

**Höhepunkte  
des Amerikanischen Hämatologie-Kongresses  
San Francisco, 2008**

**Neue Entwicklungen im Bereich  
der allogenen  
Stammzelltransplantation**

**PD Dr. med. Wolfgang Bethge**



Medizinische Universitätsklinik II  
Hämatologie/Onkologie  
Otfried-Müller Str. 10  
72076 Tübingen  
Tel.: 07071/29-83176  
Fax: 07071/29-4514  
e-mail: [wolfgang.bethge@med.uni-tuebingen.de](mailto:wolfgang.bethge@med.uni-tuebingen.de)



# **-Themen Post-ASH 2008- Stammzelltransplantation**

**Insgesamt 1252 Abstracts zum Thema**

**Auswahl zu:**

- **ATG zur GVHD-Prophylaxe**
- **Therapie akute GVHD**
- **Mini-Transplantation beim Mantelzell-NHL**
- **Mini-Transplantation bei Patienten >60 Jahre**
- **FLAMSA bei Hochrisiko Zytogenetik AML/MDS**
- **Treosulfan-Konditionierung bei MDS**
- **Radioimmuntherapie + SZT bei IgNHL**

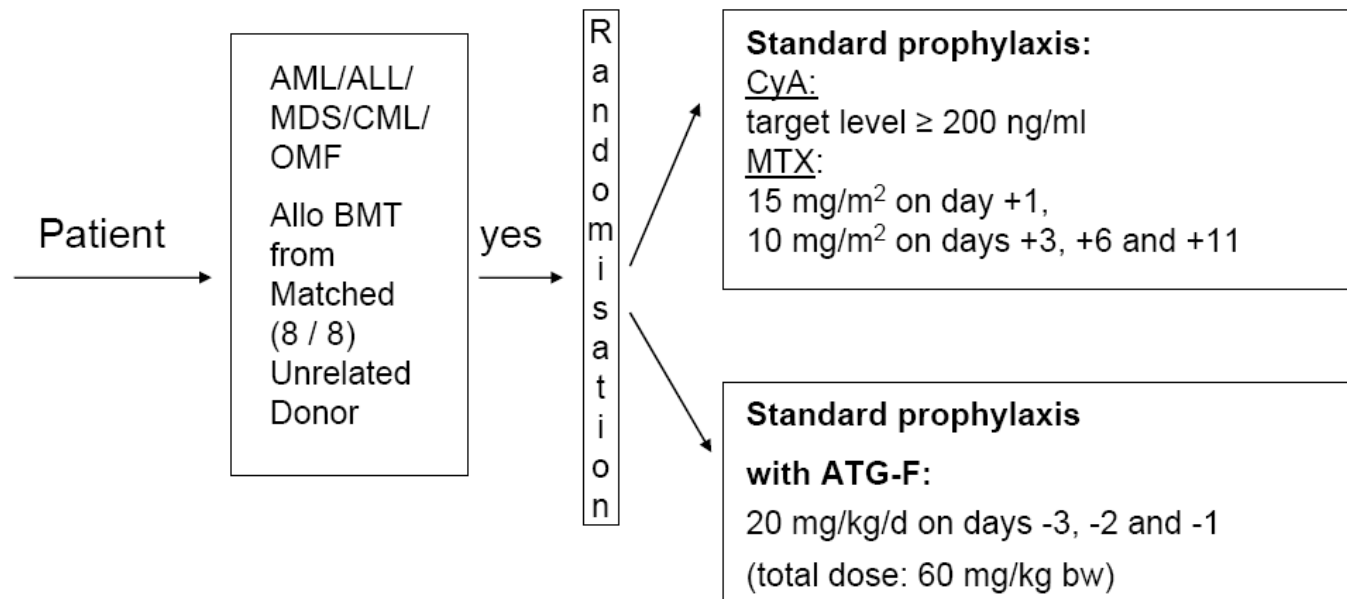


# ATG zur GVHD Prophylaxe

Finke et al. Abstract #57

## Study Design: Overview

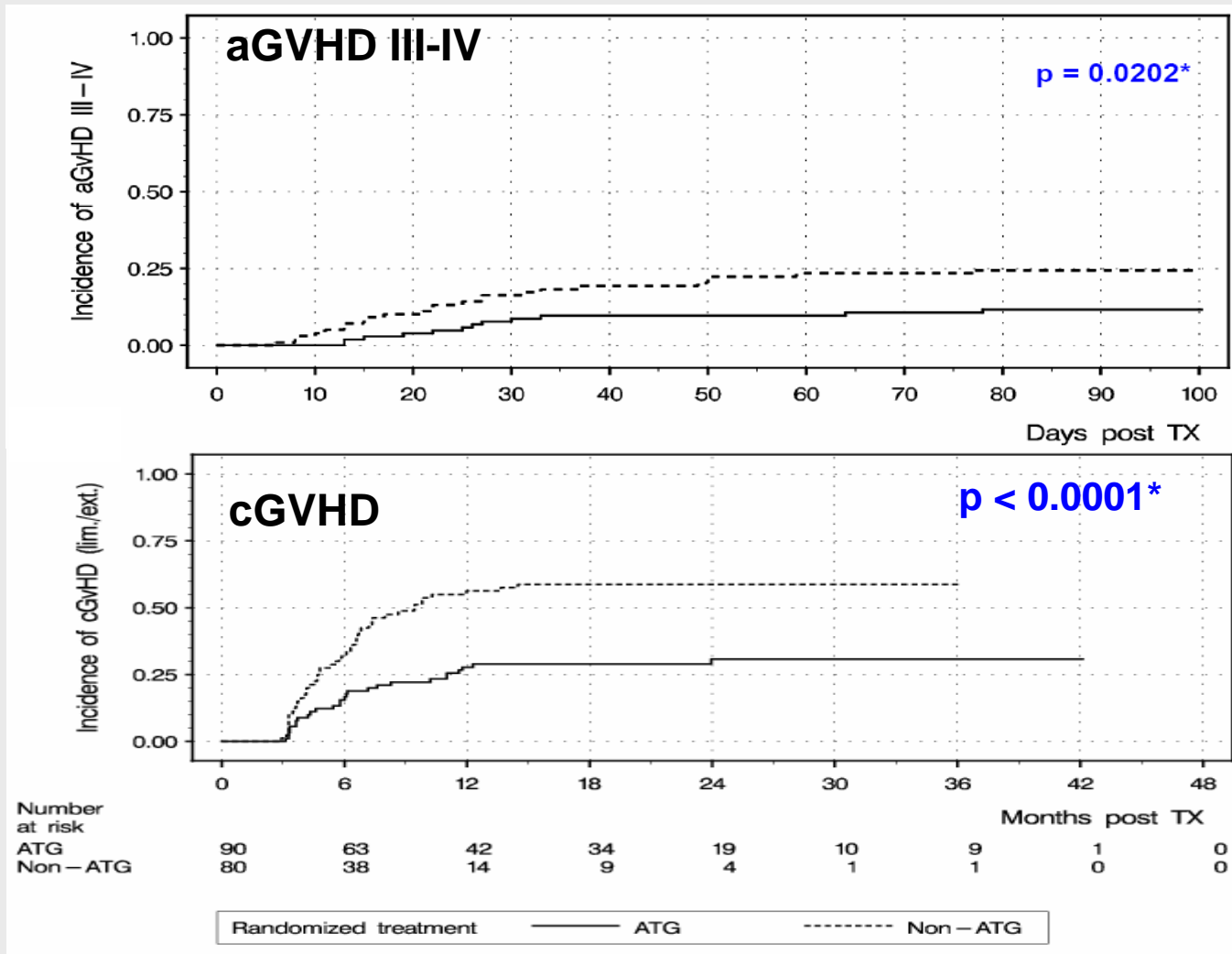
A randomised phase III multicenter trial comparing a standard GvHD prophylaxis with cyclosporine A (Cy A) and methotrexate (MTX) with additional pretransplant ATG-FRESENIUS S



Fremdspender, 18-60 Jahre, Myeloablative Konditionierung

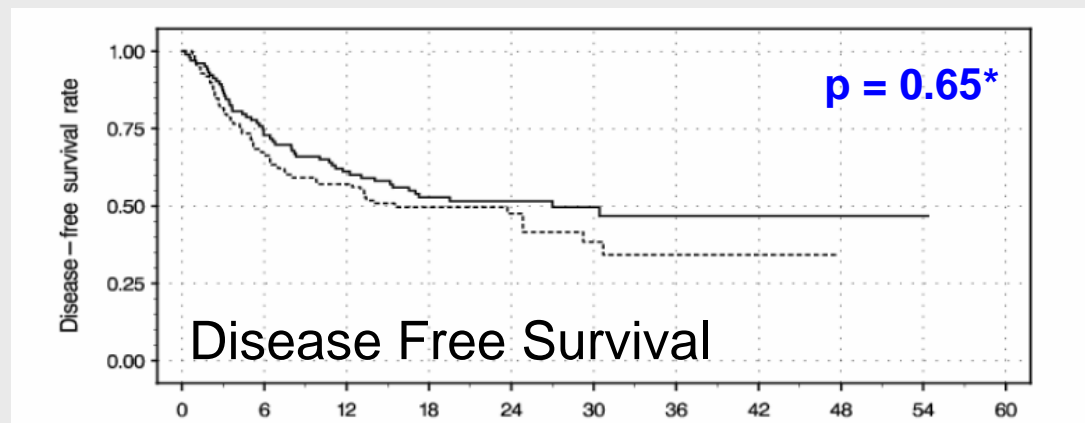
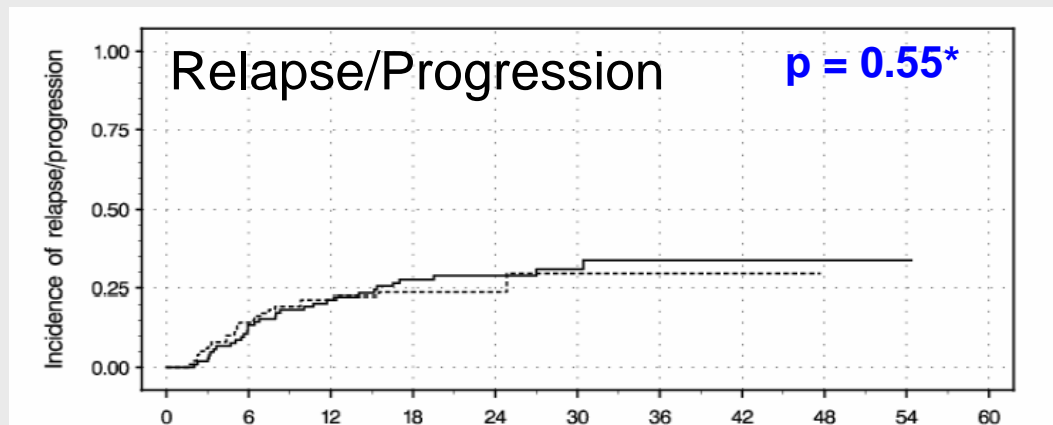
# ATG zur GVHD Prophylaxe

Finke et al. Abstract #57



# ATG zur GVHD Prophylaxe

Finke et al. Abstract #57



Randomized treatment ——— ATG      - - - - - Non-ATG

# ATG zur GVHD Prophylaxe

Finke et al. Abstract #57

ATG zusätzlich zu CSA/MTX:

- Weniger akute GVHD
- Weniger chronische GVHD
- Kein negativer Einfluss auf Rezidiv und Überlebensrate

