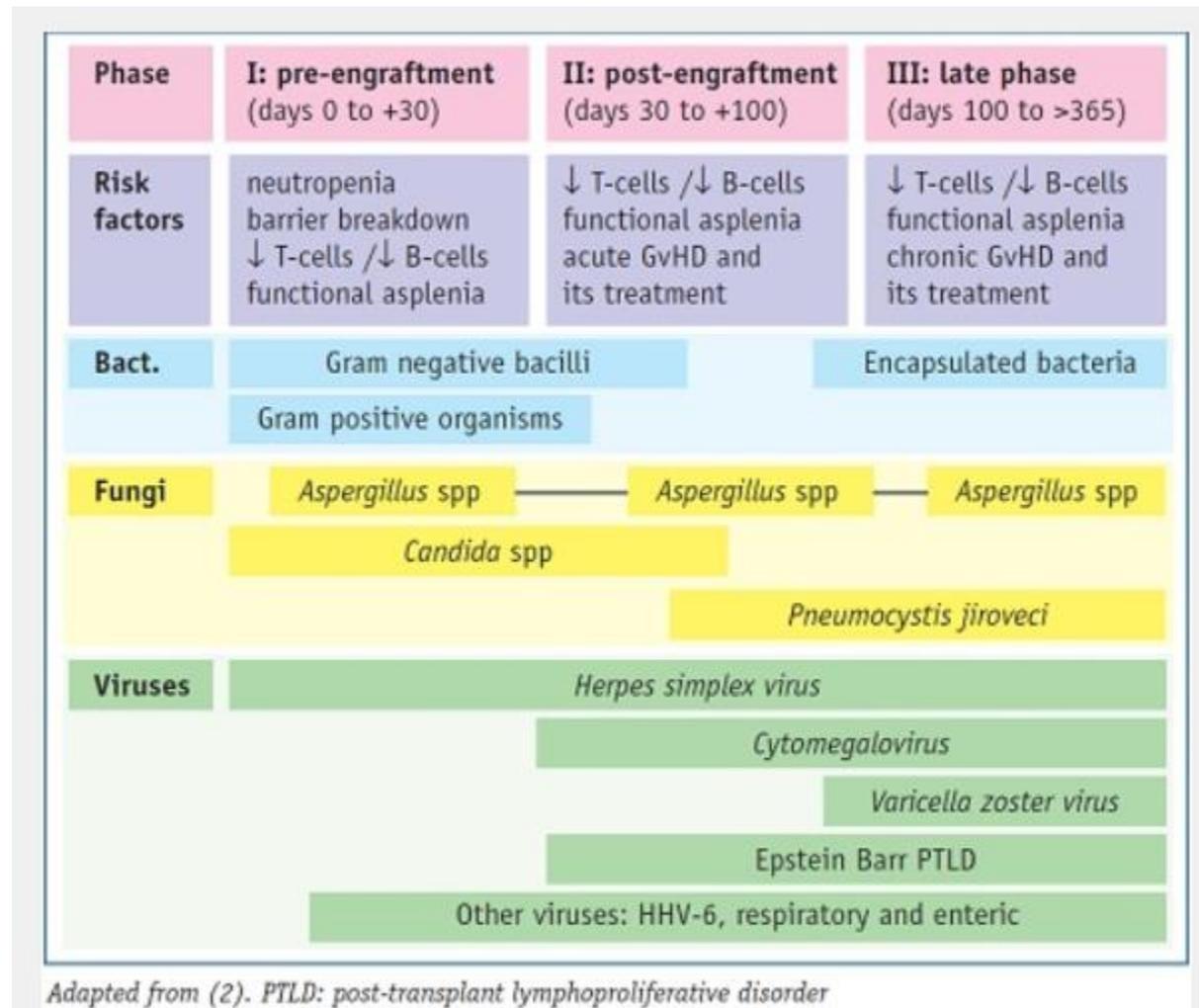
Cellular-/ Immuno-Therapy pre/after SCT



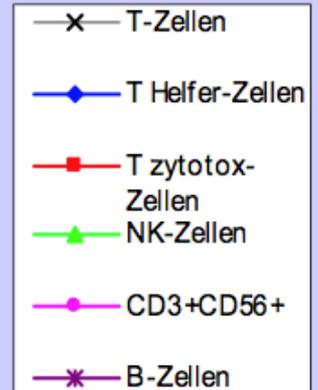
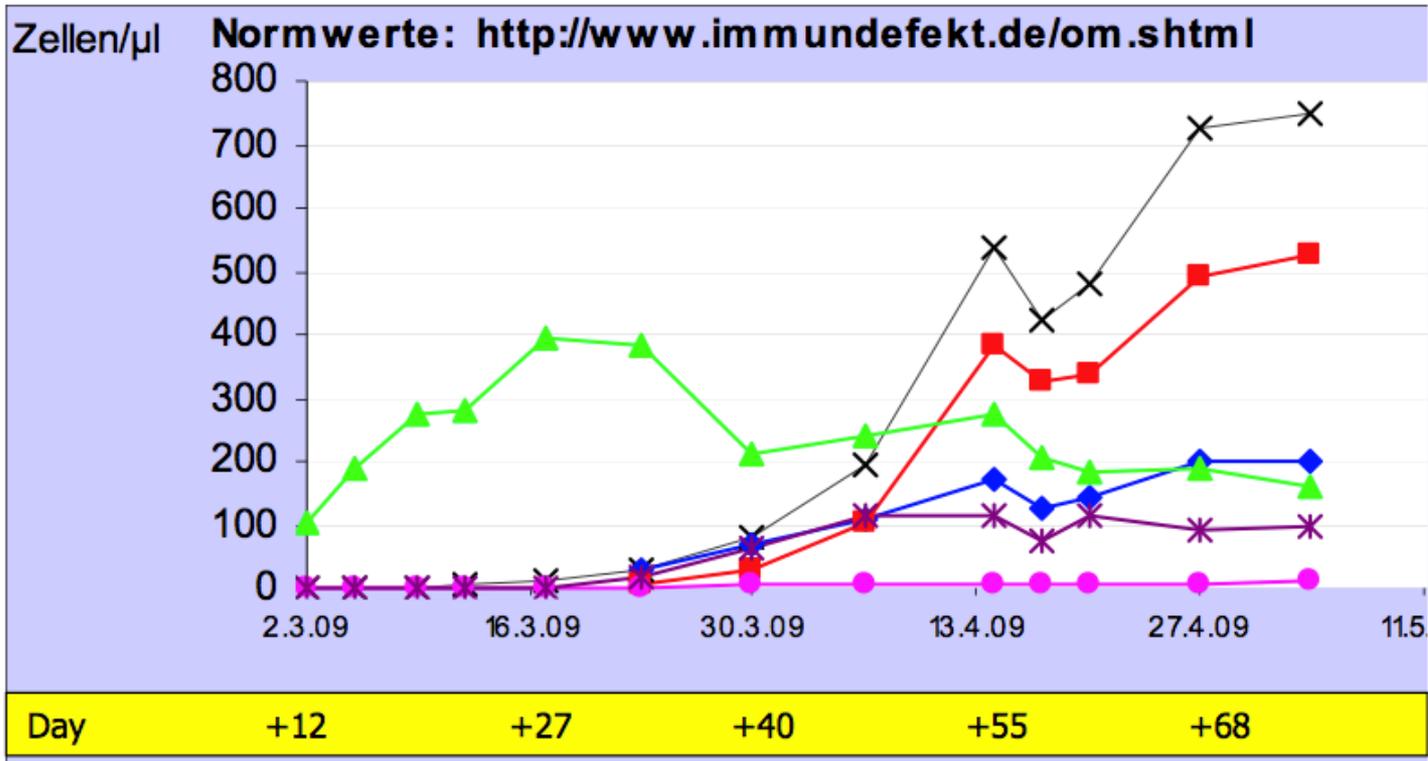
Was passiert wann?



Was passiert wann?



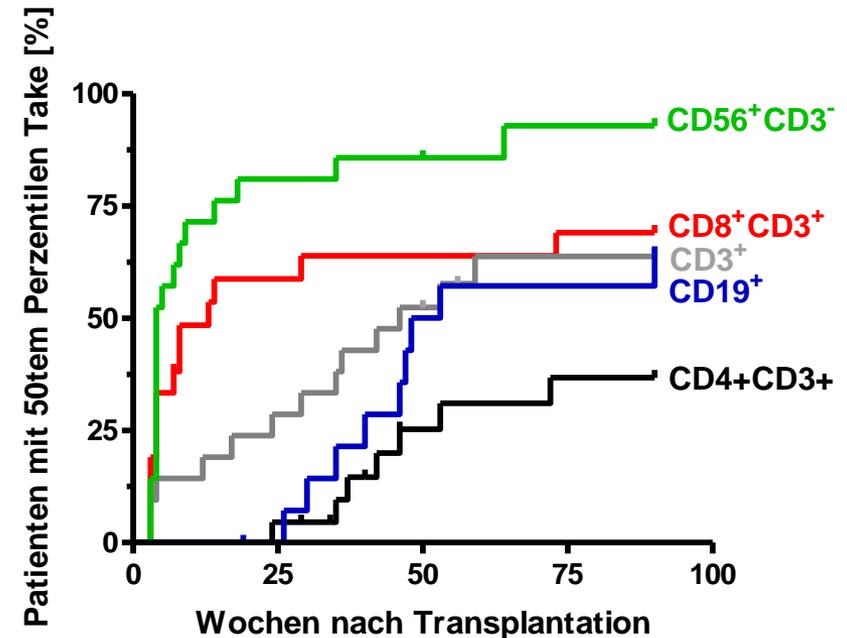
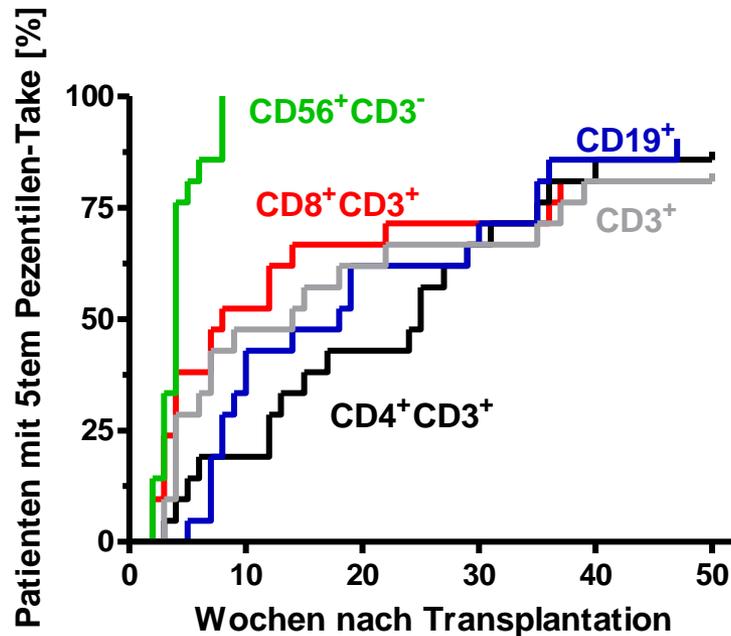
Zelluläre Immunrekonstitution nach Zelltypen



Freigabe durch:

C.W./S.K.

