



UNIKLINIK
KÖLN

Allogene Stammzelltransplantation bei MDS



PD Dr. Christof Scheid
Klinik I für Innere Medizin
Uniklinik Köln

(Hochdosis)chemotherapie/ Konditionierung

-Aplasiogen

-Myeloablativ

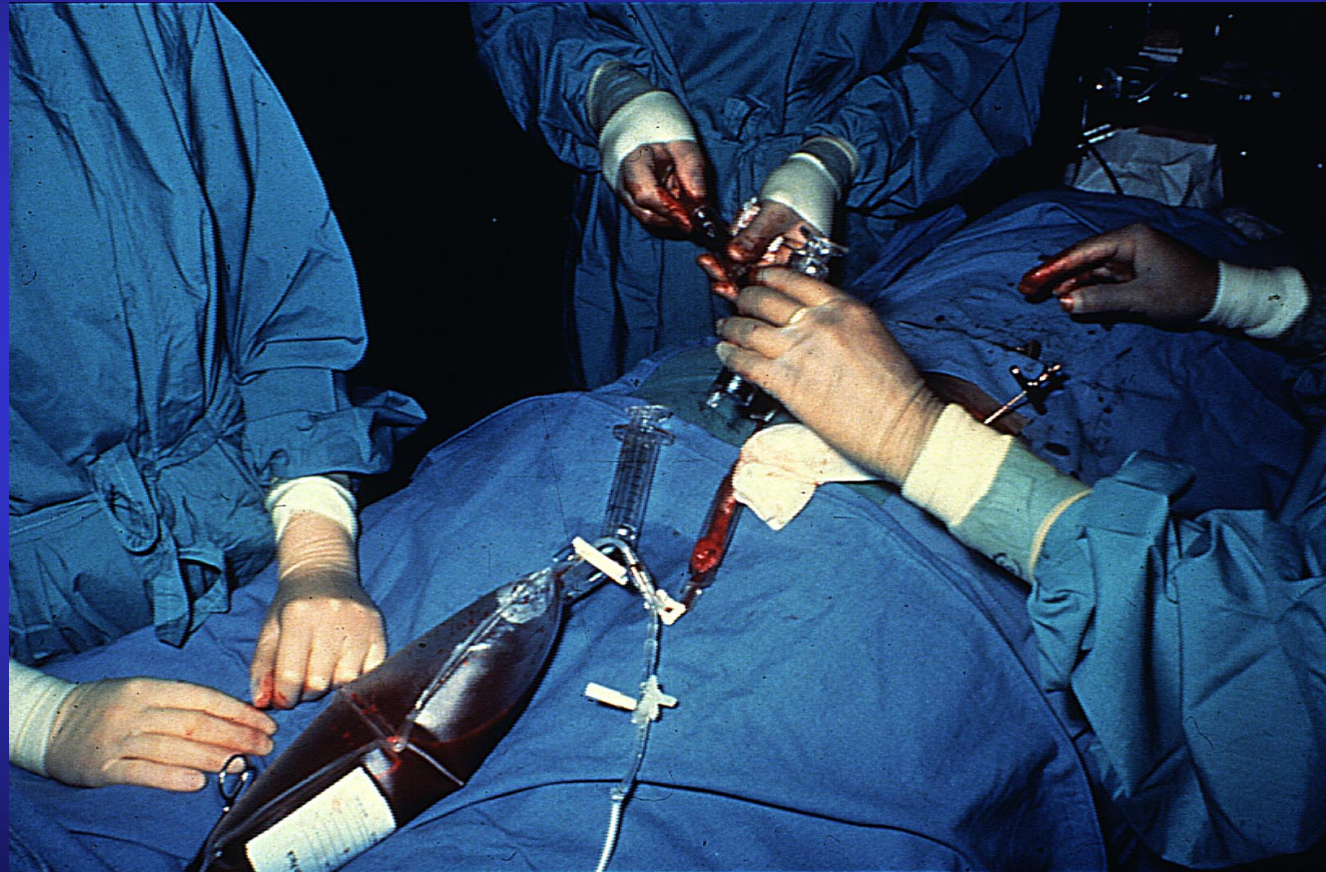
Autologe Stammzelltransplantation (ASZT)

Allogene Stammzelltransplantation (aSZT)

-Nicht- Myeloablativ

Allogene Stammzelltransplantation (aSZT)

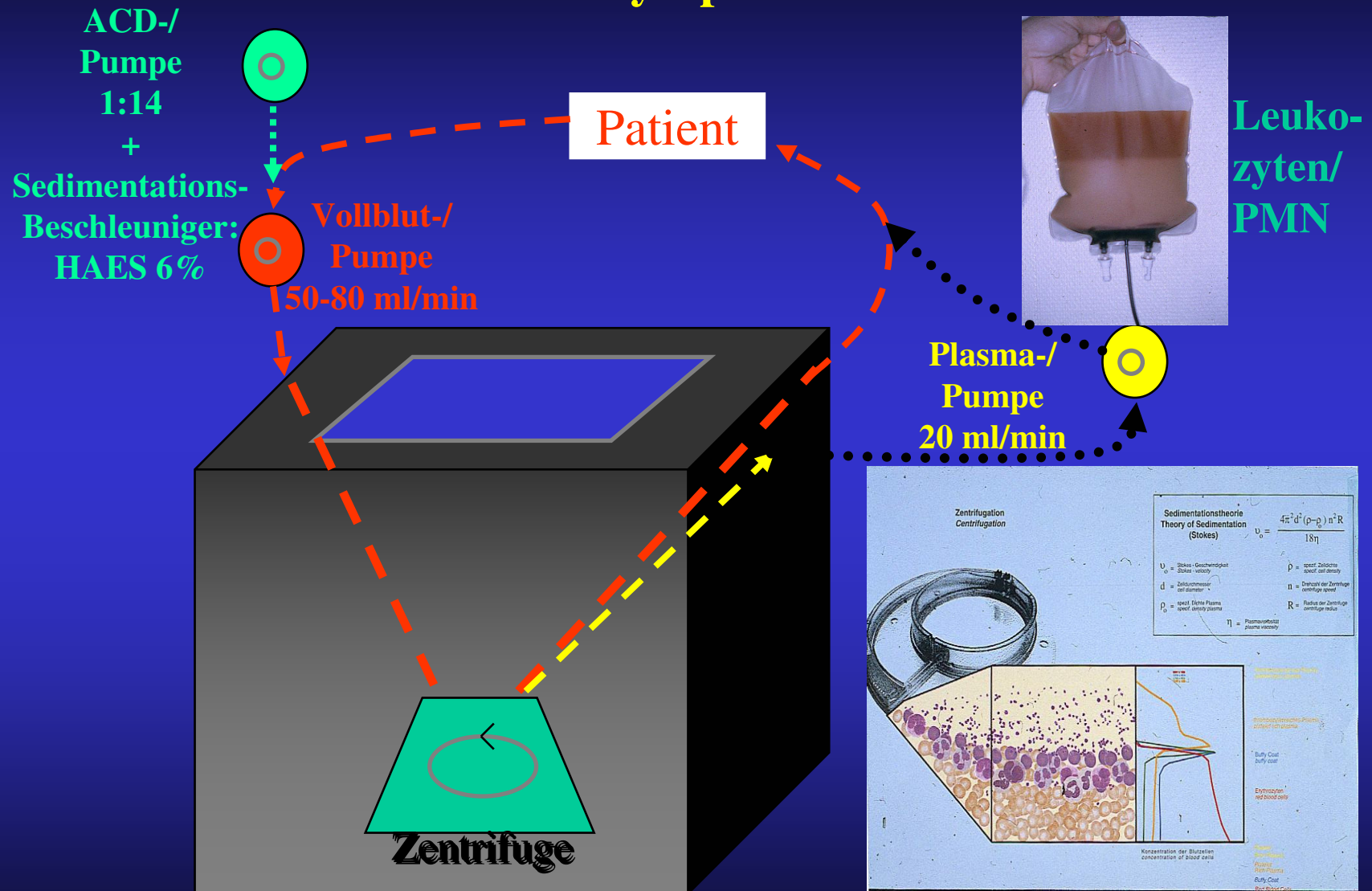
Knochenmark-Entnahme



Stammzellmobilisierung

- Übertreten von Stammzellen aus dem Knochenmark ins Blut
- nach Chemotherapie
- nach Wachstumsfaktor-Gabe (z.B. G-CSF)
- (Blockierung von Adhäsionsmolekülen)
- (nach Myokardinfarkt ???)

Leukozytapherese





Lagerung in Flüssigstickstoff



Stammzell-“Transplantation“





Genial fürs
Leben.

Ihre Stammzellen
gegen Leukämie.