# GVHD: Welche Therapie zu Steroiden dazu?

Alousi et al. Abstract #55

- Randomisierte Phase II Studie BMT CTN 0302
- Neu diagnostizierte GVHD >II°
- Mit Steroiden allein 35% CR-Rate
- Randomisierter Vergleich von Steroiden 2 mg/kg
  - + Etanercept
  - Mycophenolat Mofetil (MMF)
  - Denileukin Diftitox (IL-2+Diphtheriatoxin, Ontak®)
  - Pentostatin
- Wenn MMF in Prophylaxe Randomisierung in Non-MMF Arm

# GVHD: Welche Therapie zu Steroiden dazu?

Alousi et al. Abstract #55

## Patienten:

- n=180, Medianes Alter=50 Jahre
- 61% PBSCT, 25% KM, 18% CB, Fremdspender 53%
- Myeloablative Konditionierung 66%
- 68% GVHD °I-II, 32% GVHD °III-IV

## Ergebnisse:

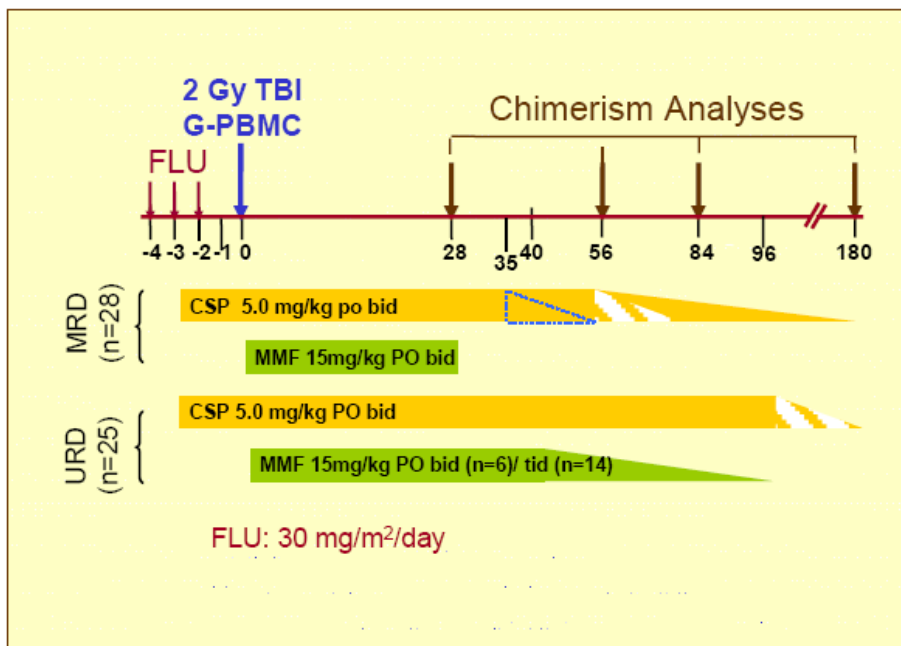
Ansprechen in %:	Tag 28 (CR)	Tag 56 (CR+PR)	cGVHD	OS
<b>MMF</b>	<b>60</b>	<b>78</b>	<b>25</b>	<b>71</b>
Ontak	53	68	29	63
Pentostatin	38	71	24	55
Etanercept	26	59	21	59

- Weniger Toxizitäten mit MMF und Etanercept
- Plan: Phase III Studie Steroide allein vs Steroide + MMF

# Mini Transplantation – Mantelzell NHL

Sorrer et al. Abstract #2147

## Treatment plan



## Patient characteristics

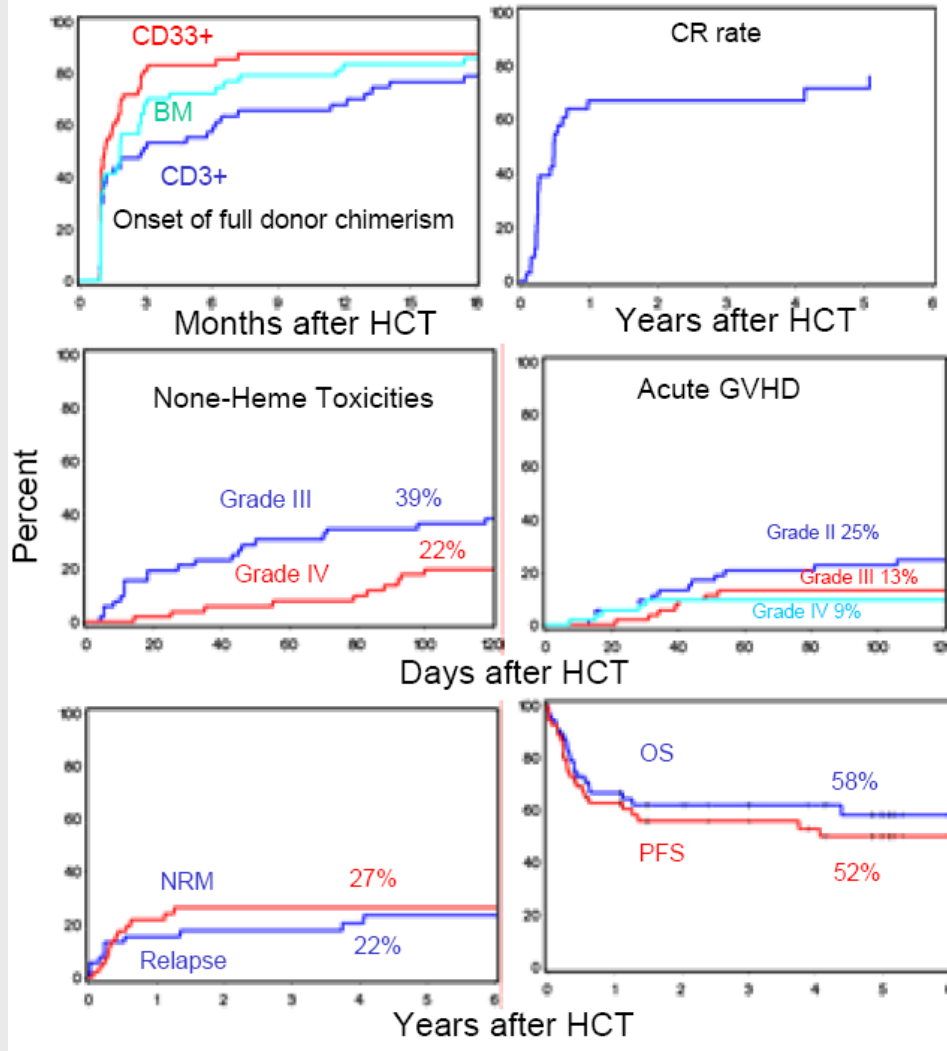
	MRD (n=28)	URD (n=25)
Median age, years	55	56
Median months between Dx and HCT	18	41
Median # of prior regimens	2.5	6
	%	
Comorbidity score 0/ 1-2/ ≥3*	29/ 43/ 28	12/ 36/ 52
Prior radiotherapy	18	56
Prior autologous HCT	Failed: 21 Planned: 21	60
Disease status at HCT	CR/PR: 46/18 Relapse: 7 Refractory: 29	24/32 16 28
Disease burden		
LN size of ≥5 cm	14	28
Elevated β2 microglobulin	20	40
Elevated LDH	38	36
Marrow infiltration	25	28