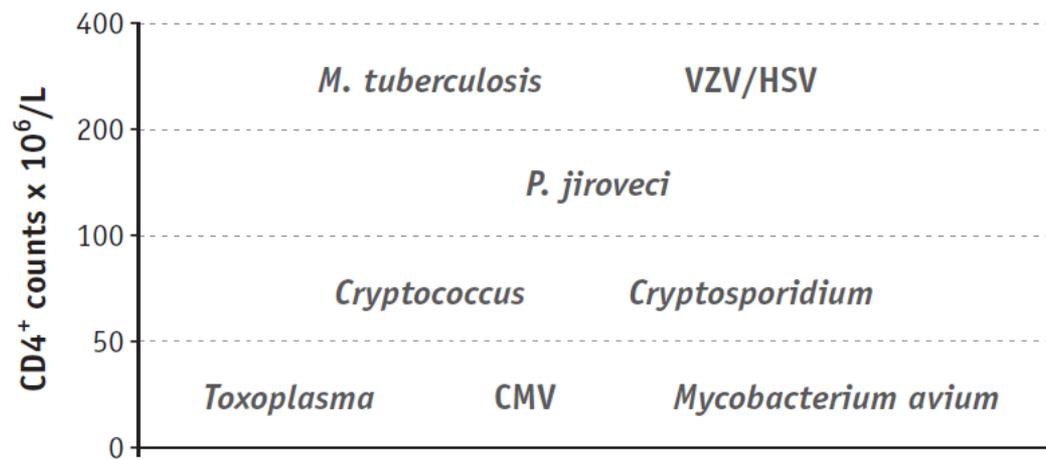
Zelluläre Immunrekonstitution nach Zelltypen



--- NK-, --- B-, --- zytotoxische T-, --- Helfer-T-, --- T-Zellen

Zelluläre Immunrekonstitution

Figure 2: Risk of infection/reactivation depending on CD4⁺ counts





Zelluläre Immunrekonstitution ist u.a. abhängig von:

- Dem Alter des Patienten
- Der verwendete Konditionierung
- Graft composition (BM, PBSC, haplo: CD3/19 depletion, CD34 selection...)
- Komplikationen: z.B. GVHD
- (Wechselwirkung mit intrathymic maturation)

Neue Medikamente

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation

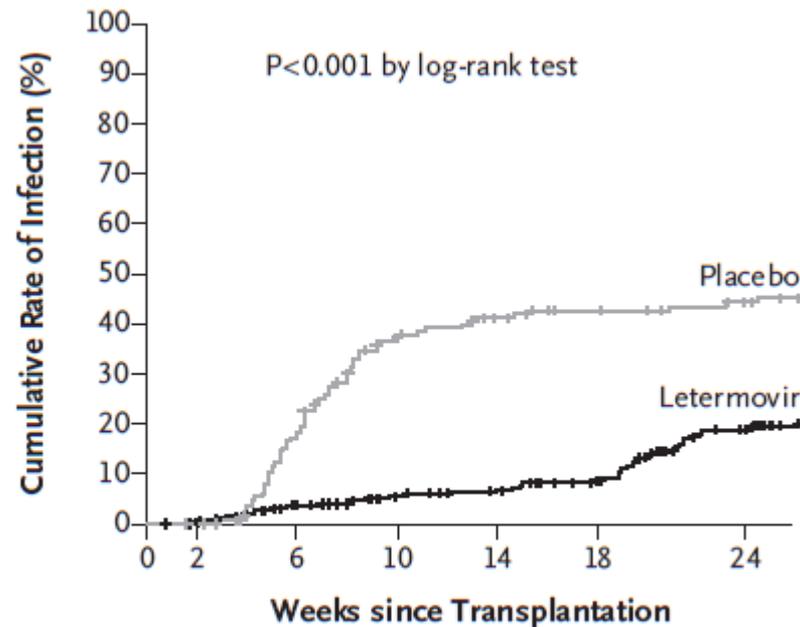
F.M. Marty, P. Ljungman, R.F. Chemaly, J. Maertens, S.S. Dadwal, R.F. Duarte, S. Haider, A.J. Ullmann, Y. Katayama, J. Brown, K.M. Mullane, M. Boeckh, E.A. Blumberg, H. Einsele, D.R. Snyderman, Y. Kanda, M.J. DiNubile, V.L. Teal, H. Wan, Y. Murata, N.A. Kartsonis, R.Y. Leavitt, and C. Badshah

December 21, 2017

N Engl J Med 2017; 377:2433-2444

Neue Medikamente

A Clinically Significant CMV Infection



No. at Risk

Placebo	170	169	135	96	85	77	70
Letermovir	325	320	299	279	270	254	212

Supportivtherapie:

- Aciclovir: ungefähr bis d+200
- Penicillin: bis 2 Jahre
- TMP: bis d+200
- Diarönt: gar nicht mehr

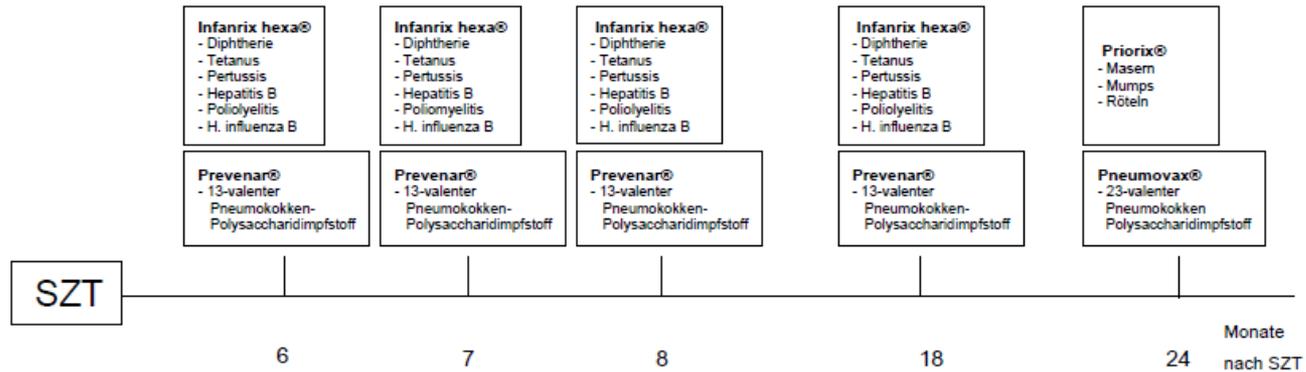
- IgG Substitution bei Spiegel <400

- Workshop zu Empfehlungen der Supportivtherapie (Impfungen, Nahrung, Infektionsprophylaxe, Eisenüberladung, MajorMM....)
der Pediatric Disease working party (PDWP) EBMT
3 Treffen und Publikation der Ergebnisse geplant

Impfungen

Name: _____

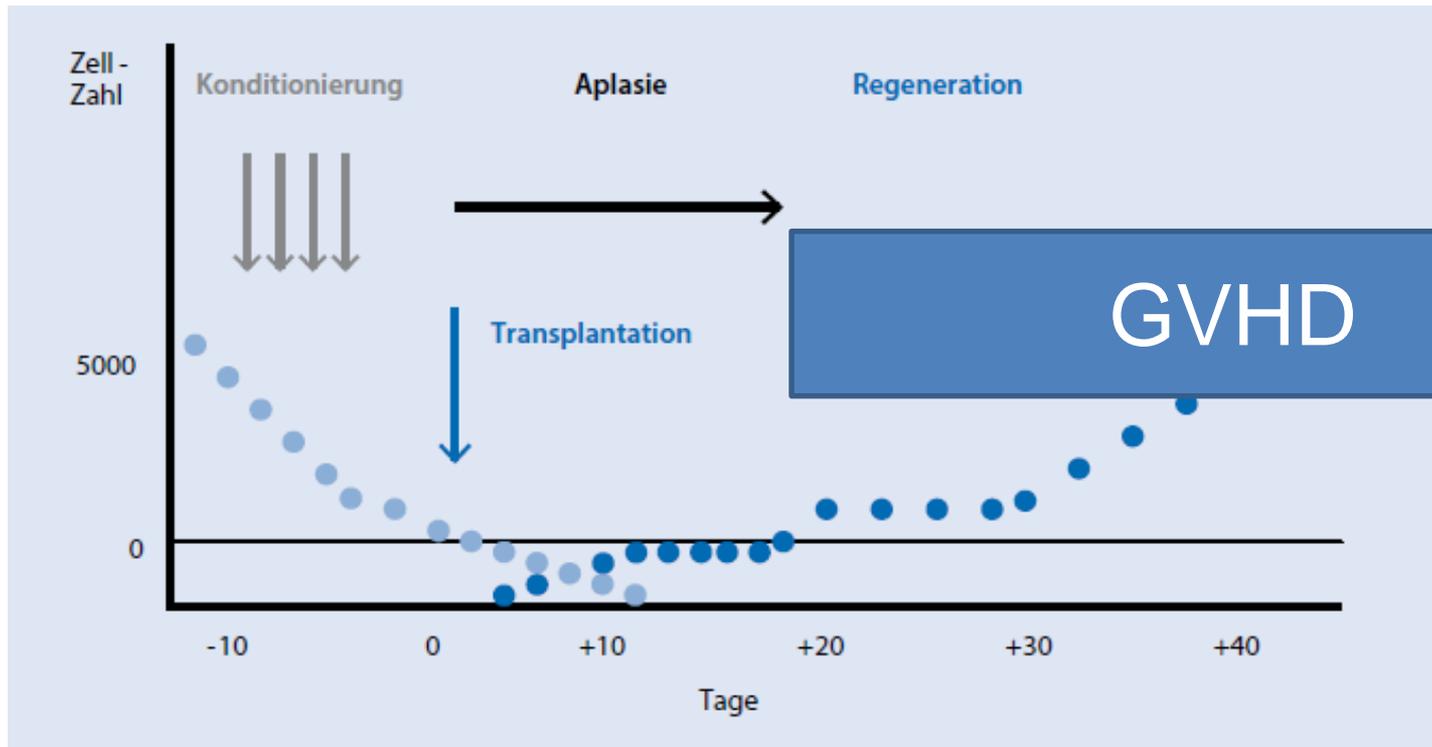
Geburtsdatum: _____



erfolgt

Influenza, Varizellen und
Meningokokken C-Impfung
24 Monate nach SZT
Individuelle Entscheidung nach
Rücksprache

Was passiert wann?



Akute und chronische GVHD: Begriffe

- Akute GVHD: < Tag 100
- Chronische GVHD: > Tag 100

- NIH consensus conference clarified for GVHD
>d+100:
 - persistent
 - recurrent
 - **late-onset acute GVHD**

GVHD - Was ist das?