www.dkms.de

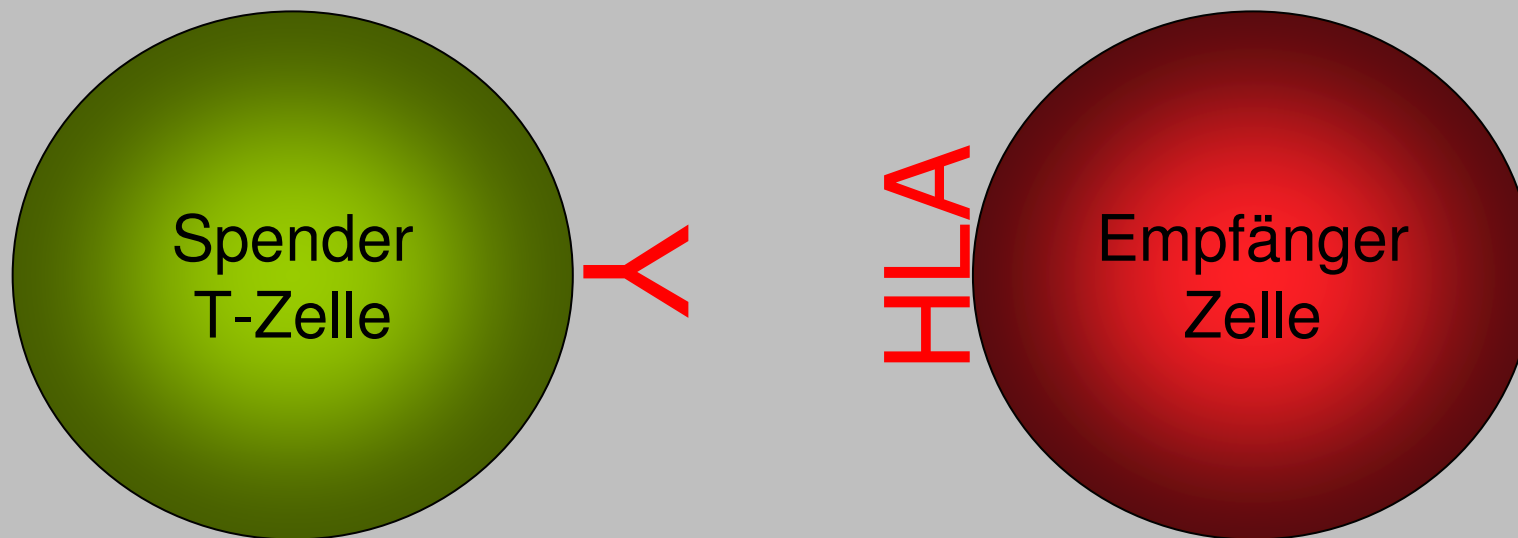


JEDER EINZELNE ZÄHLT

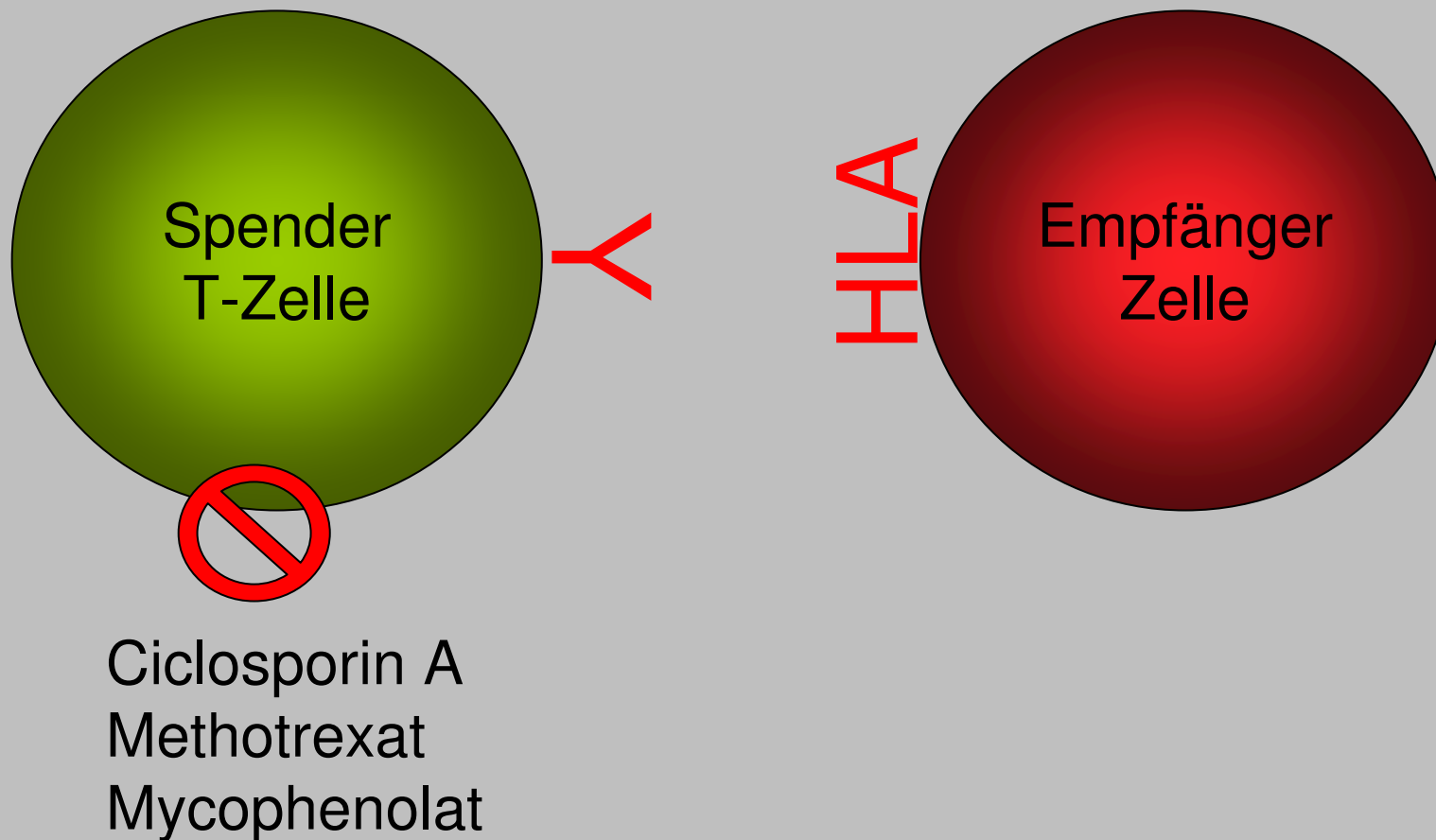
Human Leukocyte Antigens (HLA)

	Patient	Spender
Klasse I	A 6 21	A 6 21
	B 27 61	B 27 61
	C 7 18	C 7 18
Klasse II	DR 2 16	DR 2 16
	DQ 1 8	DQ 1 8

Allogene Toleranzentwicklung



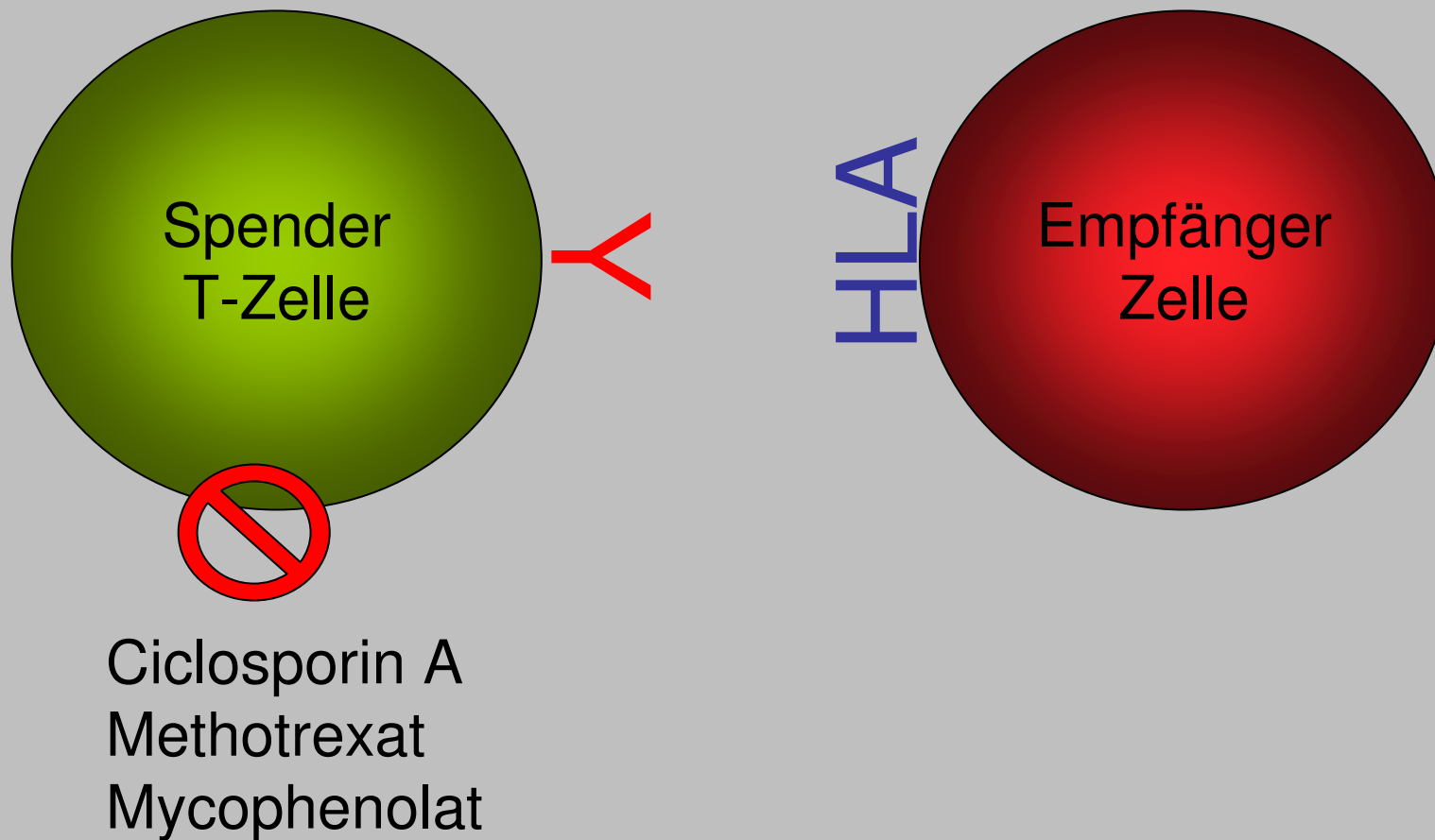
Allogene Toleranzentwicklung



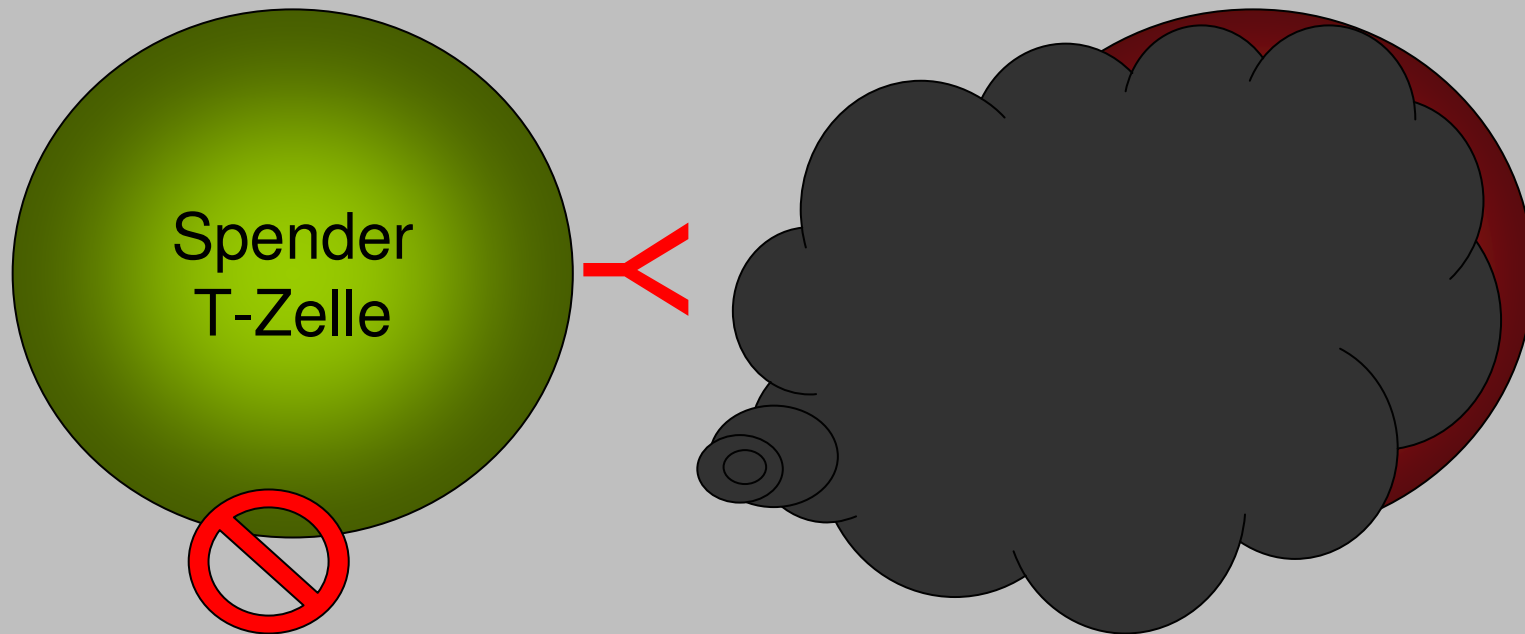
Human Leukocyte Antigens (HLA)

	Patient	Spender
Klasse I	A 6 21	A 1 21
	B 27 61	B 27 61
	C 7 18	C 7 18
Klasse II	DR 2 16	DR 2 18
	DQ 1 8	DQ 1 8