\*Scored by the HCT-specific comorbidity index (HCT-CI)  
CR/PR indicates complete/partial remission; and LN, lymph node

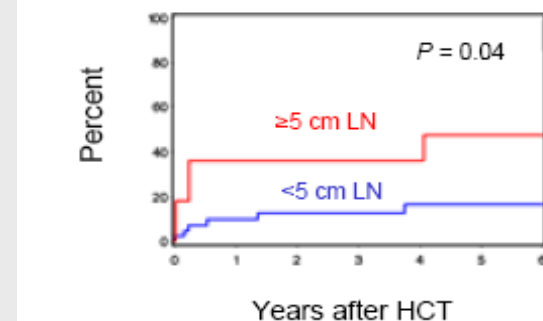
# Mini Transplantation – Mantelzell NHL

Sorrer et al. Abstract #2147

## I. Overall Outcomes after HCT



## IV. Impact of LN size on relapse



- PFS 52% nach 6 Jahren!
- Plateau in der Überlebenskurve

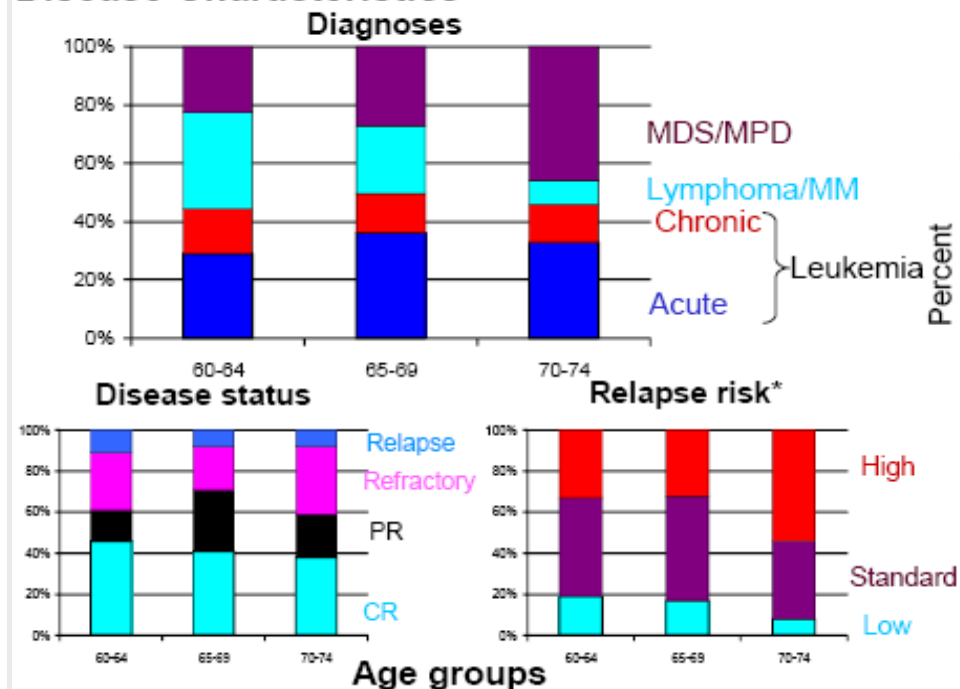
# Mini Transplantation – Patienten >60 Jahre

Sorrer et al. Abstract #2162

## Patient and HCT Characteristics

	Age groups, years		
	(60-64)	(65-69)	(70-74)
Median time from Dx to HCT, months	19	15	8
Median follow up, months	18	16	19
Median # of prior regimens	3	3	2
Median CD34+ cell doseX10(6)/kg	6.7	6.7	6.5
Median CD3+ cell doseX10(6)/kg	2.9	3.1	3.4
	%		
Prior radiotherapy	18	11	13
Prior HCT			
Failed	19	12	4
Planned	8	6	4
Positive CMV sero-status	58	65	79
Donor			
Related	54	53	83
Unrelated	46	47	17
Conditioning			
2 Gy TBI	12	13	21
2 Gy TBI + FLU	88	87	79