Akute GVHD

Entzündlicher Prozess

- Dermatitis
- Hepatitis
- Enteritis

Chronische GVHD

Sklerosierender Prozess

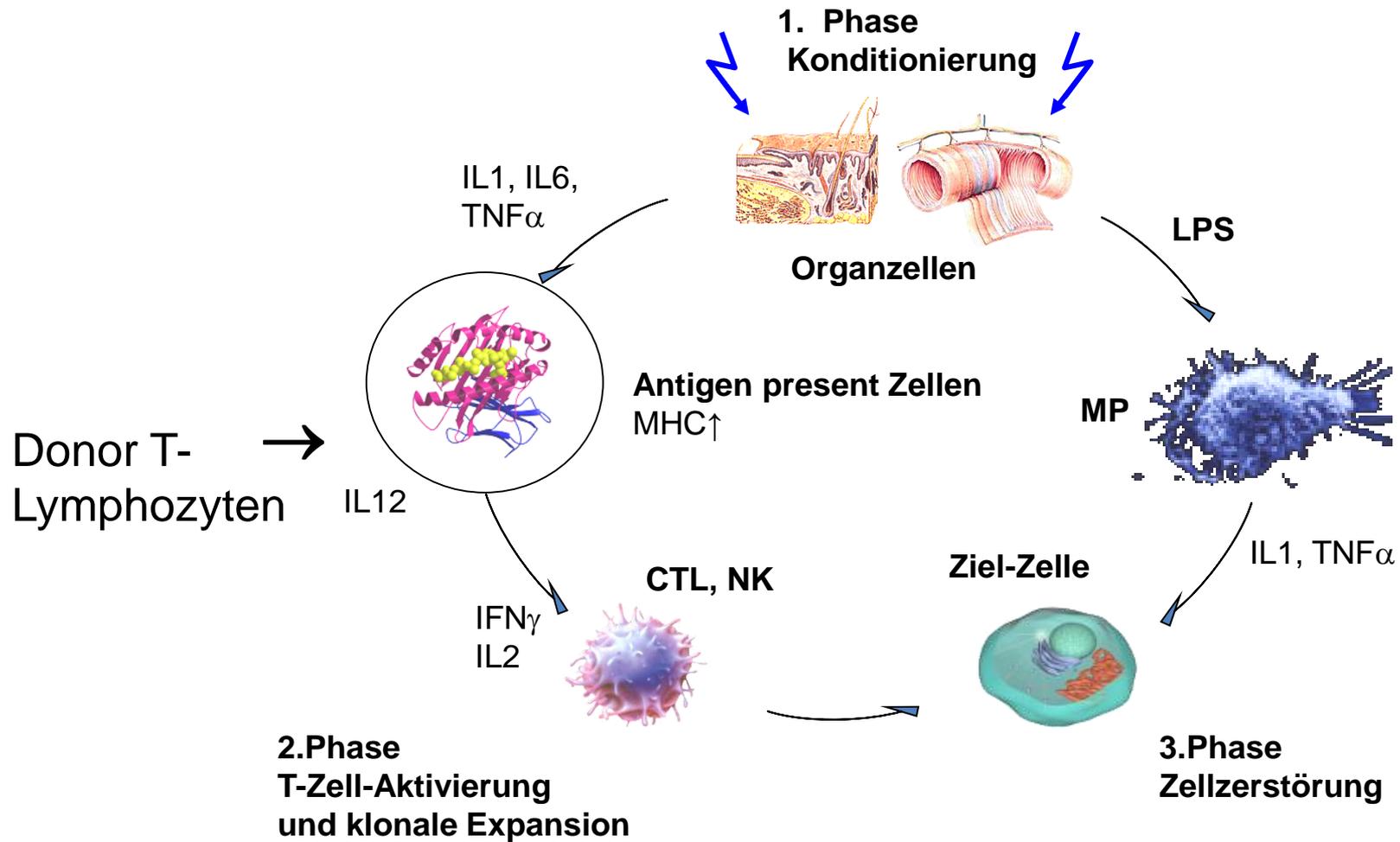
- Hautveränderungen
- Ösophagusstrikturen
- Thrombozytopenien
- Immungetriggerte Hepatitis
- Bronchiolitis obliterans

Pathogenese

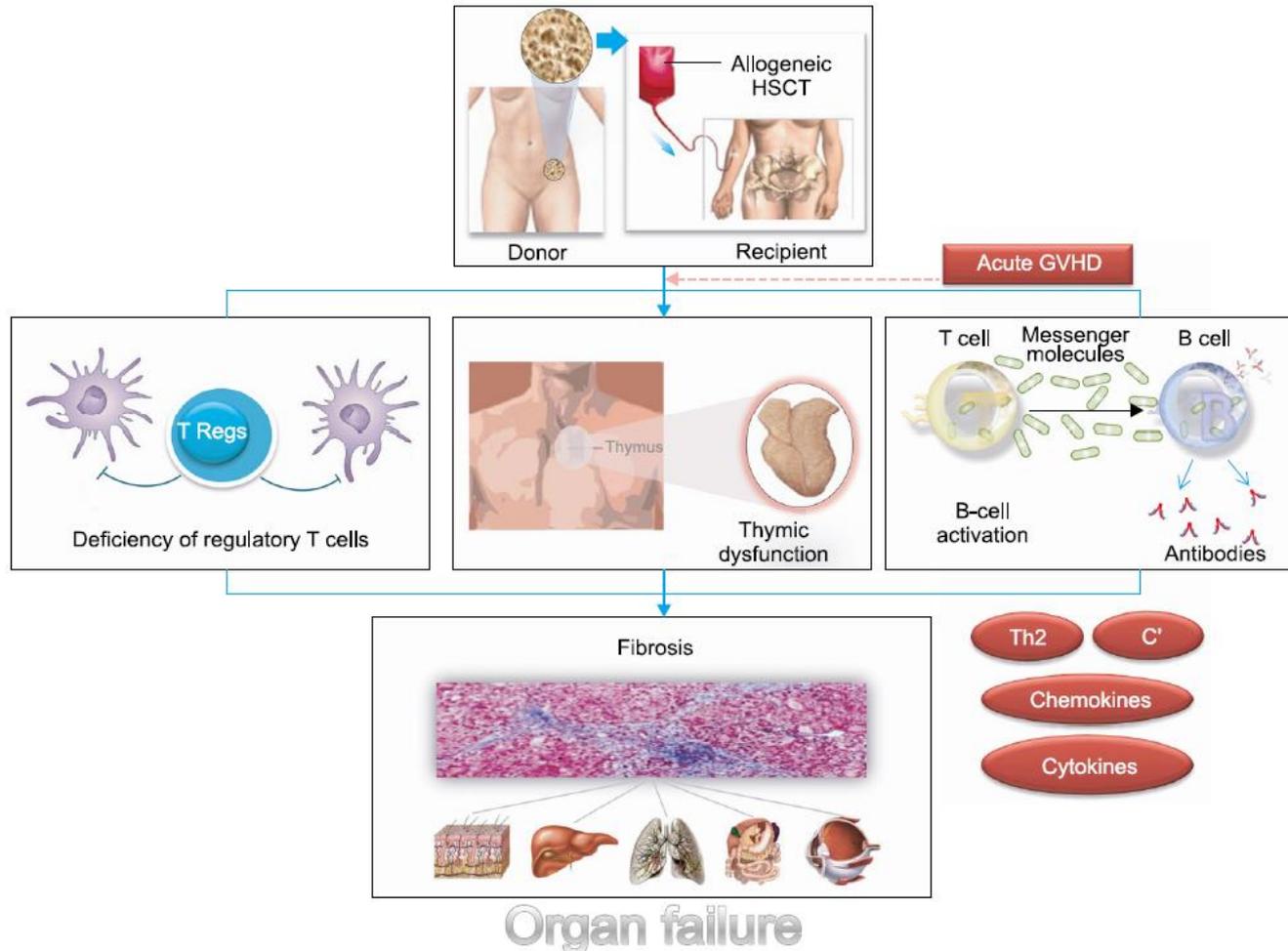
Voraussetzung für die Entstehung einer GVHD:

- allogene T-Zellen lösen isoliert keine GVHD aus
- Transplantat mit immunkompetenten Zellen
- Der Wirt muß Alloantigene besitzen, die ihn als fremd erscheinen lassen
- Immuninkompetenz des Wirtes
- Vorliegen entzündlicher Zytokine

Pathogenese



GVHD Pathophysiologie



Risikofaktoren und Einflußgrößen

- Immungenetische Differenz – HLA-Status
- Zytokinstimulation
Art der Konditionierung
Infektionsstatus
- T-Zelldosis
Periphere Stammzellen, KM-Transplantat, T-Zell-Depletion oder CD34+ Selektion
- Unterschiedliches Geschlecht von Spender und Empfänger
- Alter von Spender und Empfänger
- Frisches Transplantat (versus kryokonserviert)

Incidence of GVHD in pediatric patients

ORIGINAL REPORTS | Pediatric Oncology

Stem-Cell Transplantation in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia: A Prospective International Multicenter Trial Comparing Sibling Donors With Matched Unrelated Donors—The ALL-SCT-BFM-2003 Trial

Christina Peters , Martin Schrappe, Arend von Stackelberg, André Schrauder, Peter Bader, Wolfram Ebell, Peter Lang, Karl-Walter Sykora, Johanna Schrum, Bernhard Kremens, Karoline Ehlert, Michael H. Albert, Roland Meisel, Susanne Matthes-Martin, Tayfun Gungor, Wolfgang Holter, Brigitte Strahm, Bernd Gruhn, Ansgar Schulz, Wilhelm Woessmann, Ulrike Poetschger, Martin Zimmermann, Thomas Klingebiel

Study period: 9/2003 – 9/2011

Participating centers: n=27
(Germany, Austria, Switzerland)

Transplanted patients: n=471

Median observation time: 4.4 years

pEFS: 55%

CI relaps: 32%

CI TRM: 12%

Incidence of GVHD ALL-SCT-BFM2003

Table 2. Secondary End Points

End Point	MSD (n = 105)				MUD (n = 306)				P
	No. of Events	%	No. of Patients	30-Day Cumulative Incidence (\pm SD)	No. of Events	%	No. of Patients	30-Day Cumulative Incidence (\pm SD)	
aGVHD									
0	25	24			78	26			
1	47	45			121	40			
2	21	20			71	23			
3 or 4	11	11			29	10			.751*
Death without aGVHD	0	0			6	2			
Death before day 100	1				18				
cGVHD									
Patients at risk	104				288				
2-year cumulative incidence	30			0.29 \pm 0.05	51			0.18 \pm 0.02	.026†
Limited	15			0.15 \pm 0.04	31			0.11 \pm 0.02	.307†
Extensive	14			0.14 \pm 0.03	16			0.06 \pm 0.01	.012†
Unknown extent	1				5				
Death without cGVHD	17			0.15 \pm 0.04	57			0.19 \pm 0.02	.377†