HLA-Inkompatibilität

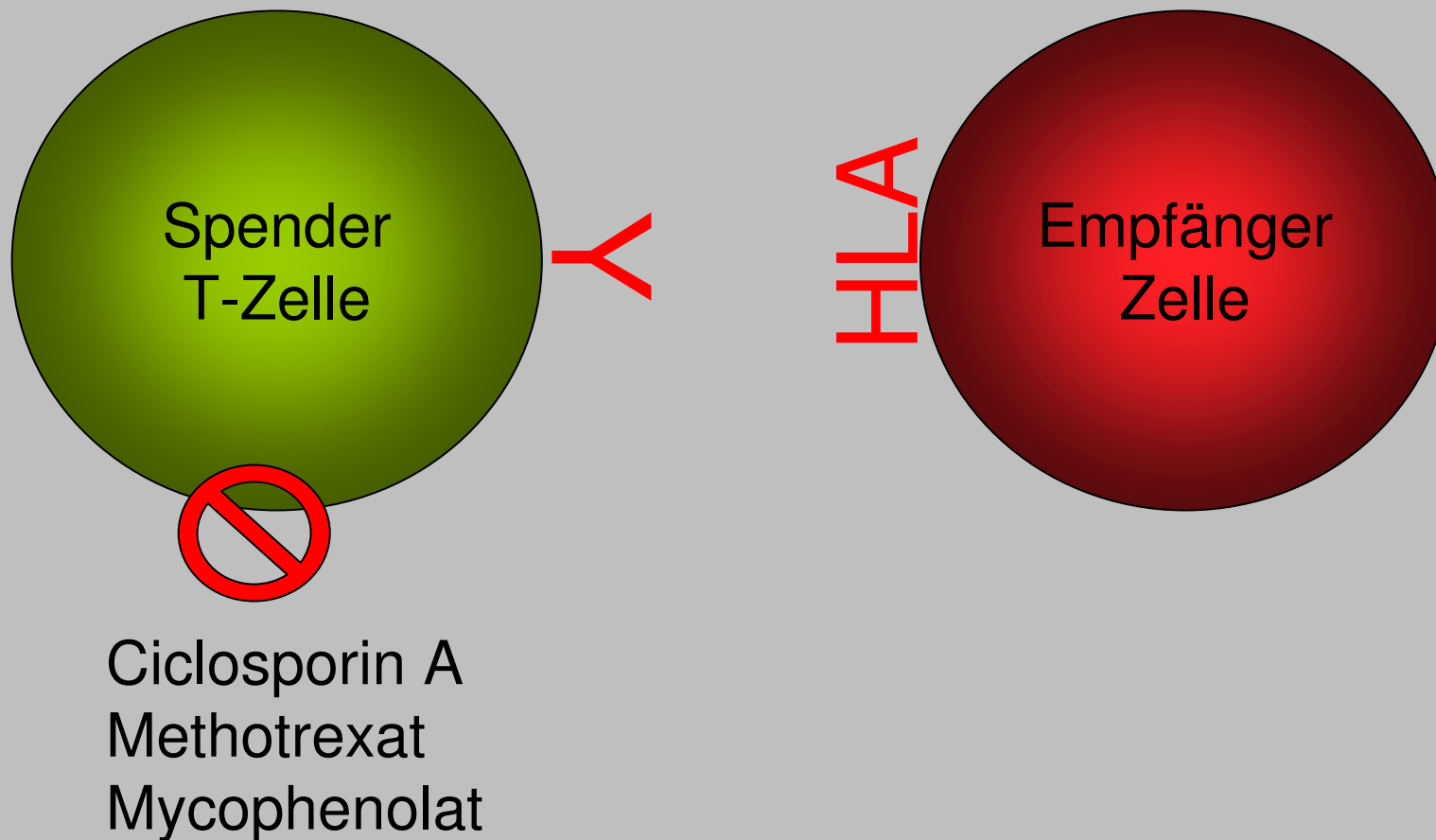


Graft-versus-Host-Reaktion

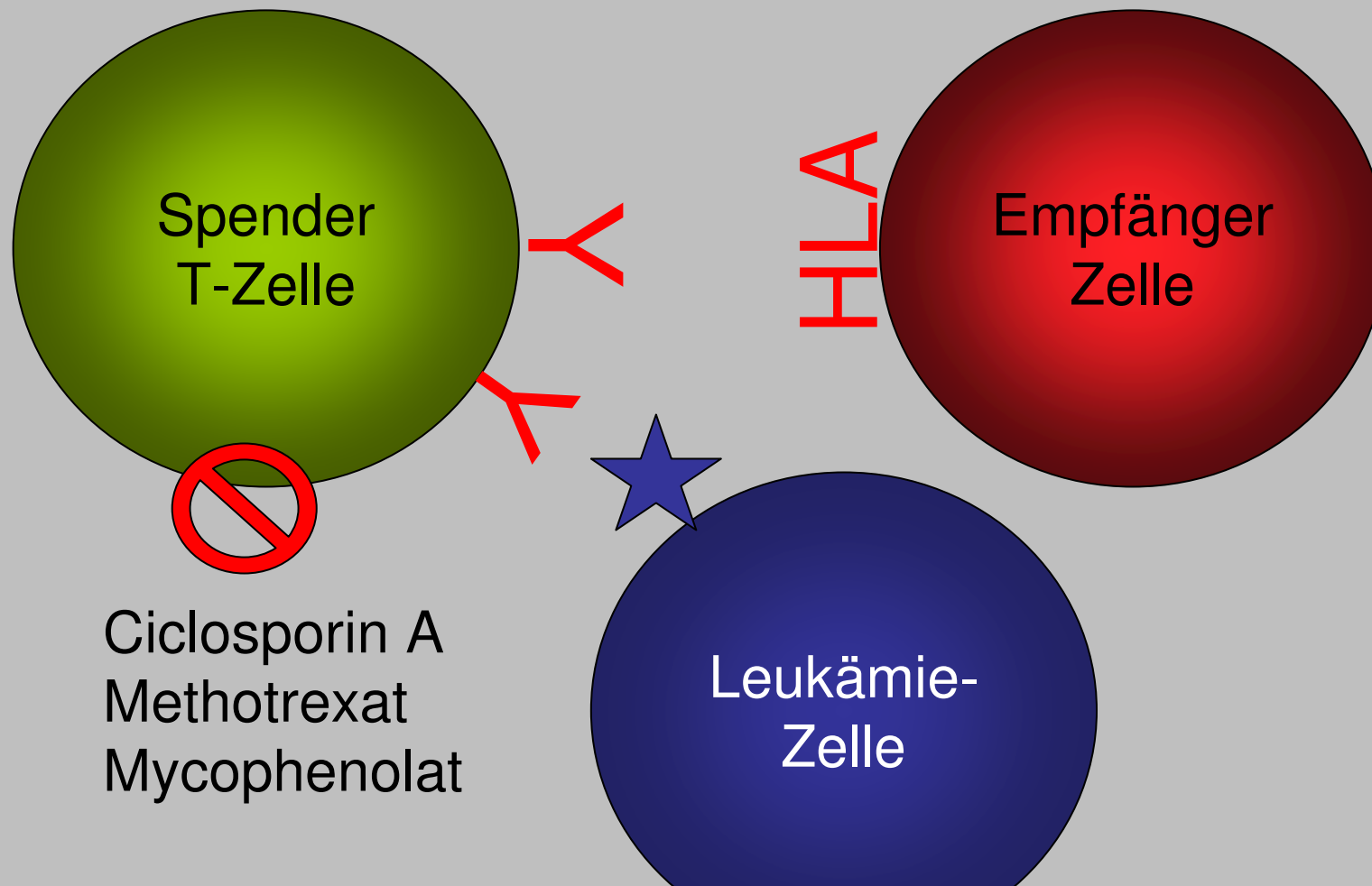


Ciclosporin A
Methotrexat
Mycophenolat

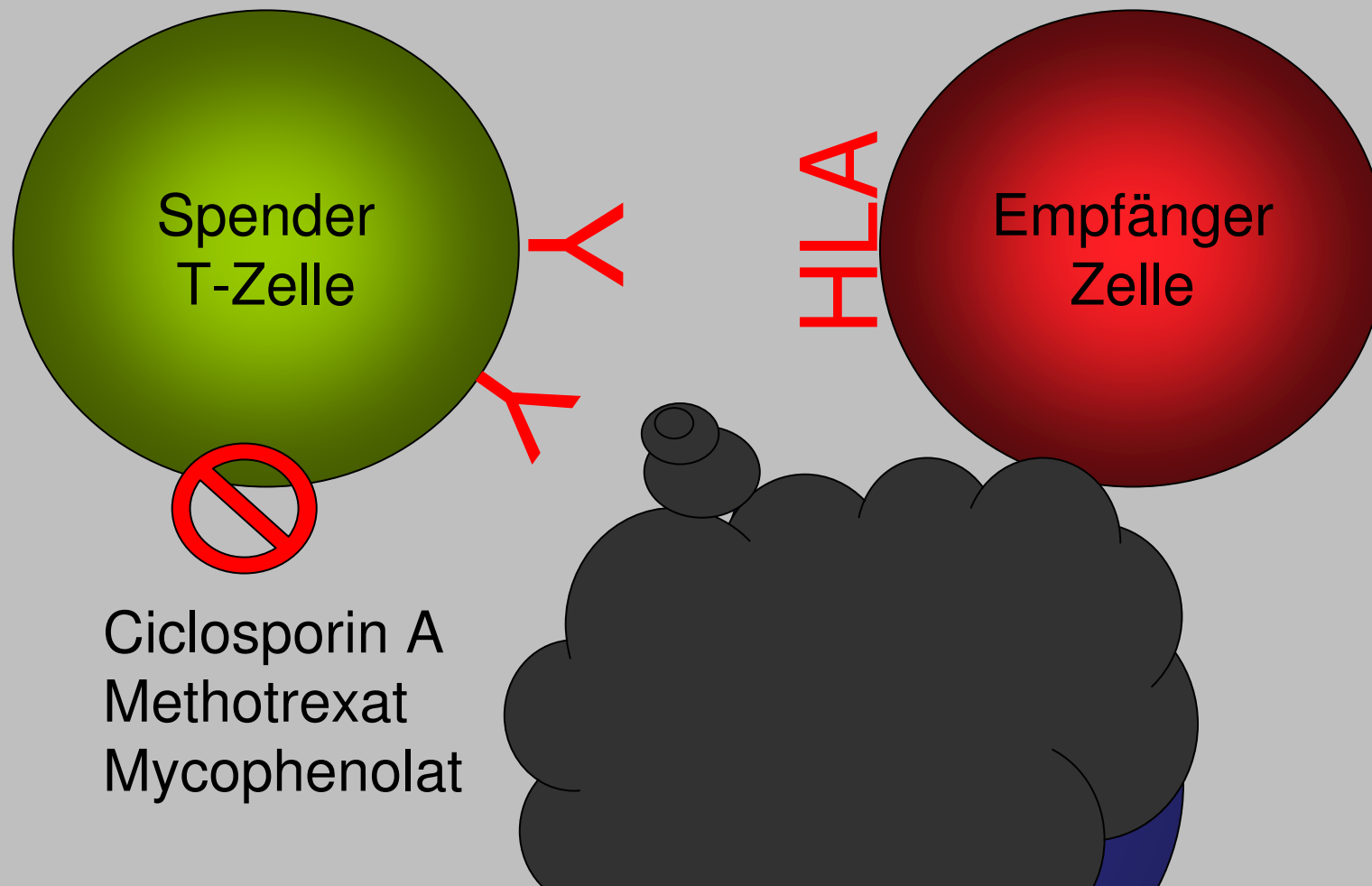
Allogene Toleranzentwicklung



Graft-versus-Leukemia-Effekt

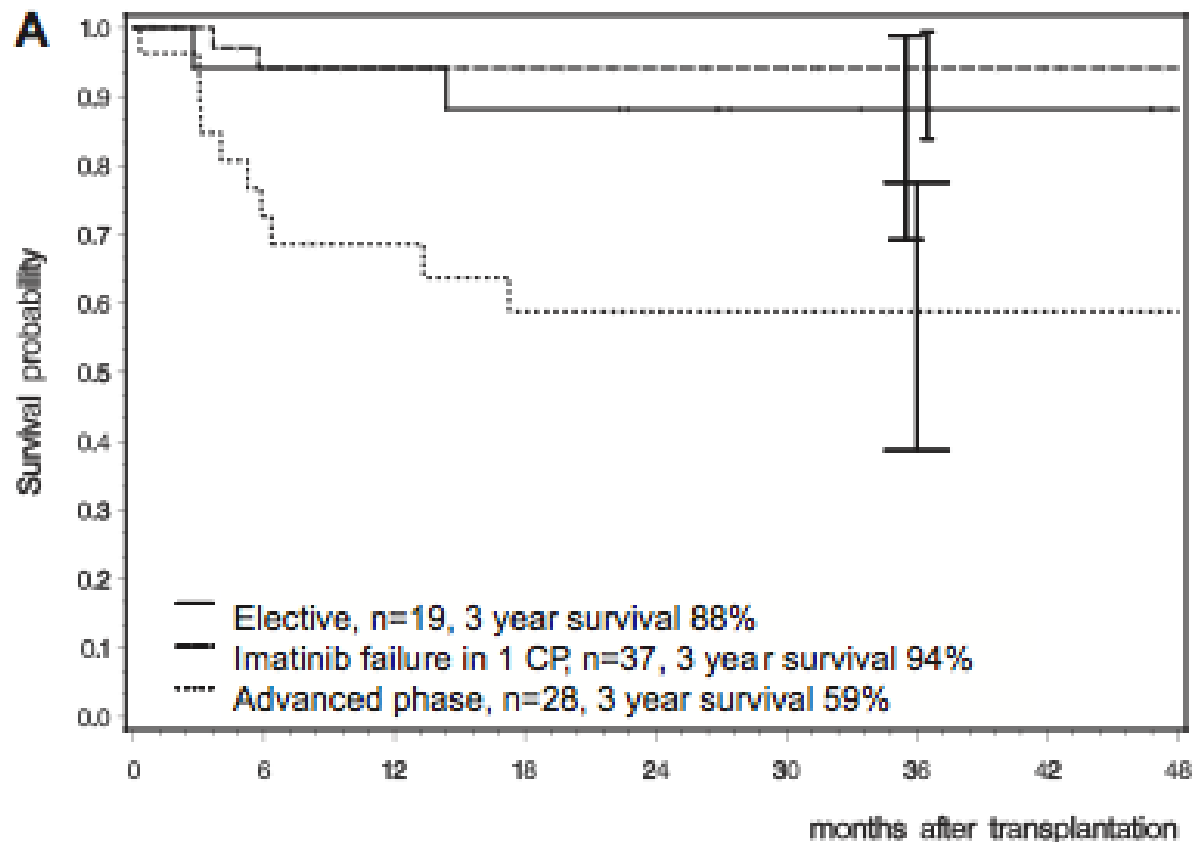


Graft-versus-Leukemia-Effekt





Stammzelltransplantation bei chronischer myeloischer Leukämie (Saussele Blood 2010)





Warum allogene Stammzelltransplantation?