## Disease Characteristics



# Mini Transplantation – Patienten >60 Jahre

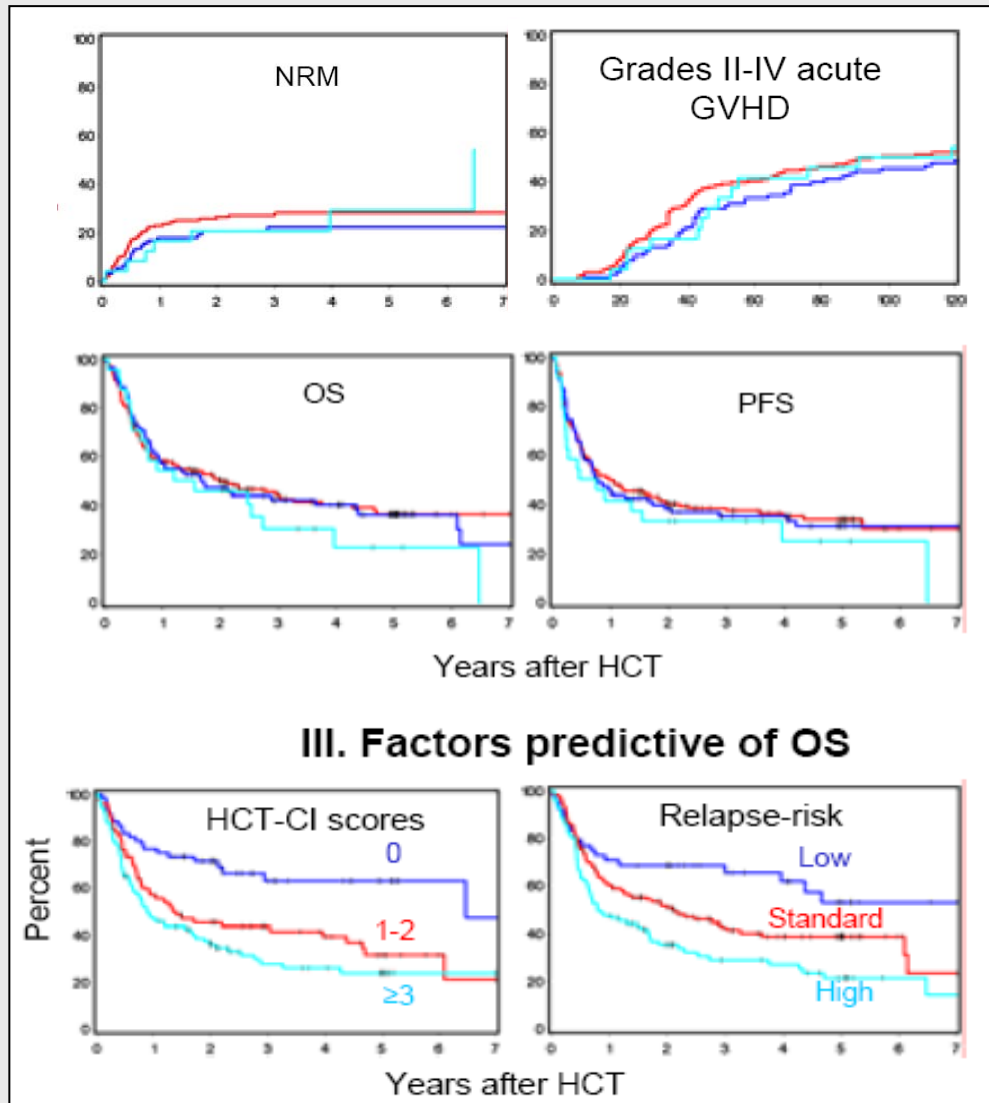
Sorrer et al. Abstract #2162

Age groups, years

70-74

65-69

60-64



# FLAMSA bei Hochrisiko-Zytogenetic AML/MDS

Pfeiffer et al. Abstract #1971

## The FLAMSA-RIC Regimen for Allogeneic SCT

day -12 to -9:	<b>Fludara</b> 30mg/m <sup>2</sup> + <b>AraC</b> 2g/ m <sup>2</sup> + <b>AMSA</b> 100mg/ m <sup>2</sup>
day -8 to -6:	<b>rest</b>
day -5:	<b>TBI</b> 4 Gy
day -4 to -3:	<b>CY</b> 60/40 + <b>ATG</b> 20/10 mg/kg
day -2:	<b>ATG</b> 20 (10) mg/kg
GVHD prophylaxis:	<b>CSA+MMF</b>
day 0:	<b>PBSCT</b>
from day +49:	<b>Taper immunosuppression</b>
day +90:	<b>Stop of immunosuppression</b>
day +120:	<b>prophylactic/adiuvant DLT</b> (escalating dose schedule)