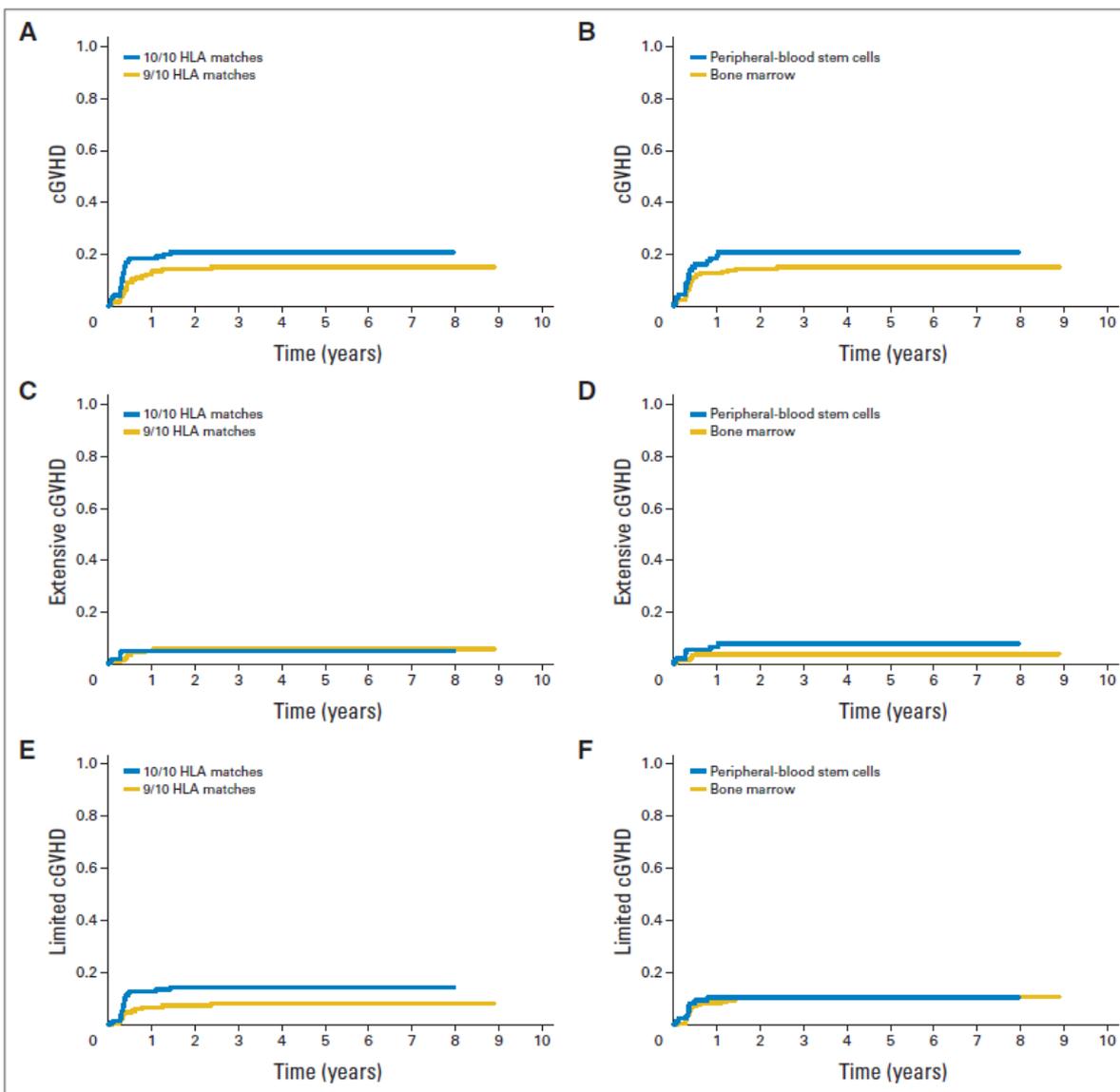


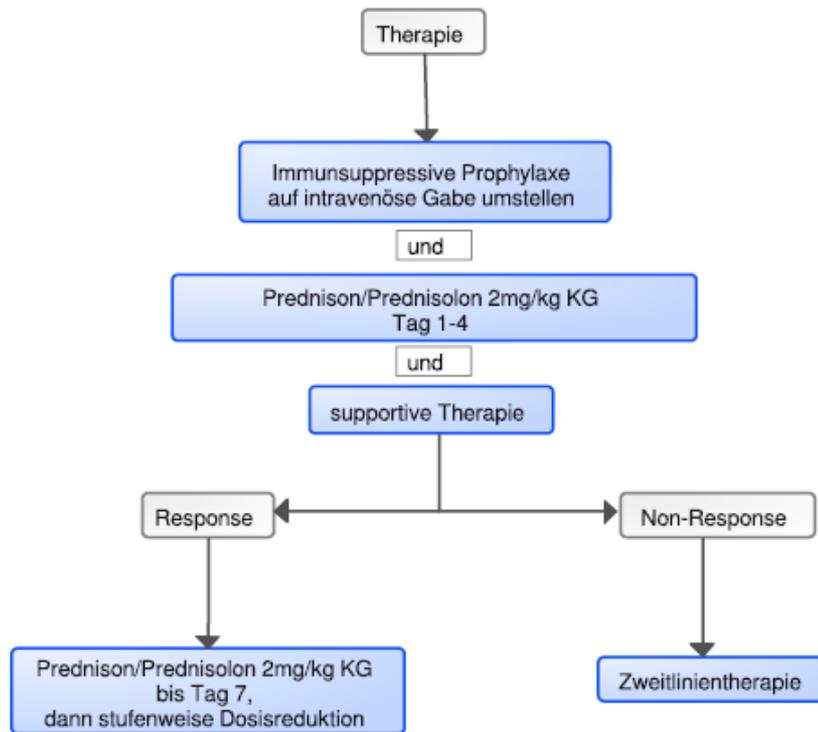
Fig 2. Influence of (A, C, E) HLA-matched unrelated donor (MUD) and (B, D, F) stem-cell source on incidence and severity of chronic graft-versus-host disease (cGVHD v extensive cGVHD v limited cGVHD, according to Glucksberg criteria). 9/10 and 10/10, nine of 10 and 10 of 10 HLA matches defined by allelic typing on HLA-A, -B, -C, -DRB1, and -DQB1 loci.

MUD: cGVHD
TBI/VP16
CSA/MTX/ATG

No difference between

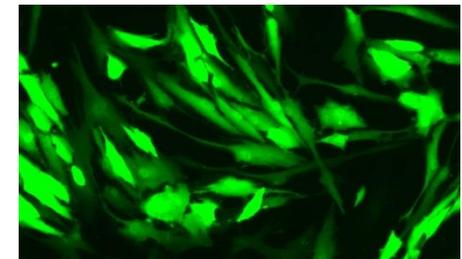
9/10 or 10/10
BM or PBSC

Behandlung der GVHD



Zweitlinientherapie aGVHD
an unserem Zentrum:

- ECP
- MSCs



Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie
hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

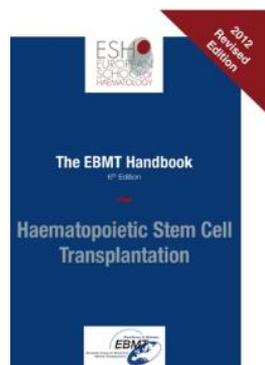
Behandlung der GVHD

Table 6: Agents used in the prevention of acute graft-versus-host disease

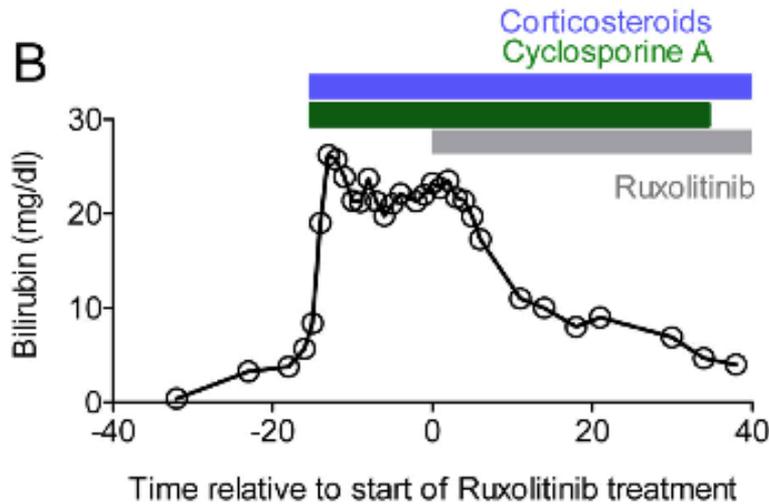
Agent	Mechanism of action	Dose
Cyclosporin	Calcineurin inhibition i.e. blockade of T-cell activation	3 mg/kg iv
Tacrolimus	Calcineurin inhibition i.e. blockade of T-cell activation	0.02 mg/kg iv
Methotrexate	Antimetabolite	15 mg/m ² day +1, 10 mg/m ² day +3, 6 and 11
Methylprednisolone	Receptor mediated lympholysis and other unidentified actions	0.5–1.0 mg/kg
Mycophenolate mofetil	Inhibition of DNA synthesis, lymphocyte apoptosis	1.5–3 g/day
Sirolimus	Macrolide antibiotic; blockade of T-and B-cell activations	12 mg day -3 then 4 mg/day
Antithymocyte globulin	Rabbit or equine polyclonal antibodies recognising T-cells	2.5 mg/kg/day x 4
Monoclonal antibodies eg. alemtuzumab (anti-CD52)	Humanised monoclonal antibodies recognising T-cells	10 mg/kg/day, usually for 5 days
Cyclophosphamide	Cytotoxic agent inducing death of proliferating cells	50 mg/kg/day on days +3 and +4

Table 10: Treatment of steroid-refractory chronic graft-versus-host disease

Agent	Side effects	Comments
High dose steroids	Osteoporosis, avascular necrosis, diabetes	Important but need to spare steroids because of side effect profile
Extracorporeal photopheresis (ECP)	Venous access required	Sparses steroids, excellent safety profile
Sirolimus	Hyperlipidemia, rash, renal dysfunction, infections, thrombotic macroangiopathy (TMA)	Increased risk for TMA in combination with calcineurin inhibitors, lower efficacy in thrombocytopenia, requires frequent monitoring
Tacrolimus	Renal toxicity, hypertension	Sparses steroids, should be avoided in renal impairment
Mycophenolate mofetil (MMF)	Nausea Diarrhoea Neutropenia	Increased risk of viral reactivation, spares steroids, GI toxicity may mimic GvHD clinically and histologically
Pentostatin	Cytopenias, infectious risk	Best results in children, caution in presence of impaired marrow function, long-term immunosuppression
MTX	Cytopenias	Best response in mucocutaneous cGvHD, spares steroids
Imatinib	Fluid retention	Best results in sclerotic skin lesions, potentially effective in mild and moderate bronchiolitis obliterans
Thalidomide	Neurotoxicity, sedation, constipation	May be used in concomitant relapse of multiple myeloma
Azathioprine	Cytopenias, infectious risk	Increased risk for oral malignancies
Retinoids	Skin toxicity, hyperlipidemia	Effective in sclerotic skin lesions
Anti-CD20	Infectious risk	Effective in autoantibody-mediated manifestations and cutaneous and musculoskeletal cGvHD
Anti-CD52	Infectious risk	Last choice