Hochdosis-Chemotherapie: Blasten-Reduktion

Stammzellen: rasches Anwachsen gesunder Spenderzellen

Spender-Immunsystem: Lebenslange Immunantwort gegen
MDS/AML-Rückfall

Rückbildung vom MDS-assoziierten Autoimmun-Phänomenen



Das grosse ABER:

Akute Nebenwirkungen der Chemotherapie: Leber, Niere, Darm,
Ernährungsprobleme, Immobilität

Längere Aplasiephase: Bakterielle Infektionen

Immunsuppressive Medikamente: Pilz- und Virusinfektionen

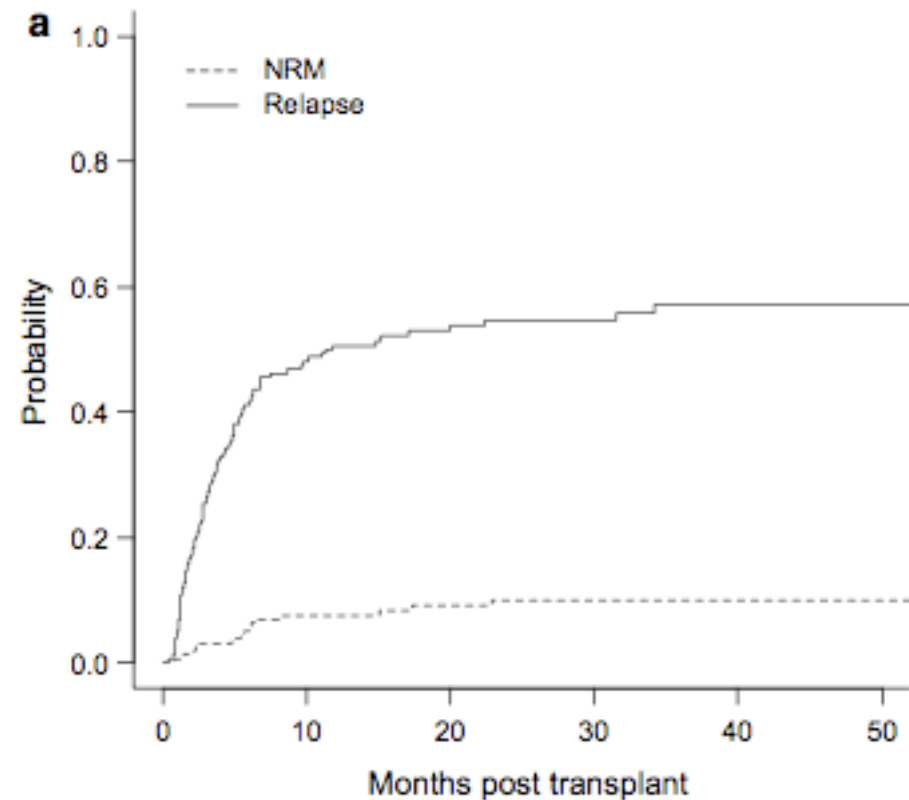
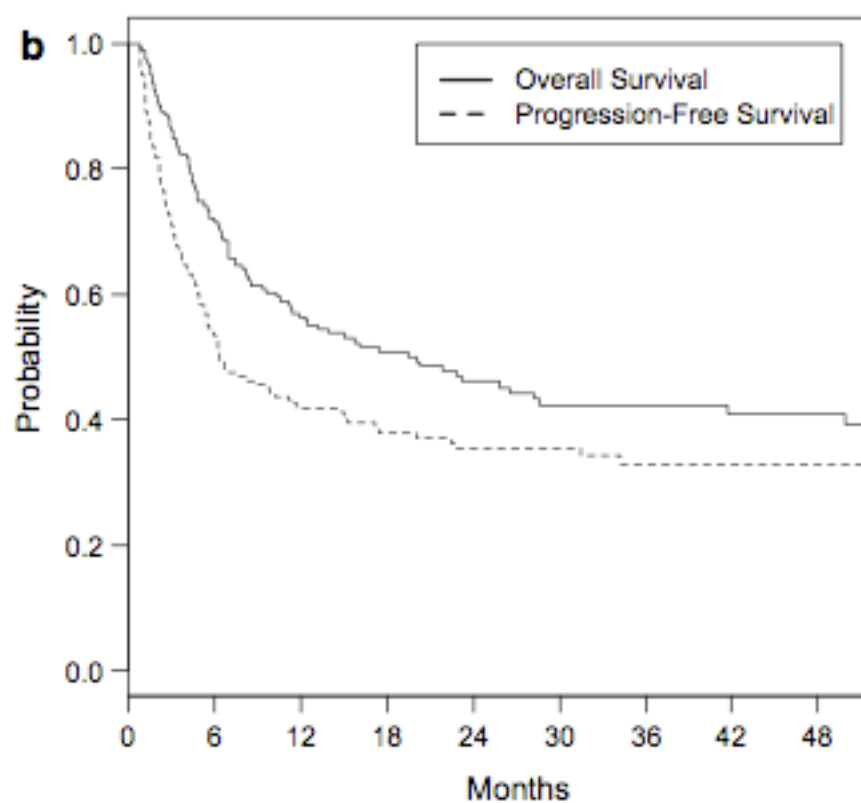
Spender-Immunsystem: Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion
(Graft-versus-Host-disease, GvHD)

Rückfallgefahr trotz Transplantation!



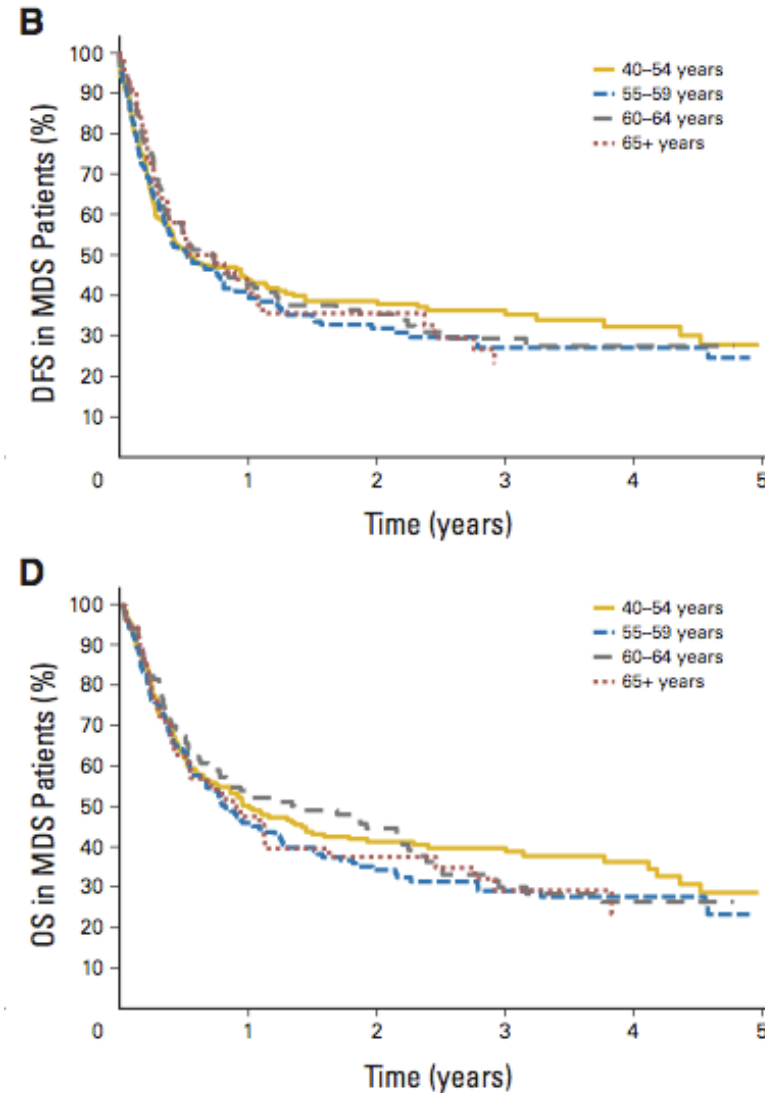
Reduced-Intensity Conditioning Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients Over 60 Years: Hematologic Malignancy Outcomes Are Not Impaired in Advanced Age

John Koreth,¹ Julie Aldridge,² Haesook T. Kim,² Edwin P. Alyea, III,¹ Corey Cutler,¹ Philippe Armand,¹ Jerome Ritz,¹ Joseph H. Antin,¹ Robert J. Soiffer,¹ Vincent T. Ho¹





MDS: Transplantationsergebnisse mit RIC



Die Rolle von Komorbidität?

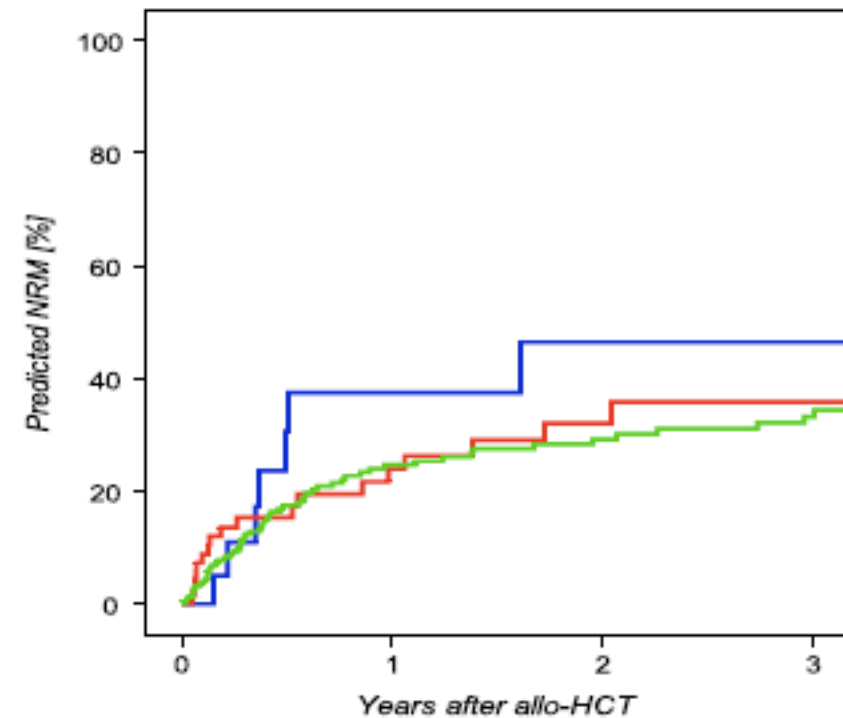
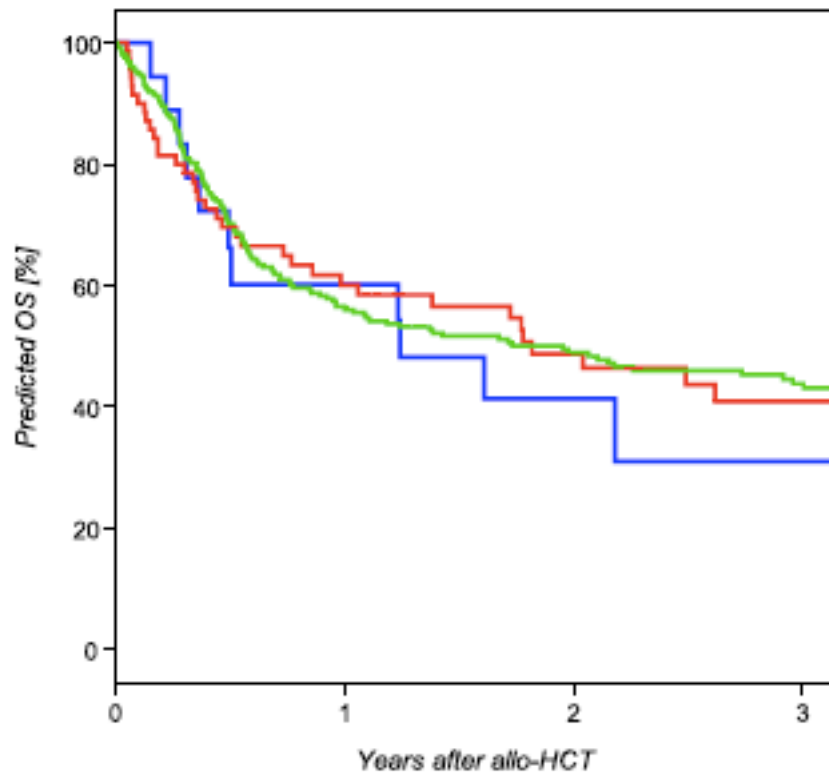