### Patient characteristics (n = 172):

**Age (median, range):** 53 y (18-71)

<b>Diagnosis:</b>	progressive MDS	10%
	de novo AML	47,5%
	secondary AML	43,5%

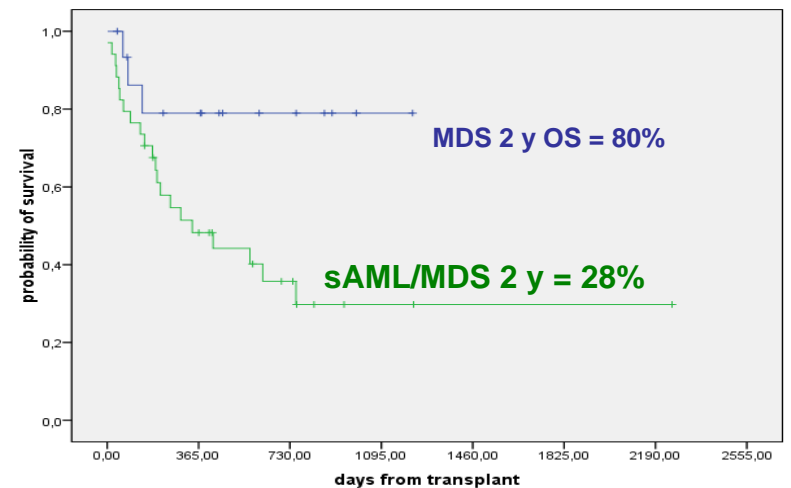
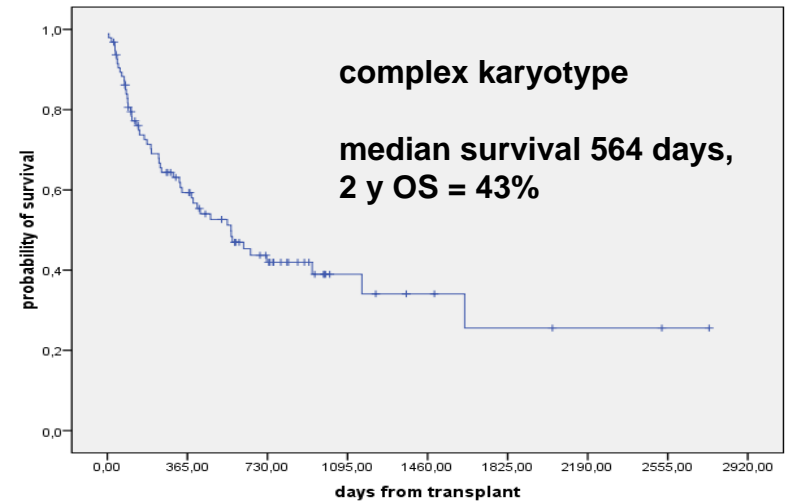
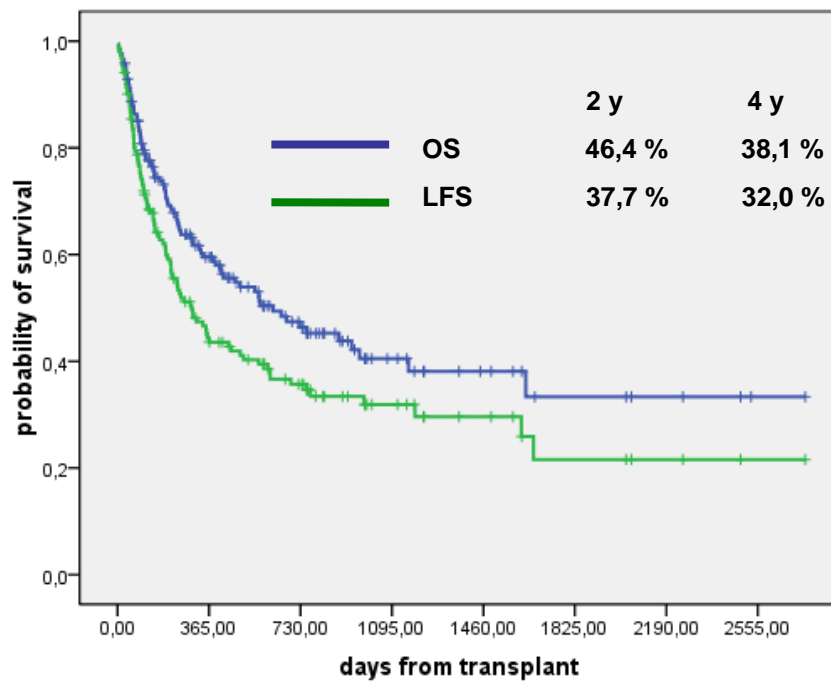
<b>Stage:</b>	upfront	17%
	induction failure	33%
	CR1	22%
	Relapse	28%

<b>Donors:</b>	Matched silblings	34%
	Matched unrelated	47%
	Mismatched unrelated	19%

<b>Cytogenetics:</b>		
	complex	n=95
	isolated -5/5q-	n=15
	isolated -7/7q-	n=33
	other	n=29

# FLAMSA bei Hochrisiko-Zytogenetic AML/MDS

Pfeiffer et al. Abstract #1971

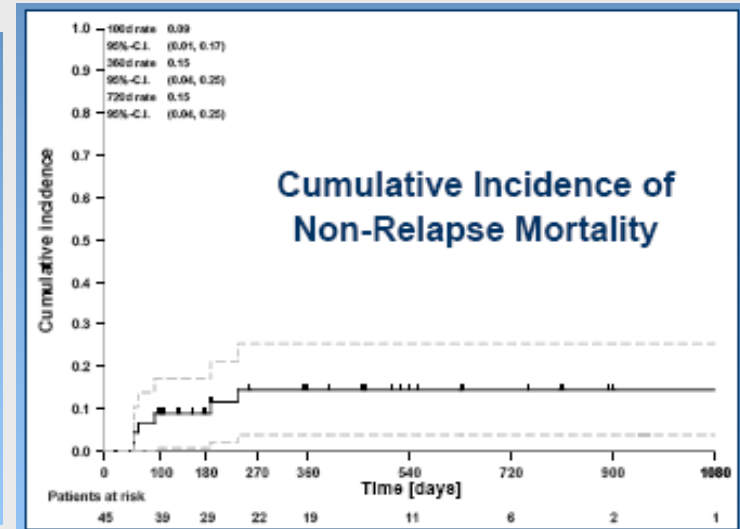


# Treosulfan in der dosisreduzierten Konditionierung bei MDS

Ruutu et al. Abstract #3274

## Conditioning regimen:

		Day									
		-6	-5	-4	-3	-2	-1	0	+1	+3	+6
Treosulfan i.v.	14 g/m <sup>2</sup> within 120 minutes	X	X	X							
Fludarabine i.v.,	30 mg/m <sup>2</sup> within 30 minutes	X	X	X	X	X					
ATG- Fresenius® (S) i.v.,	10 mg/kg BW (for MUD only)			X	X	X					
Allogeneic stem-cell transplantation								X			
Ciclosporin A i.v.	3 mg/kg/day start dose						X	X	X..	X..	X..
Methotrexate i.v.,	mg/m <sup>2</sup>								15	10	10
Ca-Folate i.v.,	mg/m <sup>2</sup> 6 hrs after MTX								15	10	10