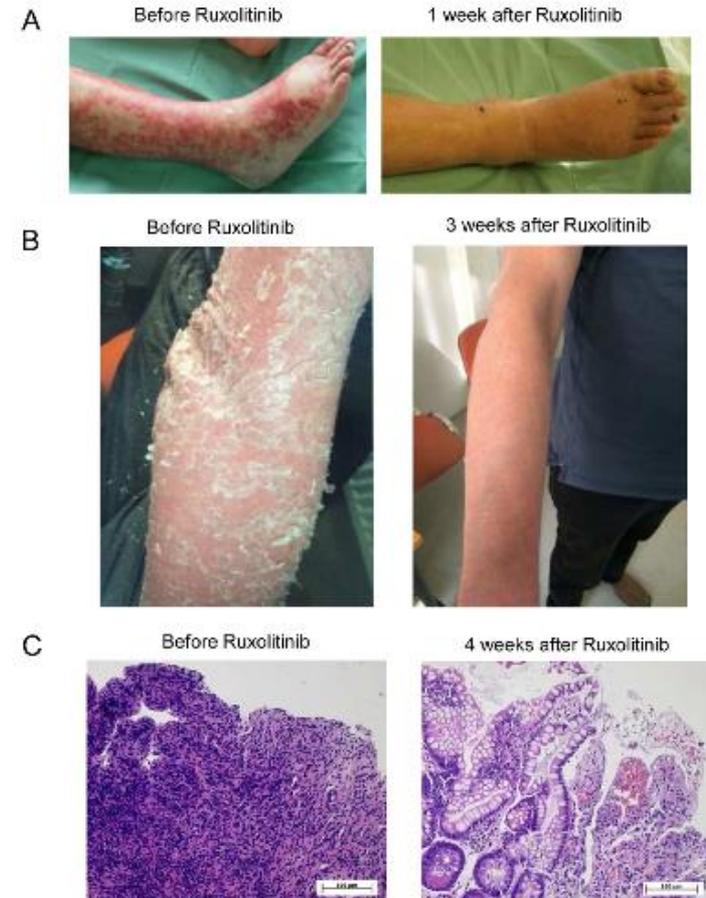


Ruxolitinib



Ruxolitinib in corticosteroid-refractory graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation: a multicenter survey

R Zeiser , A Burchert [...] N von Bubnoff



Ruxo und Kinder

ARTICLE IN PRESS

Biol Blood Marrow Transplant ■■ (2017) ■■-■■



ELSEVIER

Biology of Blood and
Marrow Transplantation

journal homepage: www.bbmt.org

ASBMT™
American Society for Blood
and Marrow Transplantation

Ruxolitinib as Salvage Therapy in Steroid-Refractory Acute Graft-versus-Host Disease in Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplant Patients

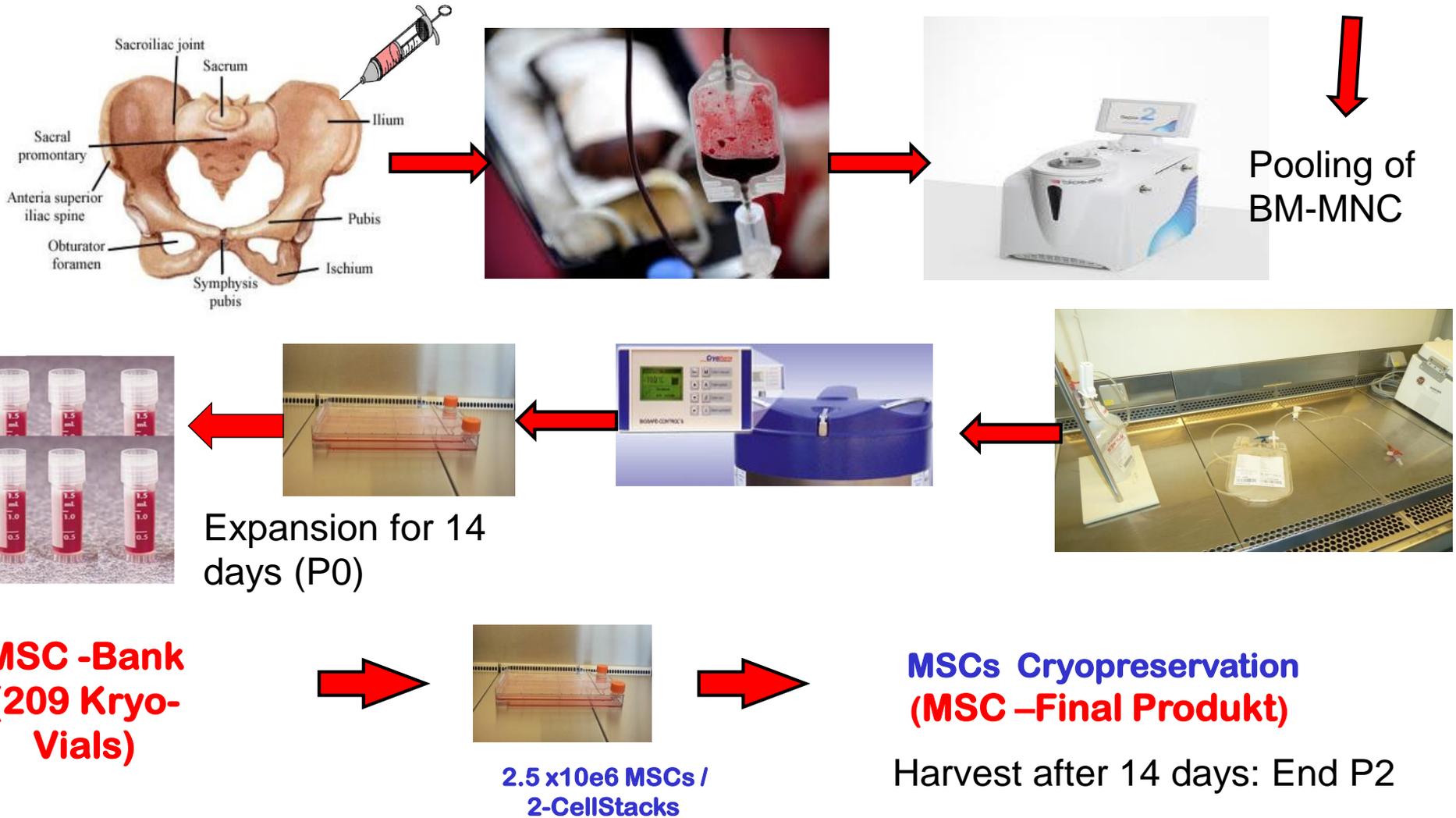
Pooja Khandelwal ^{1,2,*}, Ashley Teusink-Cross ³, Stella M. Davies ^{1,2}, Adam S. Nelson ^{1,2}, Christopher E. Dandoy ^{1,2}, Javier El-Bietar ^{1,2}, Rebecca A. Marsh ^{1,2}, Ashish R. Kumar ^{1,2}, Michael S. Grimley ^{1,2}, Sonata Jodele ^{1,2}, Kasiani C. Myers ^{1,2}

¹ Division of Bone Marrow Transplant and Immune Deficiency, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, Ohio

² Department of Pediatrics, University of Cincinnati College of Medicine, Cincinnati, Ohio

³ Division of Pharmacy, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, Ohio

Isolation of BM-MNCs from 8 Volunteer DKMS Donors: Pooling and Freezing



MUD 9/10,
Flu/Treo/Thio + ATG,
MTX, CSA;
Steroids, MMF, Basiliximab

aGVHD
Skin d+14



1st MSC
(day+33)

2nd MSC
(day+40)

(day+42)

(day+49)