Figure 3. Cumulative incidence of non-relapse mortality (NRM) according

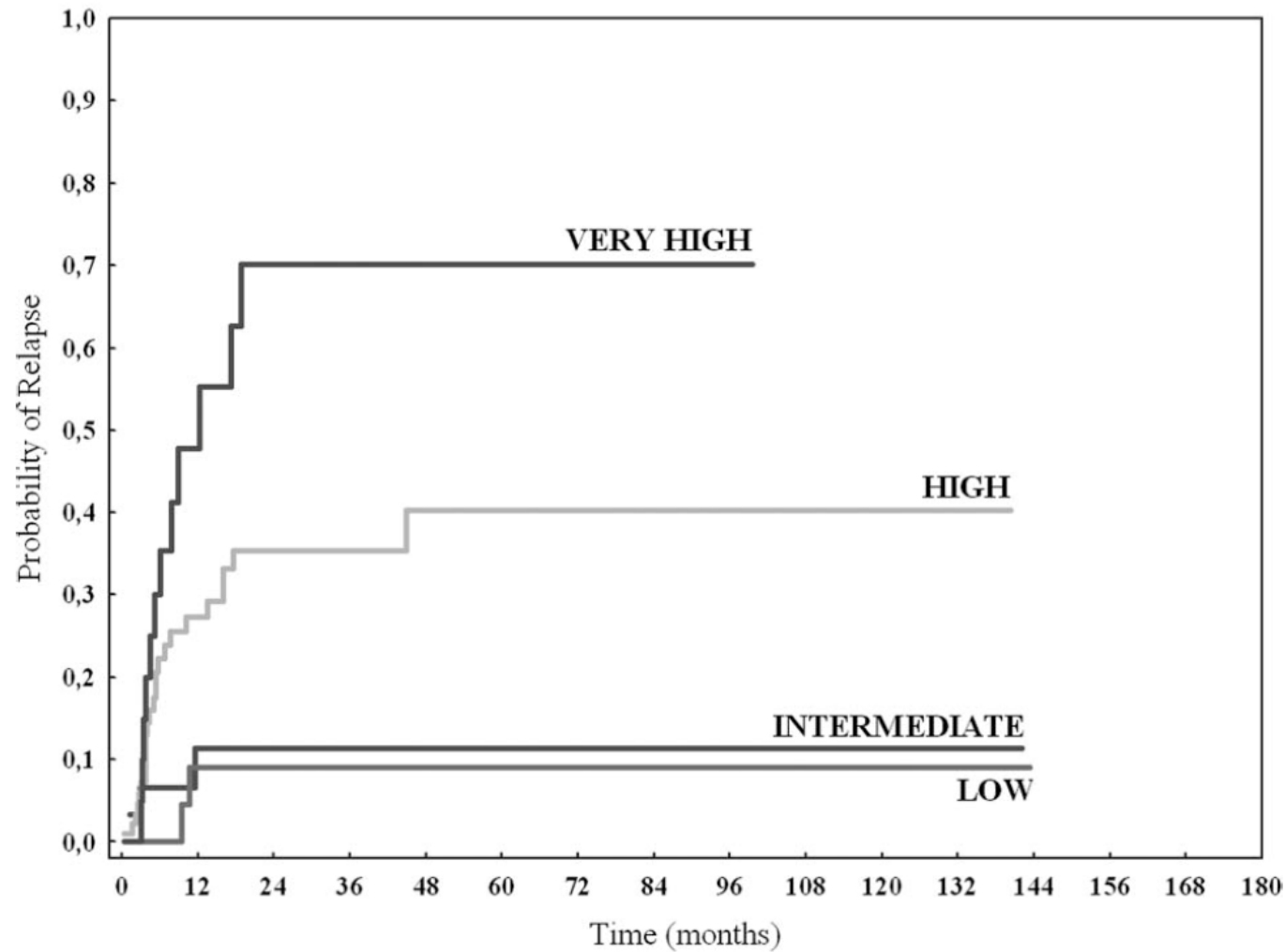
Birninger et al. BBMT 2011



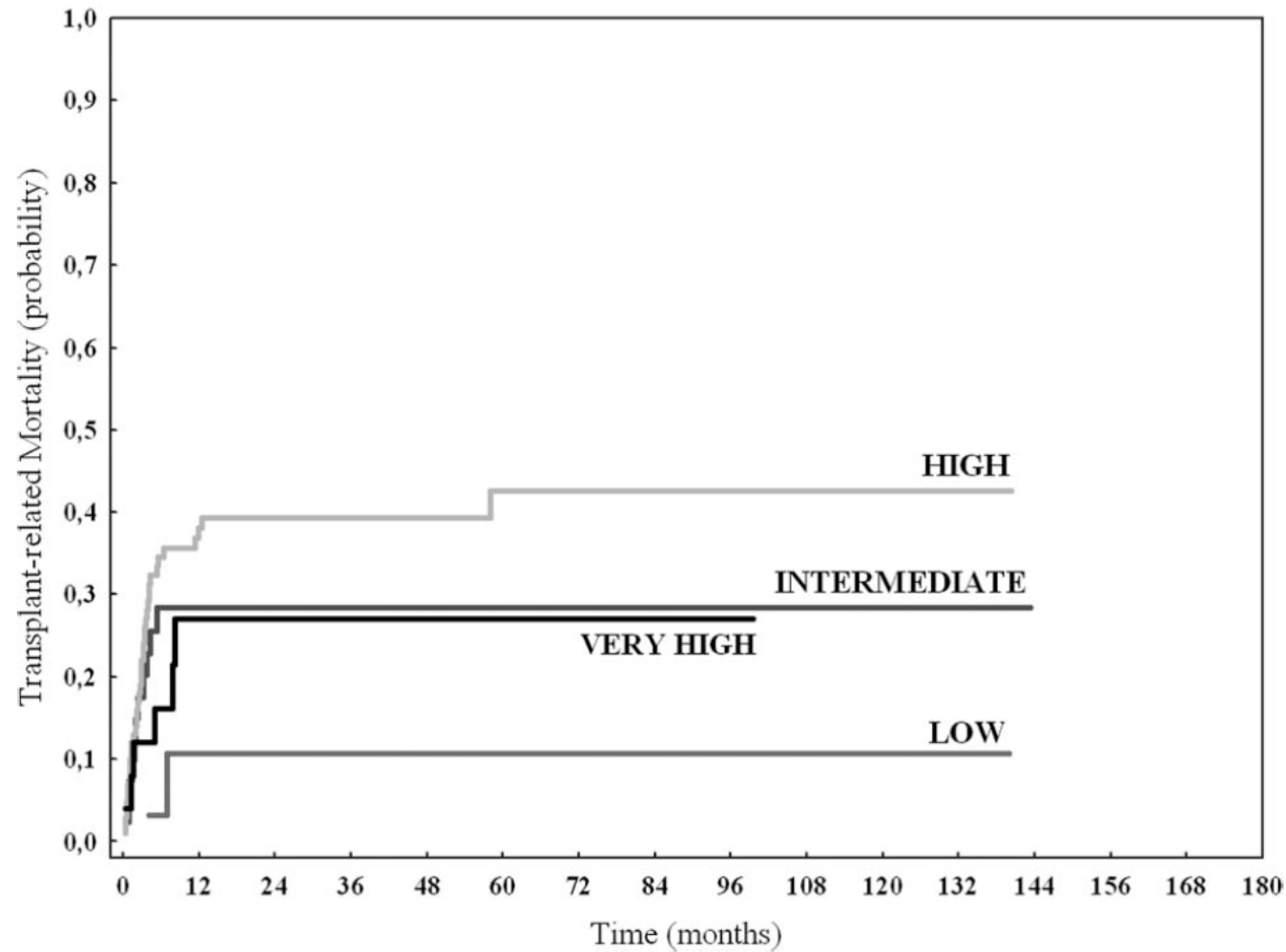
Variable	0	1	2	3
WHO category	RA, RARS, isolation 5q–	RCMD, RCMD-RS	RAEB-1	RAEB-2
Karyotype*	Good	Intermediate	Poor	–
Transfusion requirement	No	Regular	–	–

*Karyotype: good: normal, -Y, del(5q), del(20q); poor: complex (≥ 3 abnormalities), chr 7 anomalies; and intermediate: other abnormalities.

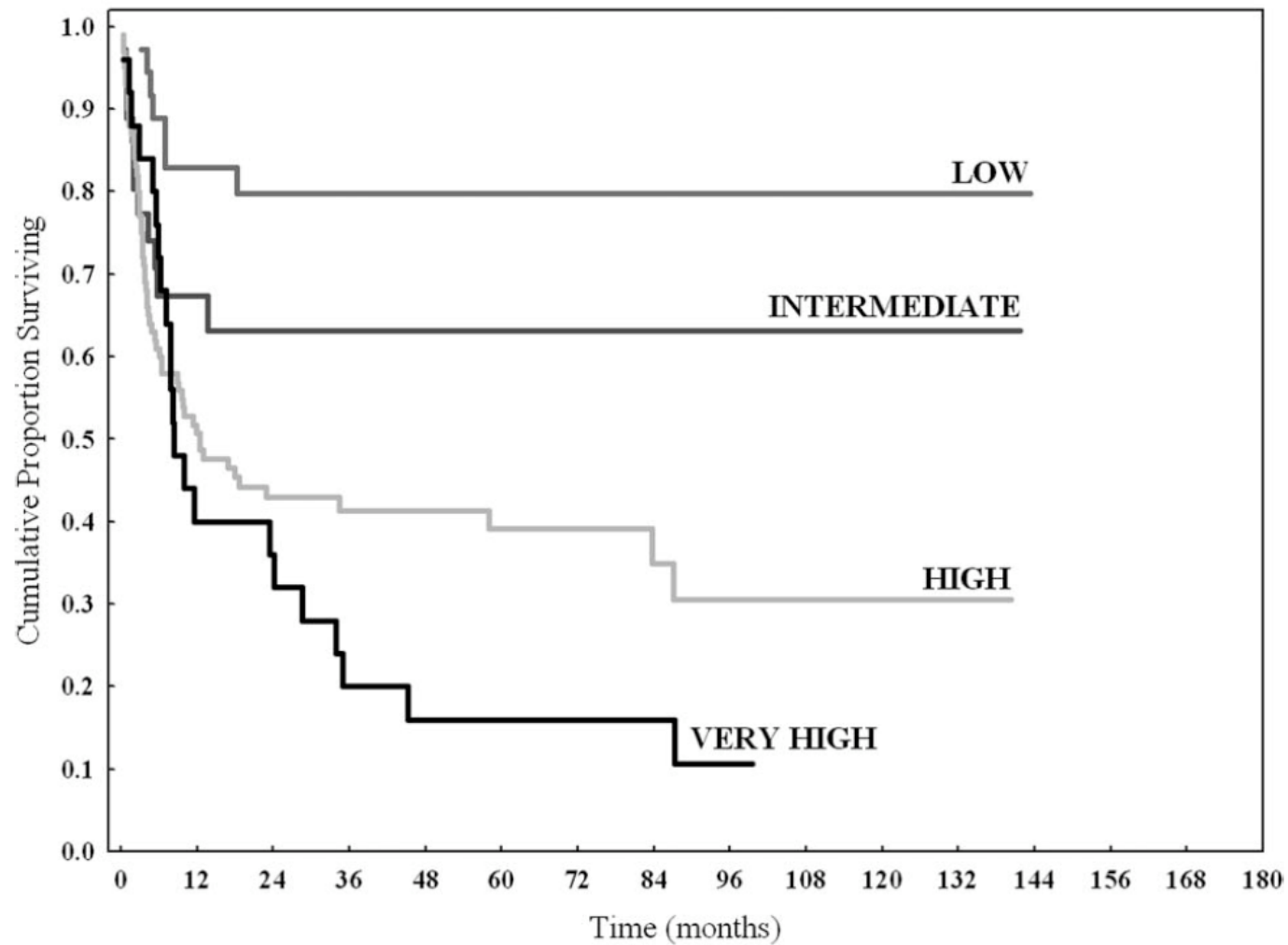
Score	WPSS subgroup	Median survival (months) Italian cohort	Median survival (months) German cohort
0	Very low	103	141
1	Low	72	66
2	Intermediate	40	48
3–4	High	21	26
5–6	Very high	12	9