N=45

medianes Alter=50

RAEB-2 42%

13% vorherige Induktion

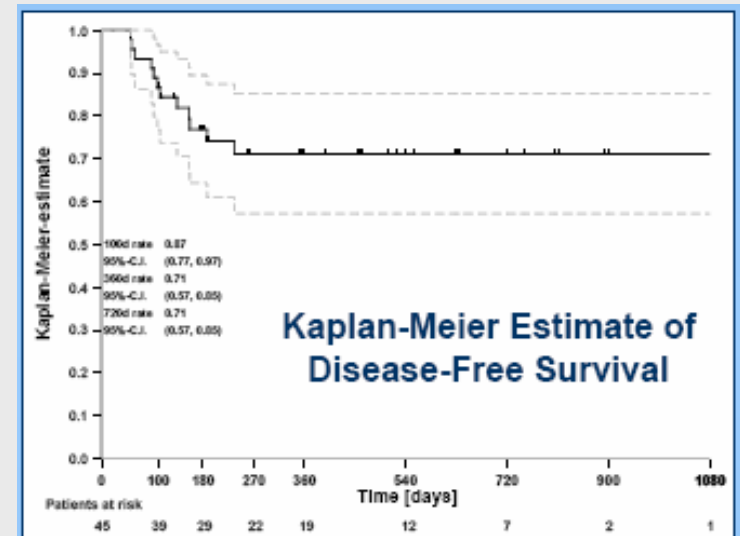
RCMD 24%

RA 11%

Other 23%

MRD 33%

URD 67%

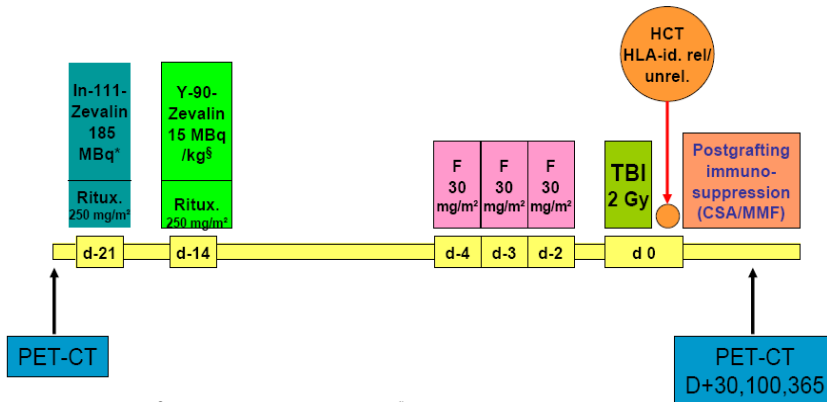


# Radioimmuntherapie mit Zevalin bei indolentem NHL

## Zur dosisreduzierten Konditionierung

Bethge et al. Abstract #1959

Patients with relapsed indolent CD 20+ NHL after  $\geq 2$  prior therapies (incl. rituximab) or autologous transplantation n=40

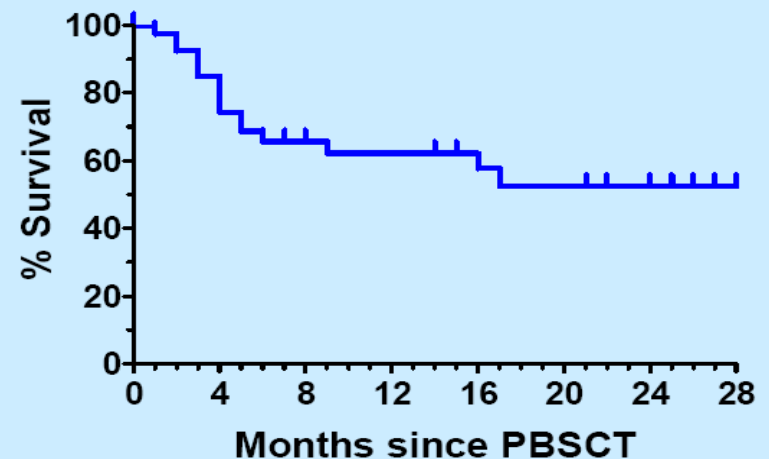


\*only in first 5 pts.; <sup>§</sup>dose for corrected pts. > 80 kg; <sup>#</sup>related/unrelated donors

- Treatment Related Mortality:
  - D100=10% (n=4)
  - Overall: 35% (n=14; Infections=8, GVHD=6)
- acute GVHD: II°-IV°=40%
  - II°=2
  - III°=11
  - IV°=3
- chronic extensive GVHD=9 (23%)
- Status of patient alive: CR=16 PR=6 Progression=2
- Survival:
  - Alive=24/40 (60%)
  - Death=16 (Relapse=2, Infections=8, GVHD=6)

### RESULTS:

- n=40
- Diagnoses:
  - FL=17 CLL=13 MCL=8 MZL=1 Immunozytoma=1
- Median age=55 (range, 34-68)
- All high risk with relapse after auto-HCT or refractory disease
- Disease status at HCT: CR=7 PR=27 SD=6
- Donor: URD=27 MRD=13