JK: 3 years ALL



15.12.2017 prior to first MSC- Transfusion



18.12.2017 3 days after 1st MSC and prior to 2nd MSC

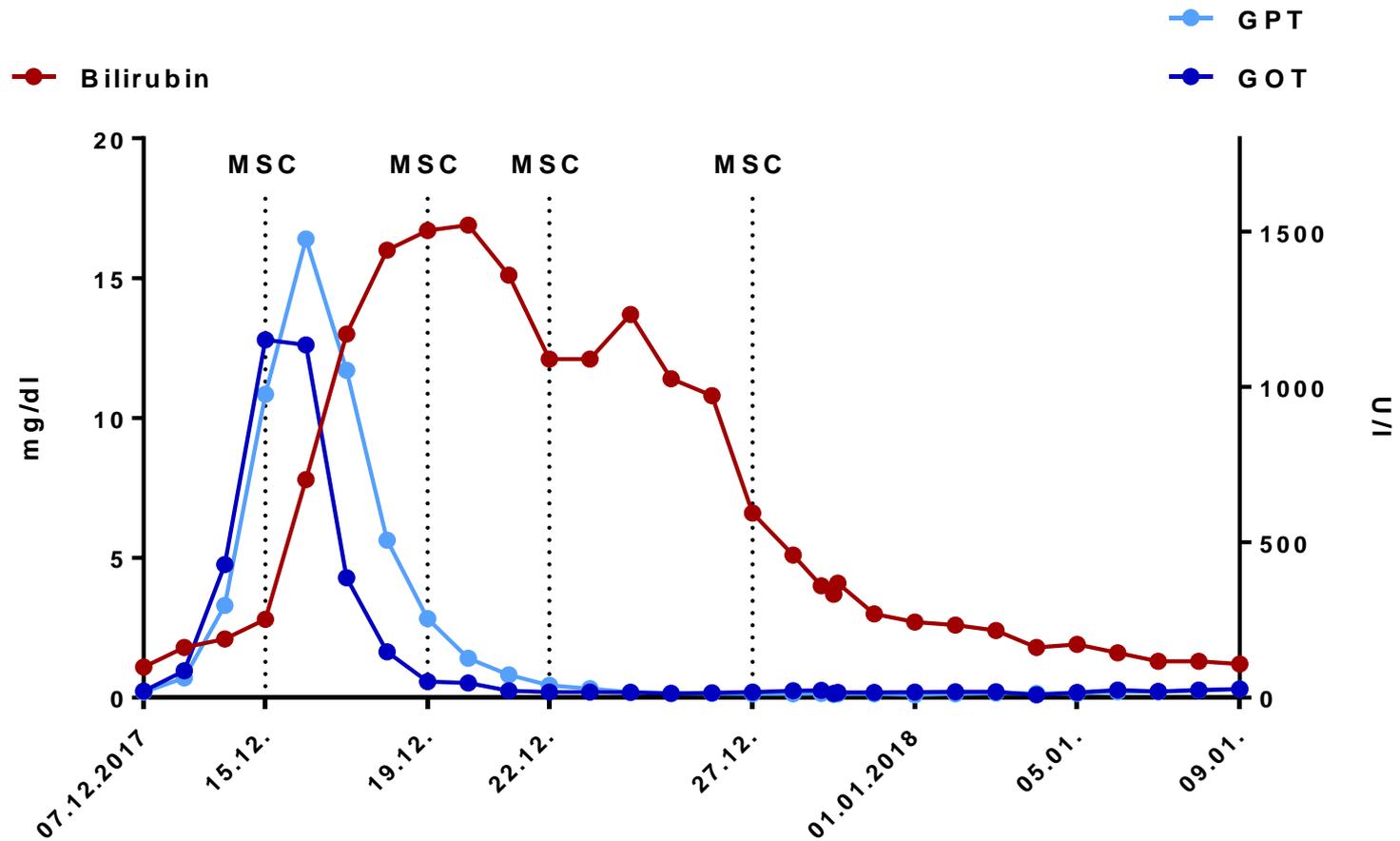


29.12. 2017 2 Days after 4th MSC-
Gabe



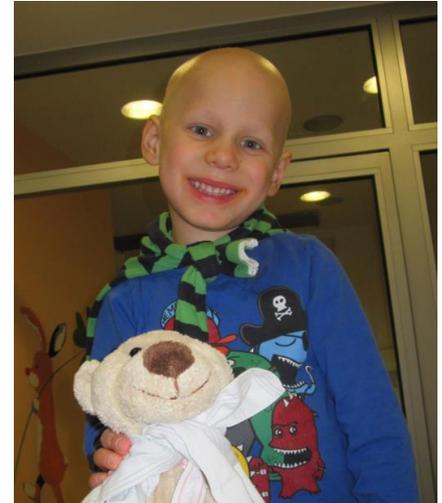
18.01.2018
32 days
after 4th
MSC –
discharge

Behandlung der GVHD



Lucas

- Born 2008
- 9.7.2012: Diagnosis of AML
- 3.12.2012: allogeneic SCT
(Conditioning: Busulfan based)
- GVHD II° (gut and skin)
- Discharged: after 8 weeks



Lucas

- 2/2013 routine control
- Report: shortness of breath and dyspnea with activity
- 6 minutes walk evaluation: oxygen: 86%
- Pulmonary function test (PFTs): FEV₁ and DLCO

Befundbericht Lungenfunktionsmessung klein

VC	0.4	=	39.9 %
FEV1	43.6	%	
FEV1%/Vmax	86.9	%	
R5		%	
X5		%	
Tiffeneau	86.9	%	
MEF 75/25	32.5	%	
MEF 25	32.6	%	
Sonstiges	R tot 355%, RV 480%, ITGV 271%		

Beurteilung

Restriktion mit Hinweisen auf eine Obstruktion der kleinen Atemwege (R_{tot}) und Überblähung (RV, ITGV).

Incidence of lung GVHD/BOS:

	At onset, %	Ever, %
Sites Involved		
Skin	74	81
Finger/toenail/mouth	8	19
Mouth	87	89
Eyes	34	47
G.I. tract	40	48
Esophagus	1	5
Liver	35	47
Vagina/penis	4	10
Lungs	3	14
Joints	7	15
Muscle	2	2
Serosa	2	2
Myofascial	6	16
Clinical manifestations/complications		
Weight loss	22	31
Joint contracture	2	7
Malabsorption	<1	1
Keratoconjunctivitis	3	8
Cutaneous sclerosis	4	13
Esophageal stricture	<1	1
Bronchiolitis obliterans syndrome	<1	7
Eosinophilia	14	20
Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia	2	4
Other characteristics		
Progressive onset	13	
Quiescent onset	60	
De novo onset	27	
On steroids at diagnosis	34	
Platelets < 100,000 at diagnosis	31	

Table 1. Other clinical manifestations at initial diagnosis of chronic graft-versus-host disease (GVHD) and ever noted, based on 324 patients diagnosed with chronic GVHD according to NIH consensus criteria, transplanted at FHCRC 2003-2005. (M. Flowers, unpublished data)

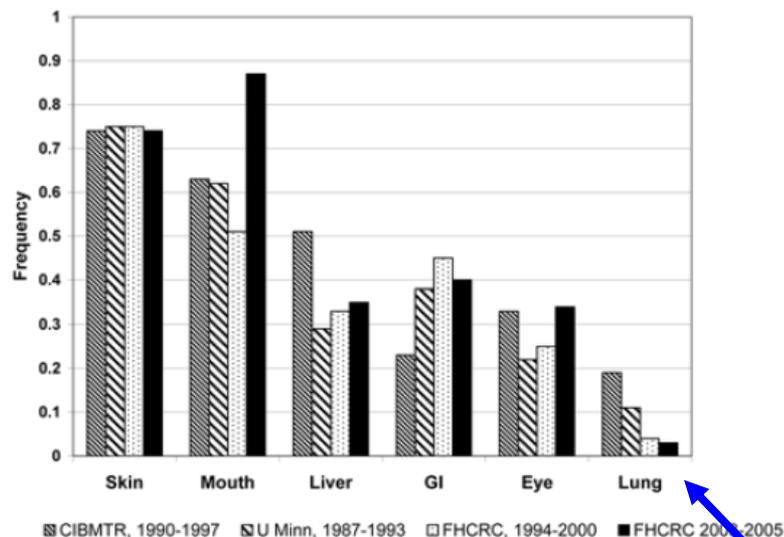


Figure 1. Initial presentation of chronic graft-versus-host disease (GVHD) in four cohorts.

The FHCRC 2003-2005 cohort is limited to patients diagnosed with chronic GVHD according to NIH consensus criteria. (M. Flowers, unpublished data)

Abbreviations: CIBMTR, Center for International Blood and Marrow Transplant Research;³² U Minn, University of Minnesota;⁸ FHCRC, Fred Hutchinson Cancer Research Center.⁹

Outcome

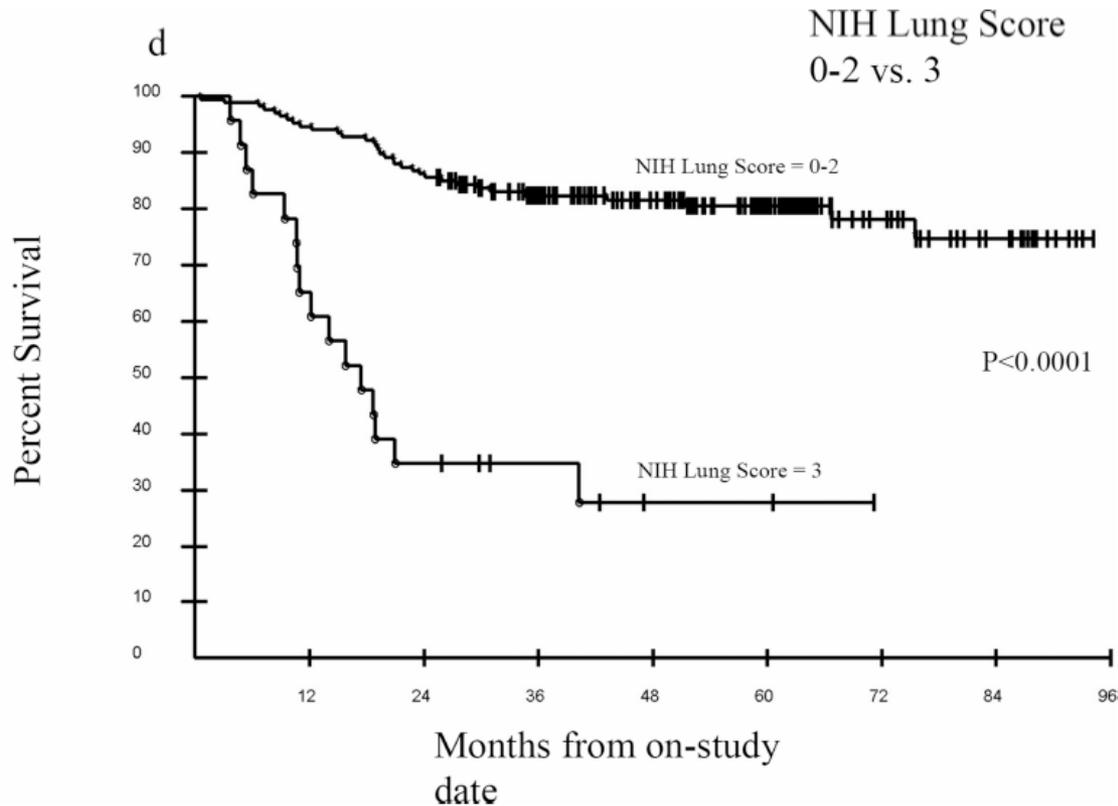


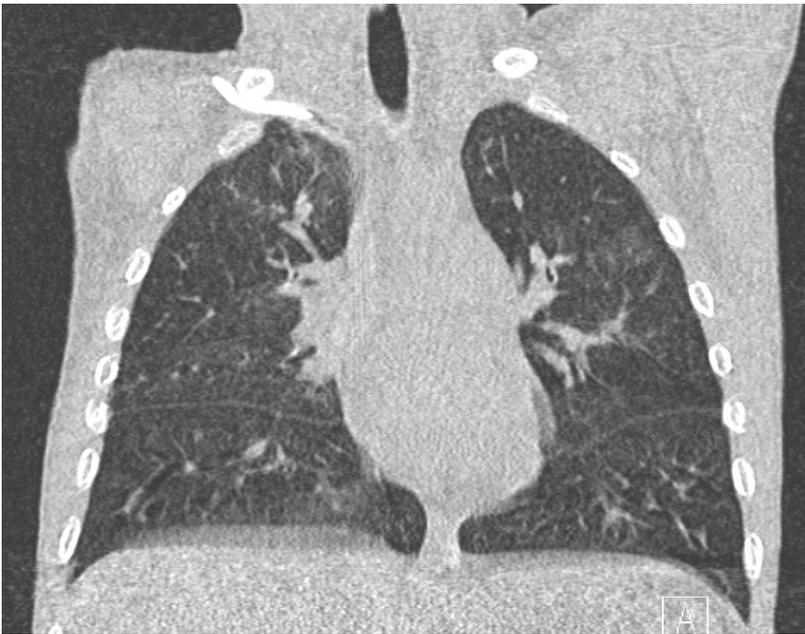
Figure 4. Kaplan-Meier survival curves for the entire cohort (A) from the time enrolled on study. Karnofsky performance score (KPS) was associated with survival (B) in this cohort as was eosinophil count (C), but the best predictor of outcome was the NIH Lung Score (D), in which a severe score (=3) was the most likely indicator of poor survival $p < 0.0001$.