Alessandrino et al, BLOOD 2008



Alessandrino et al, BLOOD 2008

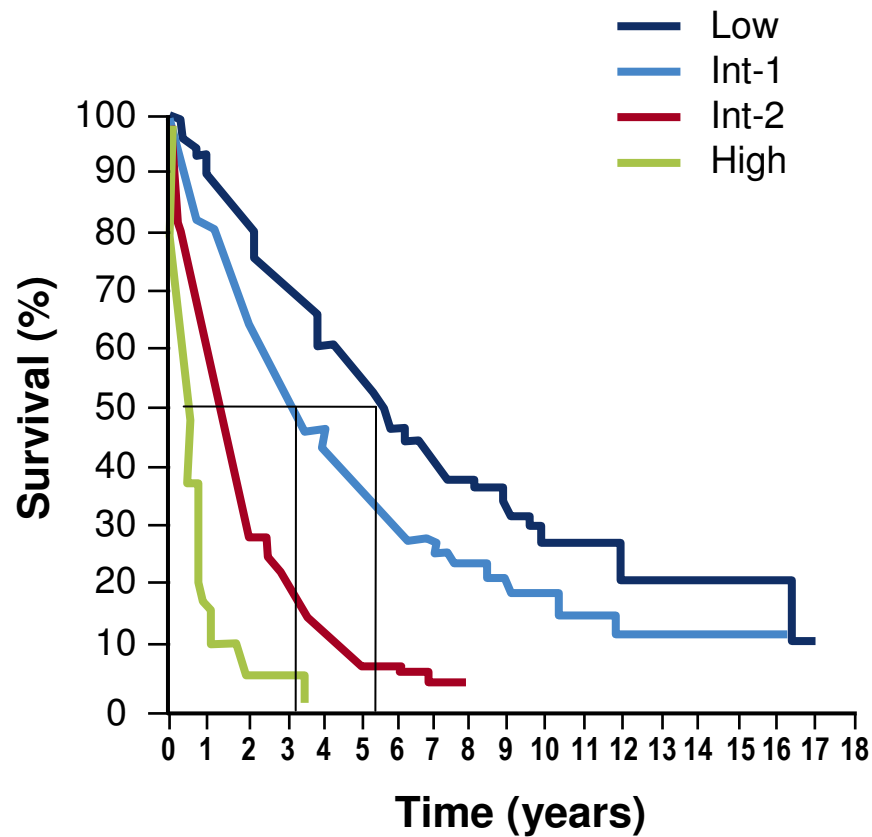


Alessandrino et al, BLOOD 2008

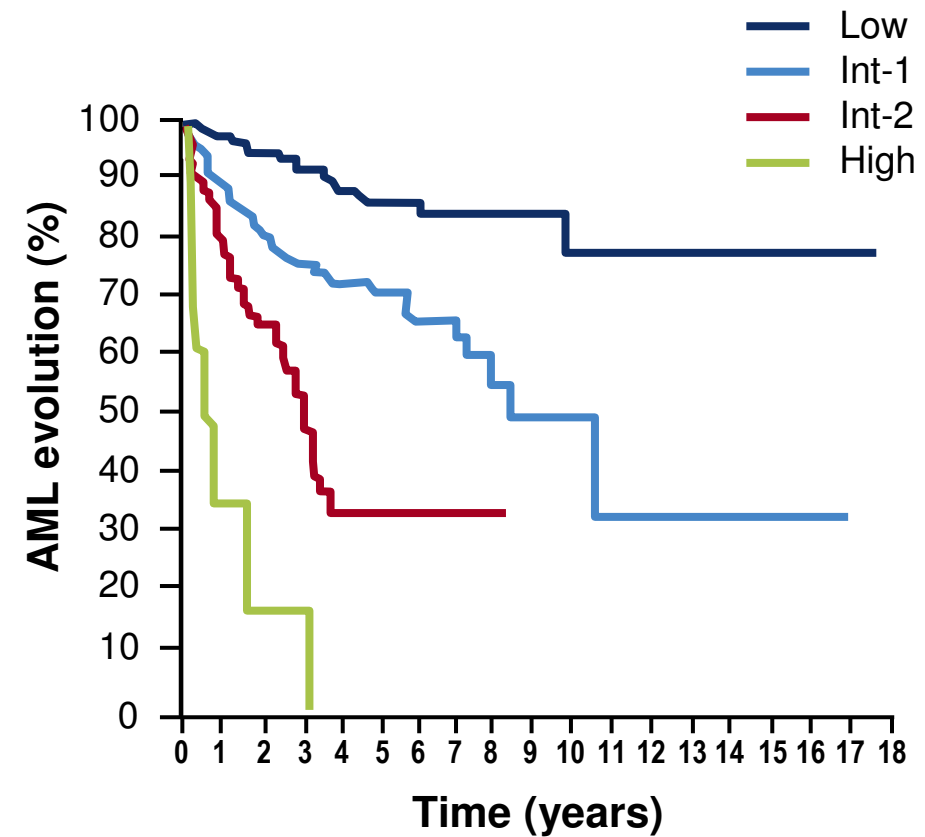


Prognose des MDS nach IPSS

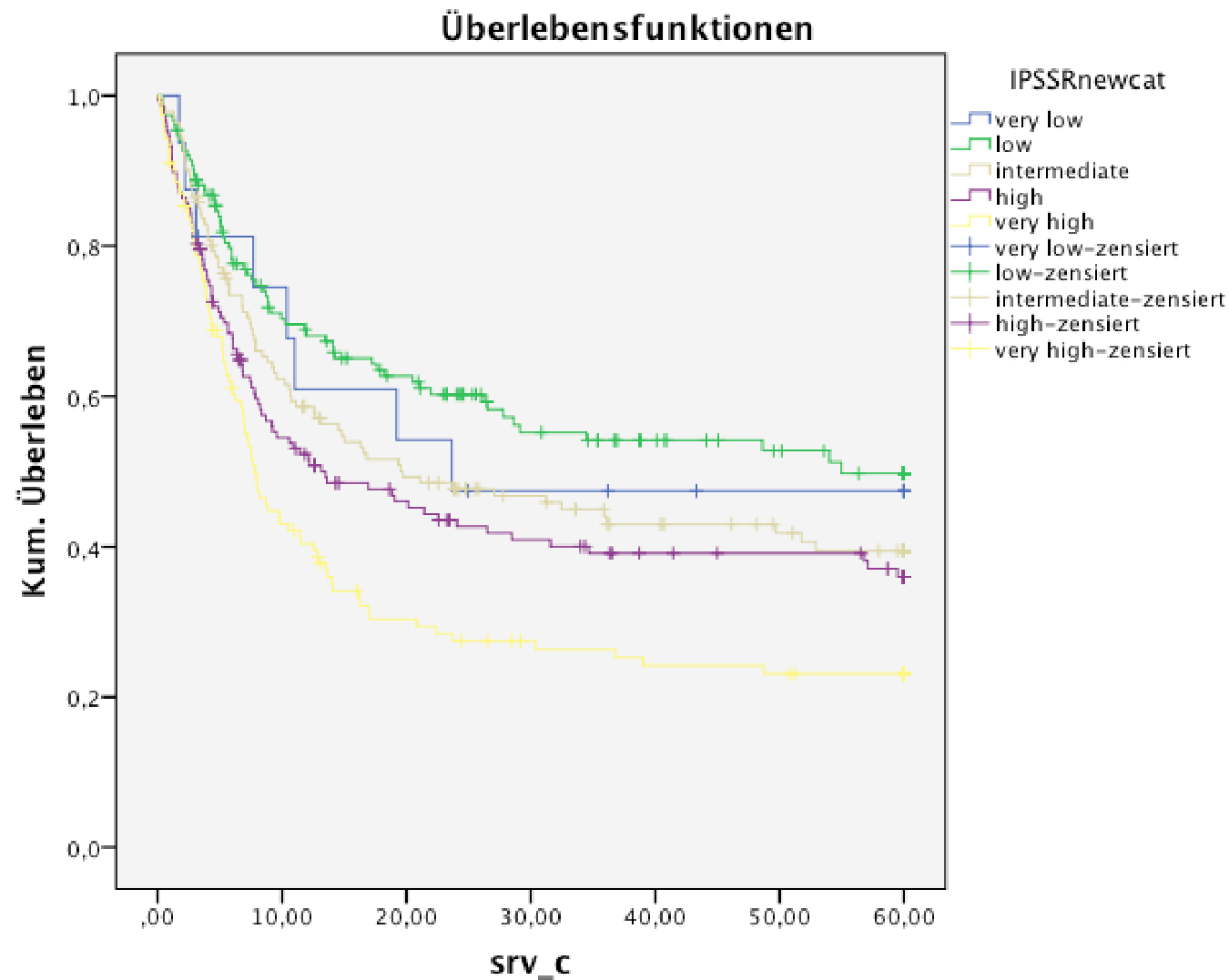
Überleben



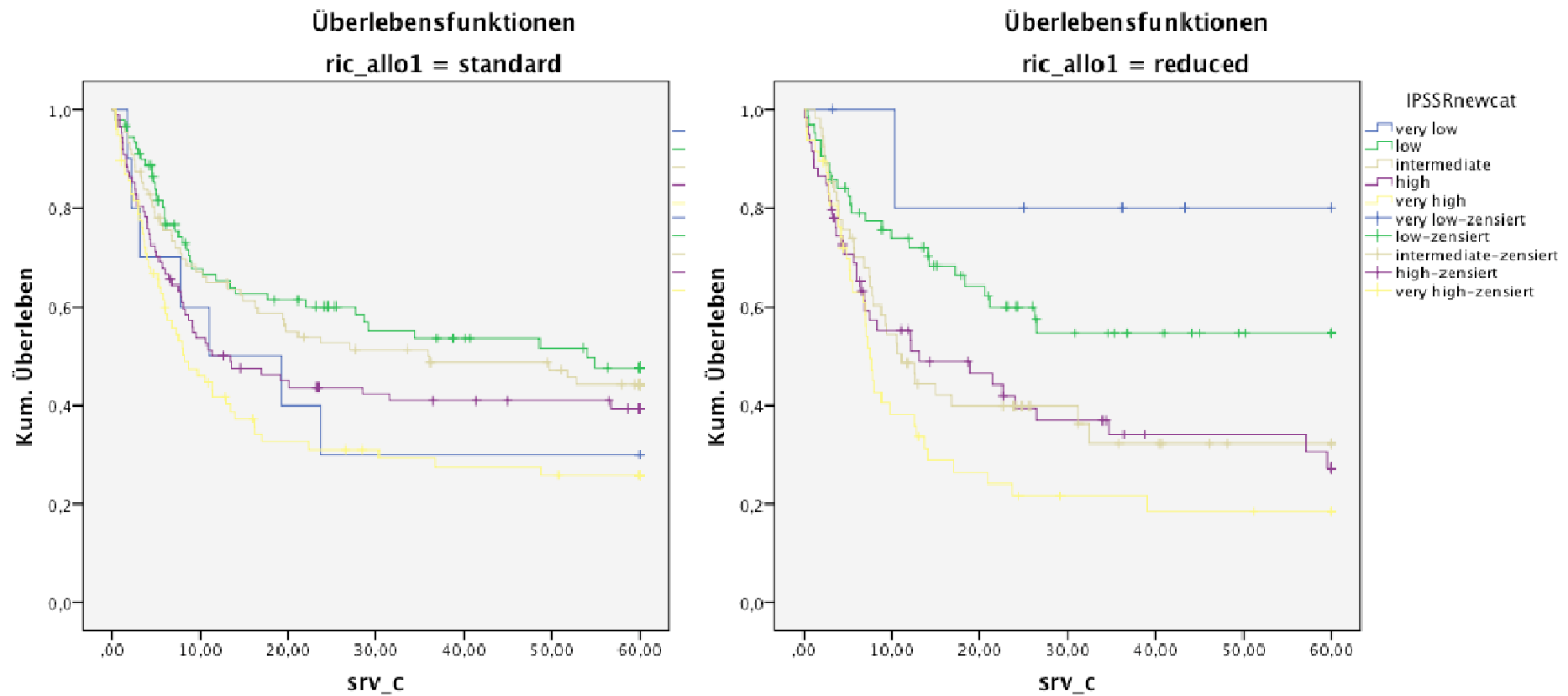
Leukämie-Entwicklung



Overall survival from tx

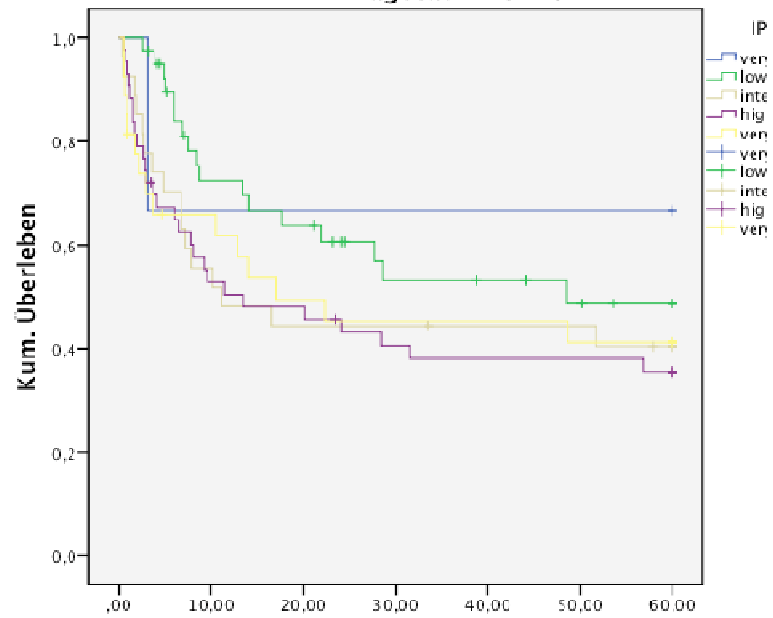


Overall survival from tx



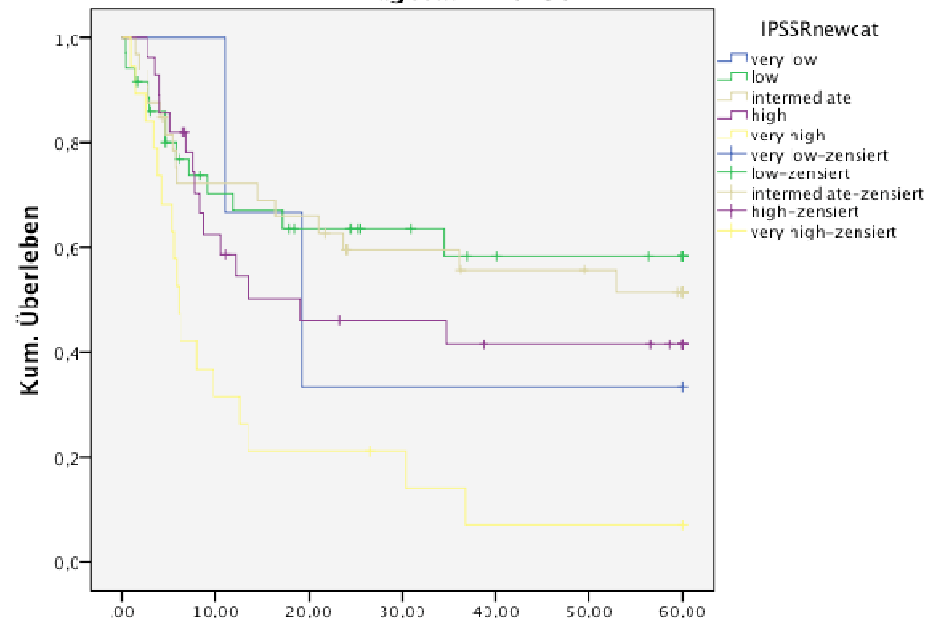
Überlebensfunktionen

agecat = 18-40

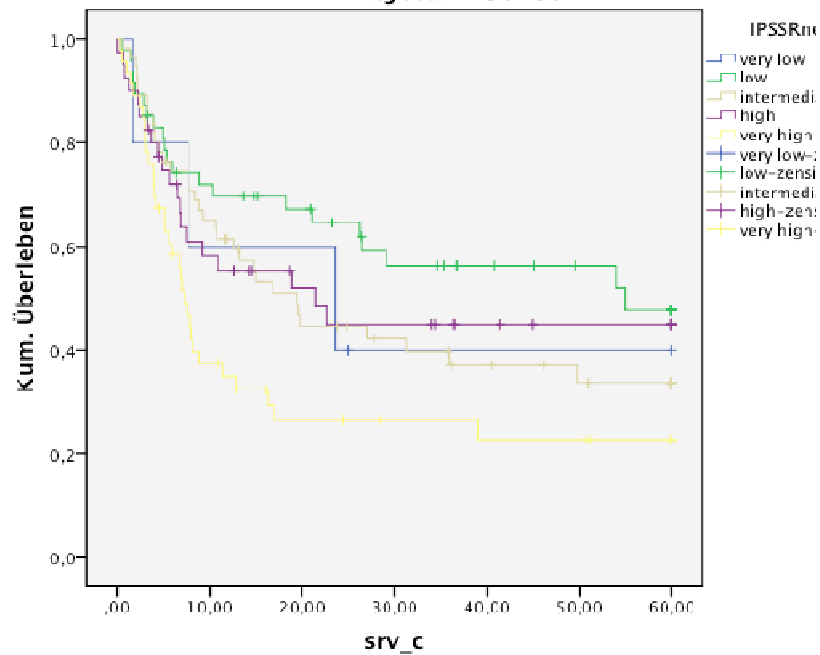


Überlebensfunktionen

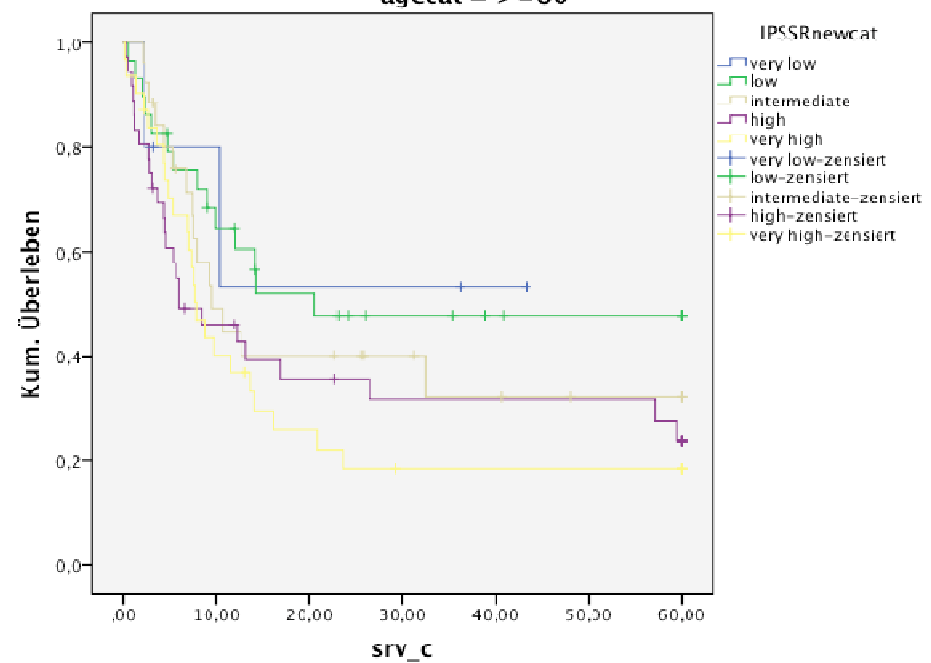
agecat = 40-50



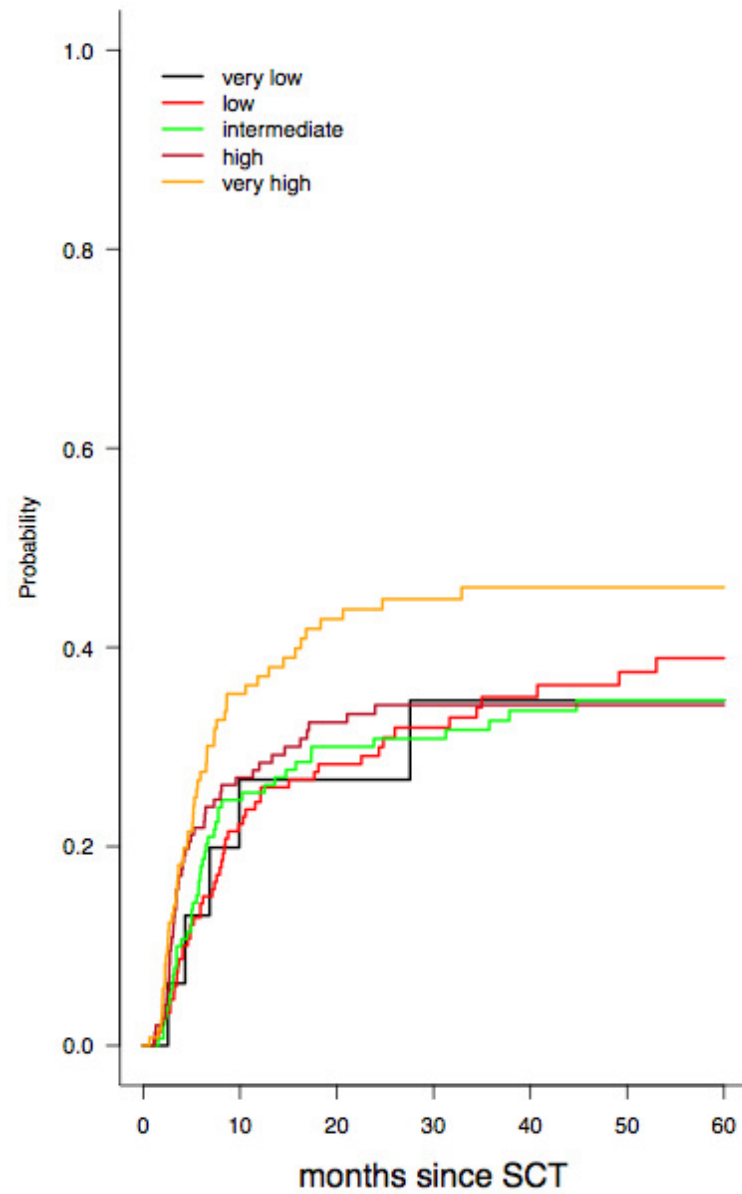
agecat = 50-60



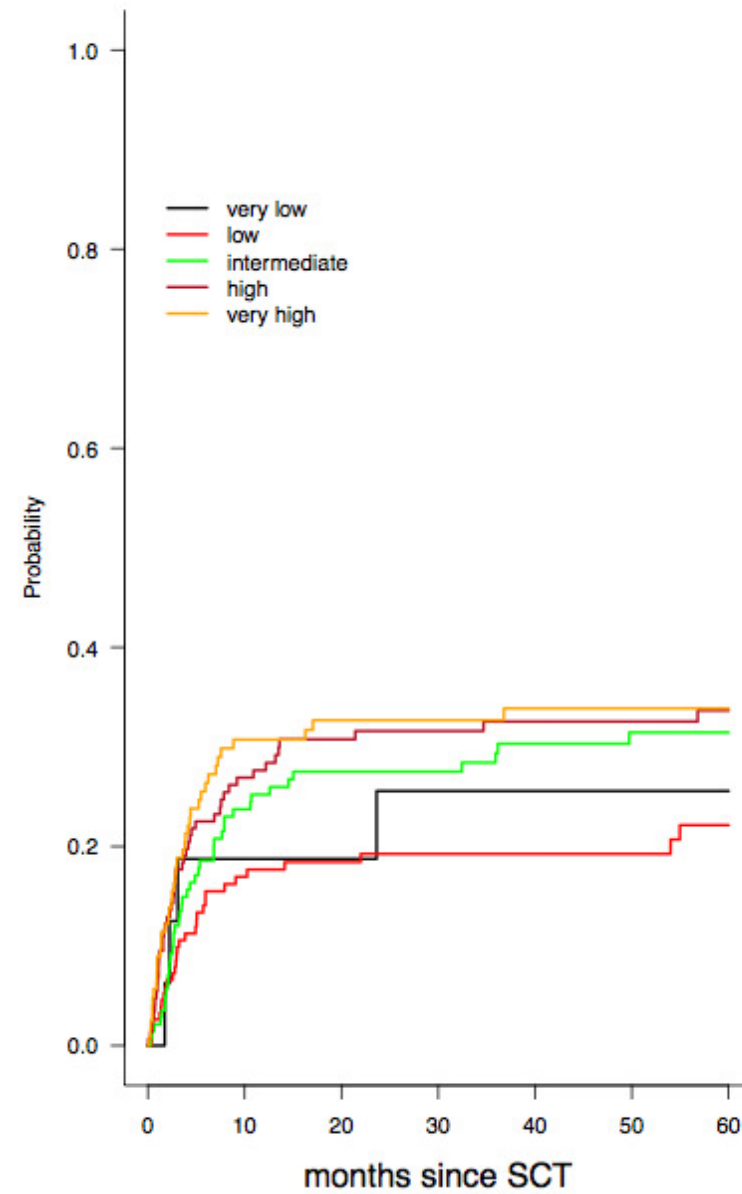
agecat = >=60



Relapse Incidence

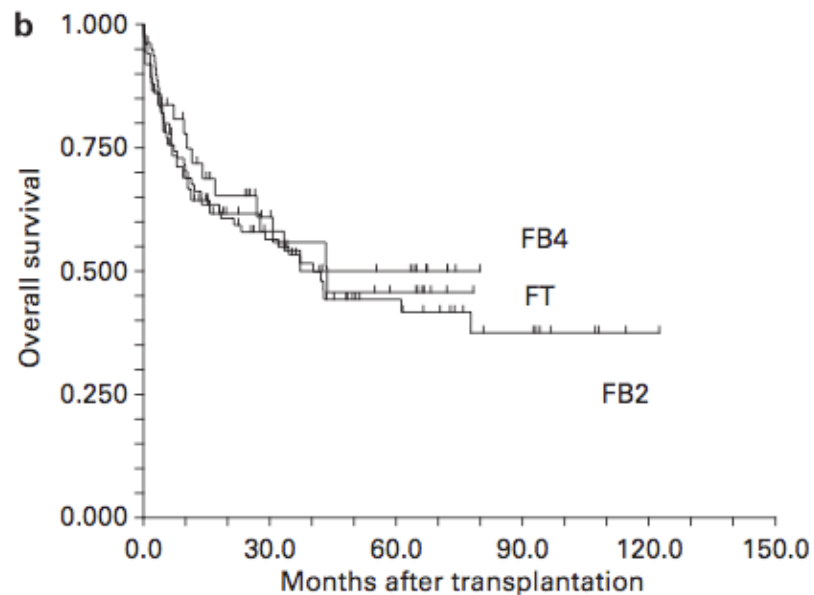


Non-relapse mortality

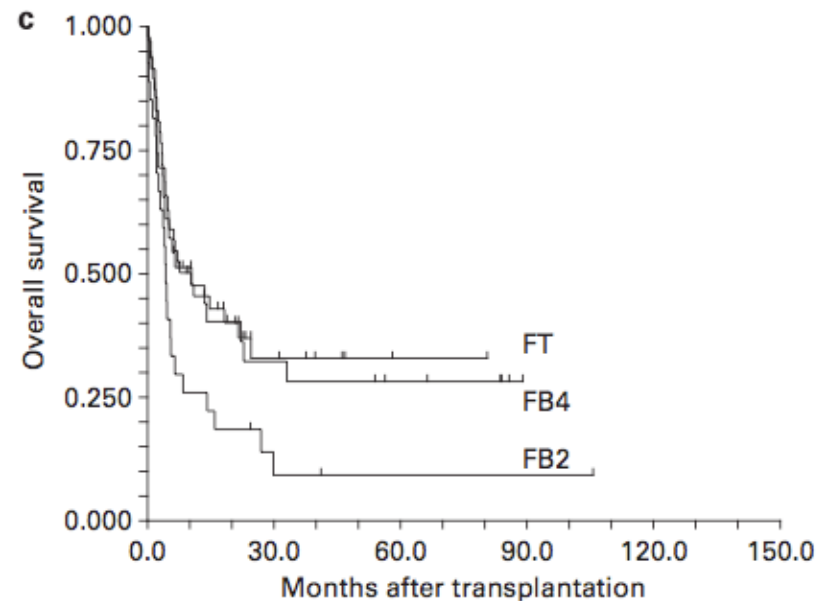




Vergleich von drei Konditionierungen bei AML/MDS



AML: CR
MDS: Blasten < 10%



AML: non CR
MDS: Blasten > 10%

Shimoni et al. BMT 2012