# Tübinger Konzepte Allo-KMT

Übersicht zur Indikation und Studien im Bereich allogene Stammzelltransplantation Med II UKT Stand 23.1.09					
Diagnose	Alter	Indikation zur HCT	Spender	Konditionierung	Studien
AML	18-60	1. CR Standardrisiko bei MRD, Hochrisiko AML 1. CR, >1. CR oder <20% Blasten nach Relapse, Refraktäre AML	MRD, MUD, Haplo	Bu/Cy, TBI/Cy, Flu/Bu, Flu/Mel, Flu/Thio/Mel (Haplo), FLAMSA-Protokoll	- Frühe HCT bei >55 J. und Hochrisiko AML - Haplo-HCT mit RIC und CD3/CD19 Depletion - EBMT-Studie Kröger RIC vs Bu/Cy - ATG zur GVHD-Prophylaxe bei MRD* - Flu/Treo vs. Flu/Bu - Geplant FLAMSA-Protokoll
	60-75	Hochrisiko AML in CR, sAML in CR, Refraktäre AML	MRD, MUD	Flu/Bu, 2 Gy TBI/Flu, Flu/Treo FLAMSA-Elderly	- Seattle-Protokolle RIC* - Flu/Treo vs. Flu/Bu - Geplant FLAMSA-Elderly
MDS	18-60	< 5% Blasten nach Induktion oder primär	MRD, MUD, Haplo	Bu/Cy, TBI/Cy, Flu/Bu, Flu/Mel, Flu/Thio/Mel (Haplo)	- Haplo-HCT mit RIC und CD3/CD19 Depletion - EBMT-Studie Kröger RIC vs Bu/Cy - Flu/Treo vs. Flu/Bu
	60-75	Übergang in AML, Komplexe Zytogenetik, in CR	MRD, MUD	Flu/Bu, Flu/Treo, 2 Gy TBI/Flu	- Flu/Treo vs. Flu/Bu - Seattle-Protokolle RIC*
CML	18-60	Bei Progress unter Glivec, <20 J. mit MRD, Blastenschub in CR	MRD, MUD, Haplo	Bu/Cy, TBI/Cy, Flu/Bu, Flu/Thio/Mel (Haplo)	- Haplo-HCT mit RIC und CD3/CD19 Depletion
	60-75	Nach Progress unter Glivec, Blastenschub in CR	MRD, MUD	Flu/Bu, 2 Gy TBI/Flu	- Seattle-Protokolle RIC*
OMF	18-60	Lille Score intermediate-high, Cervantes high-risk	MRD, MUD	Flu/Bu	- EBMT-Studie Flu/Bu (geschlossen)*
	60-70	Lille Score intermediate-high	MRD, MUD	Flu/Bu, 2 Gy TBI/Flu	- EBMT-Studie Flu/Bu, Seattle Protokolle RIC*
ALL	18-60	Hoch/Höchststrisiko ALL in 1. CR, CR nach Relapse	MRD, MUD, Haplo	TBI/VP-16, Flu/Thio/Mel (Haplo)	- Haplo-HCT mit RIC und CD3/CD19 Depletion - Glivec nach Allo-HCT bei Ph+ ALL - Treo/VP-16/Cy zur Konditionierung bei KI gegen TBI - ATG zur GVHD-Prophylaxe bei MRD*
	60-75	Hochrisiko ALL in 1. CR, CR nach Relapse	MRD, MUD	Flu/Bu, 2 Gy TBI/Flu	- Seattle-Protokolle RIC*
Hochmal. NHL	18-75	Relapse nach Auto-HCT, Refraktär, möglichst in guter PR o. CR, > 2 Vortherapien einschliesslich Mabthera	MRD, MUD, Haplo	Zevalin/Flu/Mel/Campath	- Zevalin-Allo-Studie - Haplo-HCT mit RIC und CD3/CD19 Depletion*
Niedrigmal. NHL	18-75	Relapse nach Auto-HCT, Refraktär, möglichst in guter PR o. CR, > 2 Vortherapien einschliesslich Mabthera	MRD, MUD, Haplo	Zevalin/2 Gy TBI/Flu	- Zevalin-Allo-Studie - Haplo-HCT mit RIC und CD3/CD19 Depletion*
AA	18-65	Nach erfolgloser Immunsuppression mit CSA/ATG	MRD, MUD	2 Gy TBI/Cy/ATG, Flu/Cy/ATG, Cy/ATG	- Therapie akuter GVHD mit Everolimus*
MM	18-60	Junge Patienten mit Tandem Konzept Auto-Allo, Salvage bzw. bei Rezidiv nur in Ausnahmefällen	MRD, MUD, Haplo	TMI/Bu/Cy, Flu/Mel Flu/Thio/Mel (Haplo)	- Therapie akuter GVHD mit Everolimus* - Geplant: Kröger Tandem Auto-Allo-Revlimid

\* Für alle Patienten nach allo-HCT: Studie zur Therapie akuter GVHD mit Everolimus; Geplant Therapie steroidrefraktäre GVHD mit ATG/MS

MRD=Matched Related Donor, MUD=Matched Unrelated Donor

# Wichtige Studien Stammzelltransplantation Tübingen

- Phase III Studie zum Vergleich von Treosulfan-basierter Konditionierungstherapie mit Busulfan-basierter intensitätsreduzierter Konditionierung (RIC) vor allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation bei Patienten mit AML oder MDS, die für eine Standard-Konditionierungsbehandlung nicht in Frage kommen.
- Multizentrische Phase II Studie zur Identifikation der wirksamsten Immunsuppression zur Vorbeugung einer akuten Graft-versus-Host Erkrankung nach Transplantation von G-CSF mobilisierten Stammzellen vom allogenen Fremdspender unter Verwendung von niedrig dosierter Ganzkörperbestrahlung und Fludarabin bei Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen (Seattle # 1938.00)
- Multizentrische Phase I/II Studie zur haploidenten Stammzelltransplantation mit CD3/CD19 depletierten Stammzellen nach einer dosisreduzierten Konditionierung bei Patienten mit therapierefraktären hämatologischen Erkrankungen

Weitere Studien unter [www.onkologie-tuebingen.de](http://www.onkologie-tuebingen.de)

**Ansprechpartner: PD Dr. Wolfgang Bethge**

**KMT-Oberärzte Tübingen:**