National Institutes of Health Chronic Graft-versus-Host Disease Staging in Severely Affected Patients: Organ and Global Scoring Correlate with Established Indicators of Disease Severity and Prognosis

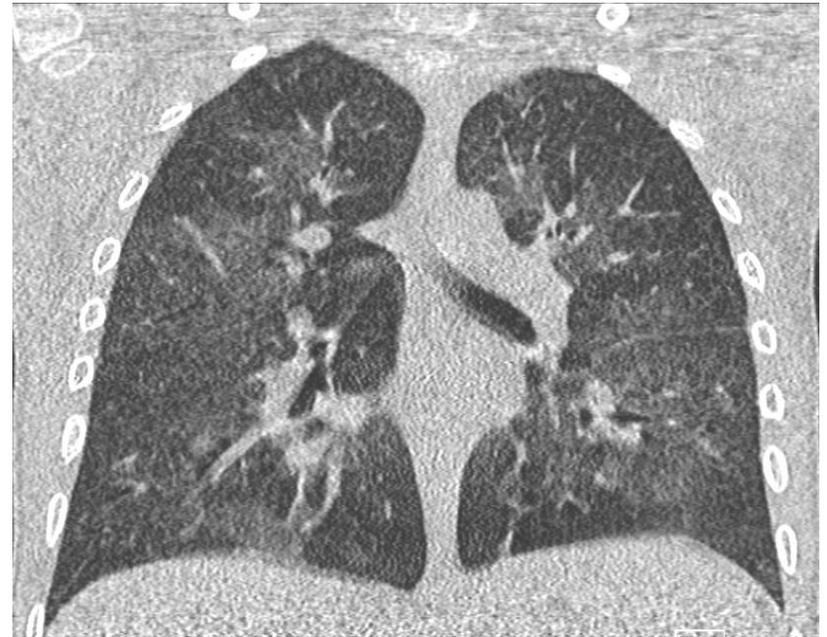


Lucas

Chest CT scan (inspiratory and high resolution expiratory)



2/2013



5/2013

Patchy consolidations and ground-glass opacity

Lucas

- Bronchoscopy/BAL
- Microbiology negative
(Adeno-PCR CT38, blood negative)
- bacterial/fungal cultures
Influenza/Parainfluenza
RSV/Adeno/CMV/EBV
hum Metapneumovirus
Mycoplasma + Chlamydia
pneumoniae, HIB, Toxoplasma gondii
Bordetella pertussis, Mycobacterium,
PCP
- Cellularity and leukocyte-subpopulations



Lucas: Treatment

- 2/2013: cortison pulse therapy (60mg/kg) 1x
- CT scan: ground-glass opacity ↑
- Cortison 2mg/kg/d
- 3/2013: Lung biopsy





What can we see in pathologic samples?

Acute phase:

- Bronchiolitis involving small airways
- Fibrinous obliteration of the lumen of the respiratory bronchioles
- With or without associated pneumonia, fibrosis, or diffuse alveolar damage
- Inflammatory cell infiltration (neutrophils or mononuclear cells)

Chronic phase:

- Variable degree of intraluminal or peribronchial fibrosis

What did we see in Lucas pathologic samples?

- Pathology 1 (Bielefeld): no sign of BO
- Pathology 2 (Hannover): Bronchiolitis obliterans
- Diagnose: Toxicity
 - DD cGVHD
 - DD post-infectious changes

Diagnosis of BOS

Consensus project of cGVHD of the NIH defined following criteria in order to characterize BO as a manifestation of cGVHD:

- $FEV1 < 75\%$ and $FEV1/FVC < 0.7$
- Signs of air trapping by LFT ($RV > 120\%$) or HRCT scan or pathological confirmation of bronchiolitis
- Absence of active respiratory infection
- In case of lacking histological proof of BO, at least one other distinctive manifestation of cGVHD in an additional organ system is required

Establishing the diagnosis of BOS: Lucas

- $FEV1 < 42\%$ and $FEV1/FVC < 0.7$
- Signs of air trapping by LFT and HRCT scan and pathological confirmation of bronchiolitis
- Absence of active respiratory infection
- GVHD skin and gut

What happens next?

- 3/2013 Bone marrow puncture (d+100):
Mixed Chimerism 5-10% (CD34)
- What does the oncologist want to do? **Stop steroids**
- What does the pulmonologist want to do?
Continue steroids
- We continued on steroids!!!



To make a long story short

- Start Lucas on:
Budesonide
Azithromycin
Hydroxychloroquin
Ibuprofen
(Montelukast)
- IgG substitution
- Slowly reduction of steroids due to improved LFT (%FEV1): stop systemic steroids 8/2013
- step by step improvement....



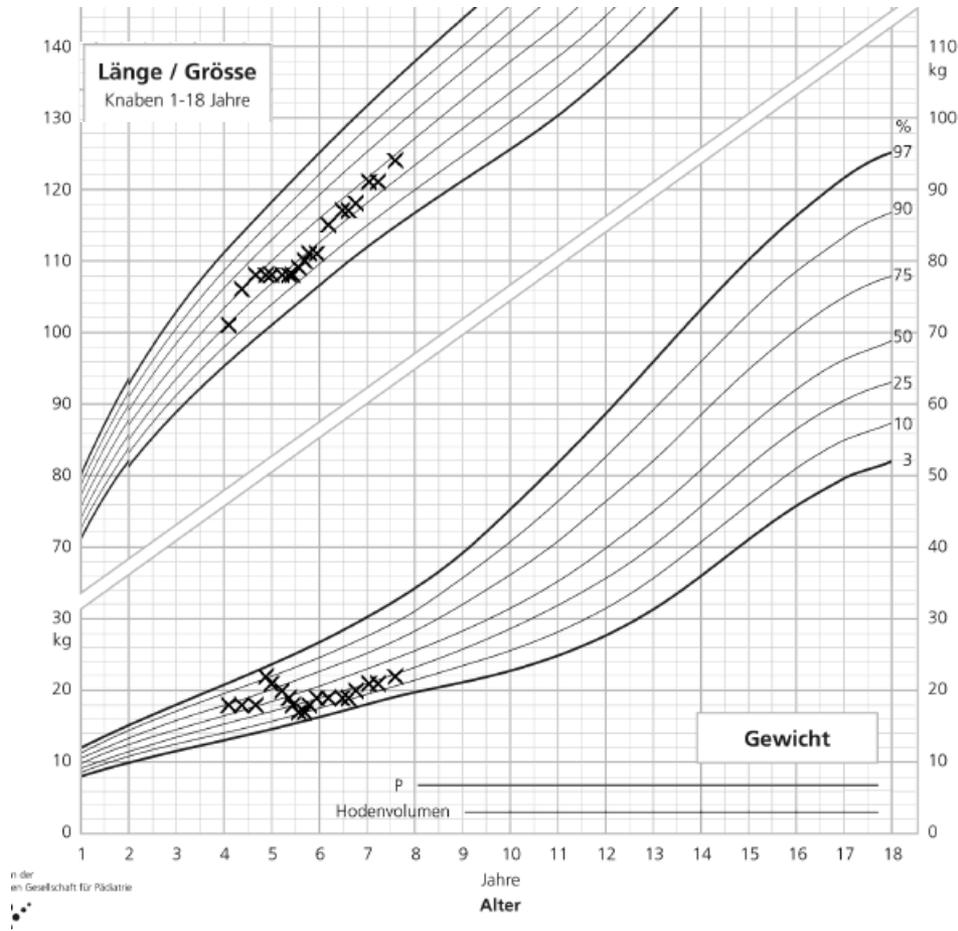


To continue Lucas Story:

- 9/2013: Osteonecrosis Talus
- Core decompression and had to rest for some month in a wheel chair



Percentiles



Lucas

Anne, *15.08.2009

- AML, ED 4/2011, Therapie nach AML-BFM 2004
- Therapierefraktär nach HAM
- SZT: 11/2011 (Alter 2 2/12 Jahre), NR
- MSD, Baby FLAMSA Bu/Cy/ATG, BM
- aGVHD II° Haut, Prednisolon bis d+59, CSA +73
- d +100 gem. Chimärismus, 1x DLI
- 4 Wochen später GVHD I°
- cGVHD 05/12 (7 Monate nach SZT)
rasch progrediente GVHD der Haut (sklerosierende Veränderungen) und des Bindegewebes der Hände und Füße mit Kontrakturen der Gelenke





PCP Pneumonie

11/12



Ruxolitinib
10/14 3/16

MMF
12/12 3/16

ECP
9/12 3/15

MTX
8/12 11/12 2/13 4/15

Sirolimus
6/12 6/13

Methylprednisolon
5/12 11/12

CSA
5/12 10/12

PUVA
5/12 6/12





Physio-Status

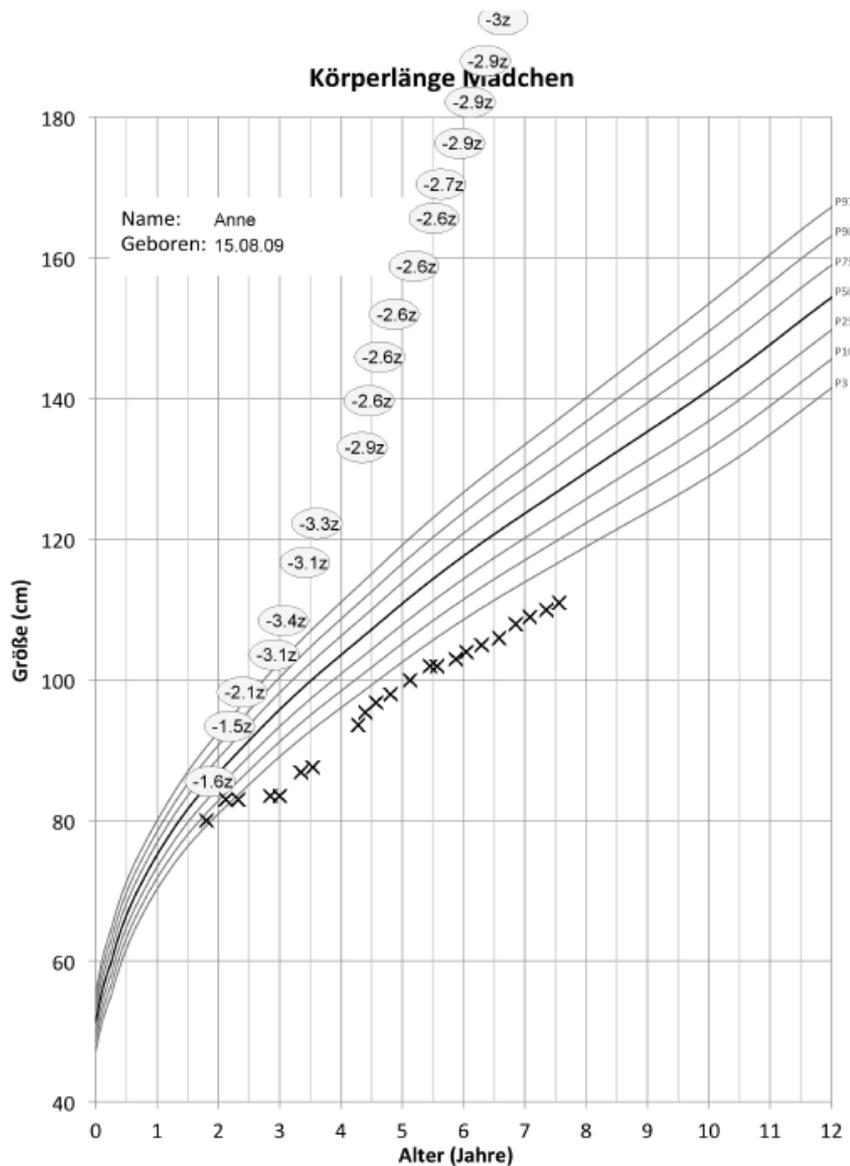
			Rechts	Links
Schultergelenk (ohne Scapula)	Ext/ Flex	40-0-160	60-0-160	50-0-160
	Abd/Add	80-0-40	80-0-40	85-0-40
	AR/IR	80-0-95	80-0-95	65-0-85
Ellbogengelenk	Ext/ Flex	10-0-150	10-0-150	10-0-140
	Pro/Sup.	80-0-90	80-0-75	80-0-90
Handgelenk	Ext/ Flex	90-0-90	90-0-5	80-0-5
	Rdkt/Udkt	30-0-40	5-0-0	5-0-0
Hüftgelenk	Ext/ Flex	10-0-140	10-0-130	10-0-125
	Abd/Add	40-0-20	40-0-20	40-0-20
	AR/IR	70-0-50	70-0-50	70-0-50
Kniegelenk	Ext/ Flex	10-0-150	5-0-150	5-0-150
	Rot.			
Sprunggelenk	DorsExt/ PlantFlex	20-0-50	15-0-10	10-0-5
	Invers/ Evers		} sehr fest, keine Bewegung	
	Pro/Sup.		}	