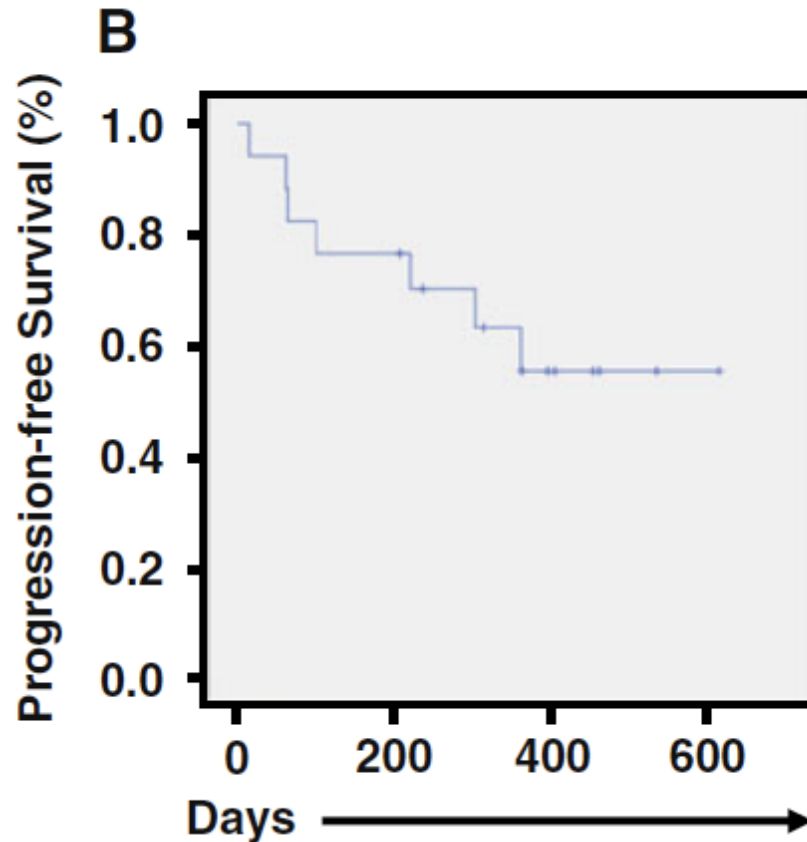
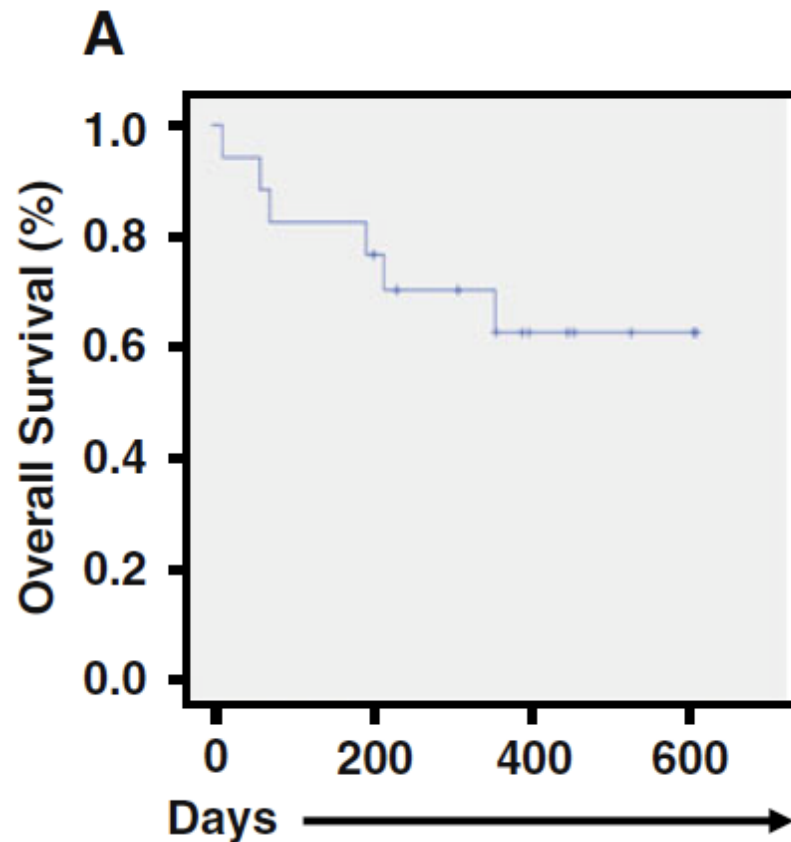


Tab.2 Behandlungsprotokoll der Studie für myeloische Leukämien mit ungünstiger Prognose.

<i>Zeitraum</i>	<i>Behandlung</i>
<i>d -12 bis -9</i>	täglich mAMSA, 100 mg/m ² , Fludarabin 30 mg/m ² , AraC 2 g/m ²
<i>d -8 bis -6</i>	Pause
<i>d -5</i>	Ganzkörperbestrahlung 4 Gy
<i>d -4 bis -3</i>	täglich Cyclophosphamid 40 (60) mg/kg, ATG 10(20)mg/kg (Zahlen in Klammer: Fremdspender)
<i>d -2</i>	ATG 10 (20)mg/kg (Zahlen in Klammer: Fremdspender)
<i>d -1</i>	Beginn Immunsuppression mit Ciclosporin A
<i>d 0</i>	Transplantation von G-CSF-mobilisierten Blutstammzellen, Beginn Immunsuppression mit MMF
<i>d +50</i>	Absetzen von MMF (falls klinisch möglich)
<i>d +60</i>	Reduktion von Ciclosporin A (falls klinisch möglich)
<i>d +120</i>	(bzw. d 30 nach Ende Immunsuppression): Spenderlymphozyten, 5x10 ⁵ /Kg
<i>30 und 60 Tage später</i>	Spenderlymphozyten in ansteigender Dosis
<i>MMF = Mykophenolat-Mofetil</i>	

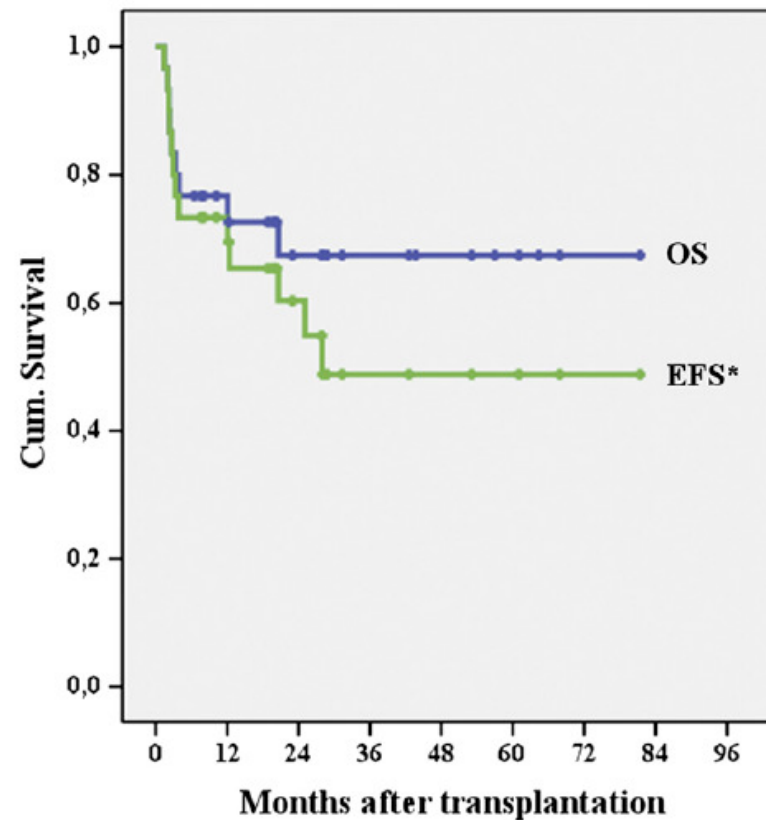


FLAMSA-Treosulfan bei älteren AML-Patienten Alter median 57J. , 59% nicht in CR





FLAMSA-Melphalan bei Patienten mit sAML/MDS Alter median 49J., keine vorherige Induktion



Saure et al. BBMT 2012



Bringt eine allogene SZT einen Überlebensvorteil bei älteren Pat. nach Behandlung mit Azacitidine?

Prospektive multizentrische Studie:

- Patienten mit int-2 oder Hochrisiko-MDS oder int-1 mit Hochrisiko-Zytogenetik
- Alter 55-70 Jahre
- 4 Zyklen Azacitidine + Spendersuche
- Bei 10/10 Spender: allogene SZT
- Kein Spender: Azacitidine bis Progression

Primärer Endpunkt: Überleben nach 3 Jahren

Studienleiter: Prof. N. Kröger, UKE Hamburg



Zusammenfassung

Allogene Transplantation bei MDS:

Genaue Risiko-Abschätzung (IPSS, WPSS, IPSS-R)

Wer ist wirklich zu alt und/oder zu krank für eine SZT?

Was ist der beste Zeitpunkt für eine Transplantation?

Geeigneter Spender? (Geschwister, Fremdspender, haplo-
identer Spender, Nabelschnurblut)

Optimierung der Konditionierung

Optimierung des Post-Transplantations-Therapie