Schürzengriff	re: ✓ li: ✓	kleine Faust	re: nicht für ausgebreitet li: ausgebreitet
Nackengriff	re: eingeschränkt li: eingeschränkt	Finger spreizen	re: sehr eingeschränkt li: sehr eingeschränkt
Finger-Boden Abstand	20cm	Zangengriff	re: li:

Finger kaum beweglich, keine Streckung möglich

Sonstiges: (Wirbelsäule, etc.)
ok

Körperlänge Mädchen



Luca-David

- Biphänotypische Leukämie, dominant myeloische Expression, Therapie nach AML-BFM 2012-HR
- SZT: 11/2013 (Alter 9 Jahre)
- MSD, Bu/Cy/Mel, BM
- aGVHD III° (Haut II° , Darm III°)
4x MSCs, 3 ECP
- cGVHD 08/2014 (10 Monate nach SZT)
rasch progrediente GVHD der Haut und des Bindegewebes der Extremitäten mit Kontrakturen der Gelenke

Philipp Lahm Fußballcamp

8/15



Rollstuhl-pflichtig

9/14

Haut weicher

1/15

Laufen besser

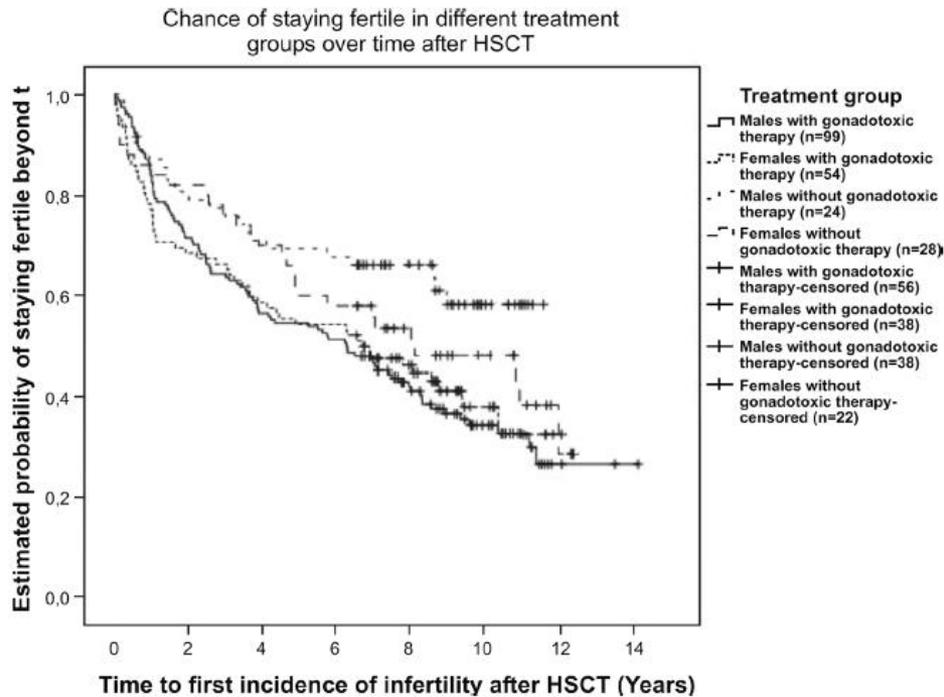
3/15



BISON- (Bewegung und Sport in der pädiatrischen Stammzelltransplantation)



Fertility impairment



Original Article – Clinical Oncology
Journal of Cancer Research and Clinical Oncology
January 2015, Volume 141, Issue 1, pp 135-142

Dynamics of fertility impairment and recovery after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in childhood and adolescence: results from a longitudinal study

C. Pfitzer, H. Orawa, M. Balcerek, T. Langer, U. Dirksen, P. Keslova, N. Zubarovskaya, F. R. Schuster, A. Jarisch and 2 more



2. Frankfurter Symposium

UNIVERSITÄTS
KLINIKUM FRANKFURT
GOETHE-UNIVERSITÄT

2. FRANKFURTER SYMPOSIUM
ZUM ERHALT DER
FERTILITÄT BEI PÄDIATRISCHEN
ERKRANKUNGEN

MÖGLICHKEITEN · PERSPEKTIVEN · ERFAHRUNGEN

VERANSTALTER: UNIVERSITÄTSKLINIKUM FRANKFURT

WISSENSCHAFTLICHE LEITUNG: PROF. DR. T. KLINGEBIEL, PROF. DR. P. BADER, DR. A. JARISCH (Klinik für Kinder- und Jugendmedizin)
PROF. DR. F. OCHSENDORF (Klinik für Dermatologie/Andrologie)
PROF. DR. U. ROLLE (Klinik für Kinderchirurgie)
PD DR. N. SÄNGER (Klinik für Frauenheilkunde/Reproduktionsmedizin)

DATUM UND ZEIT: **27./28. APRIL 2018** (keine Teilnahmegebühr)

Fertility impairment

PODIUMSDISKUSSION AM FREITAG, 27. APRIL 2018

16:00 - 17:30 Uhr

Thema: „Fertilitätsverlust bei Kindern und Jugendlichen: wie gehen wir mit dieser Verantwortung um?“

- Moderation:** *Dr. Karl-Heinz Wellmann*
Biologe und Wissenschaftsjournalist
- Teilnehmer:** *Dr. Ralf-Norbert Bartelt MdL*
Gesundheits- und sozialpolitischer Sprecher der CDU-Landtagsfraktion
- Dr. Roland Strasheim*
AOK Hessen
- Prof. Dr. Mathias Freund*
Vorsitzender des Kuratoriums Deutsche Stiftung für junge Erwachsene mit Krebs
- Renate Pfeifer*
Patientenvertretung im GBA und Vorstandsmitglied der BAG Selbsthilfe
- PD Dr. Nicole Sängler*
FertiPROTEKT-Vorstandsmitglied, Leitung Reproduktionsmedizin, Universitätsklinikum Frankfurt
- Prof. Dr. Thomas Klingebiel*
Direktor der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Frankfurt
- Adriana Sipione*
Mutter einer Patientin

Gemeinsames Get-together im Anschluss (um Anmeldung wird gebeten)

SYMPOSIUM AM SAMSTAG, 28. APRIL 2018

- 9:00 - 9:15 Uhr **Begrüßung und Bericht von der Podiumsdiskussion**
Dr. A. Jarsch
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Schwerpunkt Stammzelltransplantation und Immunologie, Universitätsklinikum Frankfurt
PD Dr. N. Sängler
Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Universitätsklinikum Frankfurt
- 9:15 - 9:45 Uhr **„Die Arzt-Patienten-Kommunikation bezüglich Kinderwunsch und Fertilitätsverlust bei onkologischen Patienten im jungen Erwachsenenalter“**
Dr. D. Richter
Department für Psychische Gesundheit, Abteilung für Medizinische Psychologie und Medizinische Soziologie, Universitätsklinikum Leipzig
- 9:45 - 10:15 Uhr **„Fertility preservation in France: past, present and future ... practices and results“**
Prof. Dr. J.-H. Dalle
Hôpital Robert-Debré, Paris, Frankreich
- 10:15 - 10:45 Uhr **Pause**
- 10:45 - 11:15 Uhr **„Etablierung einer pädiatrischen Fertilitätsberatung: das Frankfurter Modell. Strukturen – Erfahrungen – Perspektiven“**
Dr. A. Barnbrock
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Frankfurt
- 11:15 - 11:45 Uhr **„Projekt FeCt Hämatologie zur Untersuchung der Fertilität bei Patienten mit chronischen anämischen Erkrankungen“**
Prof. Dr. A. Borgmann-Staudt
Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Onkologie und Hämatologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin
- 12:00 - 13:00 Uhr **Mittagspause**
- 13:00 - 13:30 Uhr **„Clinical practice guideline development for fertility preservation in children, adolescents and young adults with cancer within the PanCareLIFE“**
A. Font-Gonzalez, MSc, PhD
Department of Pediatric Oncology, Emma Children's Hospital, Academic Medical Center, Amsterdam, Niederlande
- 13:30 - 14:00 Uhr **„Developing new human oocytes in vitro“**
Prof. Dr. E. Telfer
University of Edinburgh, Vereinigtes Königreich
- 14:00 - 14:30 Uhr **Pause**
- 14:30 - 15:00 Uhr **„Infertility after oncological therapy (in boys): Can we develop stem cell based therapies?“**
Prof. Dr. S. Schlatt
Centrum für Reproduktionsmedizin und Andrologie, Universitätsklinikum Münster
- 15:00 - 15:30 Uhr **„Ovarian reserve: Is AMH an accurate parameter for estimating the primordial follicle pool?“**
Prof. Dr. M. von Wolff
Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Inselspital Bern, Schweiz
- 15:30 - 16:00 Uhr **Offenes Plenum/Diskussion/Fragen**



vorher



nachher





Pediatric Stem Cell Transplantation & Immunology: Peter Bader / Evelyn Ullrich / Thomas Klingebiel

Pädiatrische Hämatologie und Onkologie

T. Klingebiel, P. Bader, J. Sörensen,
A. Jarisch, E. Rettinger, A. Willasch, S.
Schöning, N. Doberschütz, A. Barenbrock

