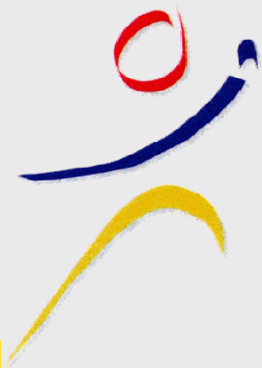


Höhepunkte
des Amerikanischen Hämatologie-Kongresses
New Orleans, 2009

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



-Themen Post-ASH 2009- Stammzelltransplantation

Insgesamt 1881 Abstracts zum Thema

Auswahl zu:

- Adoptive Zelltherapien
- Haploidente Stammzelltransplantation
- Rapamycin
- Mini-Transplantation bei Patienten >60 Jahre
- Stellenwert allogener HCT bei SAA
- Stellenwert allogener HCT bei AML des Älteren
- Verbesserte Ergebnisse bei Mismatch-HCT



Adoptive Immuntherapie mit T-regs

Di Ianni et al. Abstract #4

- Haploidente Stammzelltransplantation nach Perugia Protokoll: Megadosis CD34+ Zellen, intensive Konditionierung mit TBI/Cy/Thio/Flu
- Hohe NRM wegen infektiösen Komplikationen und langsamer Immunrekonstitution
- Neue Ansätze zur adoptiven Immuntherapie zur Verbesserung der Immunrekonstitution
- Adoptive T-Zellgabe häufig durch GVHD kompliziert
- T-regs (CD4+/CD25+/Foxp3+) können GVHD modulieren

Adoptive Immuntherapie mit T-regs

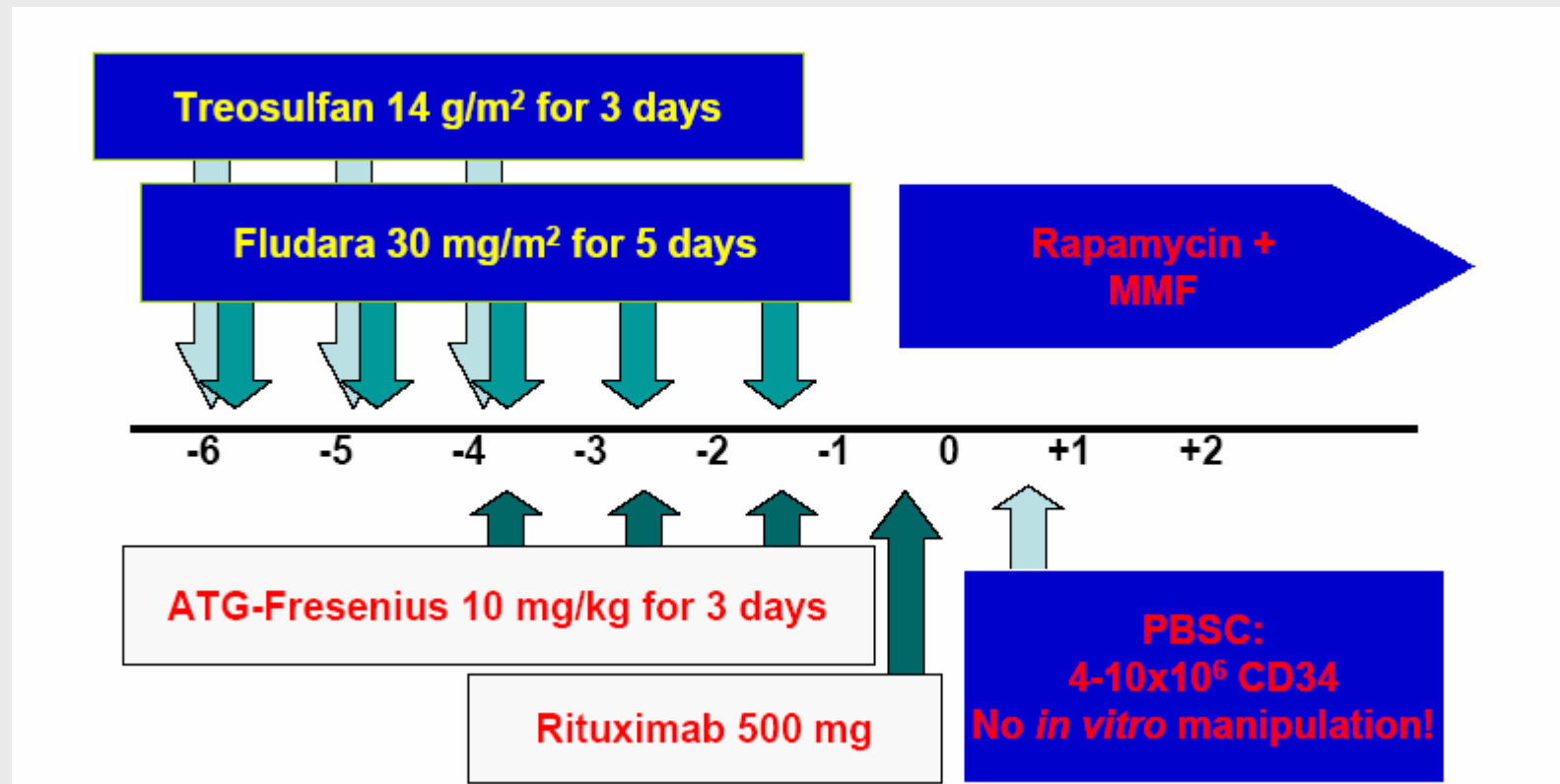
Di Ianni et al. Abstract #4

- Phase I/II Studie
- N=22 Patienten
- Gabe von immunselektierten T-regs Tag -3 ($1-2 \times 10^6/\text{kg}$)
- Tag 0: Transplantat CD34-selektioniert mit Add-Back von $0,5-1,0 \times 10^6/\text{kg}$ CD3+ Zellen
- Verhältnis T-regs zu CD3+ T-Zellen 1:1,5
- Keine GVHD-Prophylaxe
- Rasches Engraftment
- GVHD I-III° bei 2/20 Patienten
- Raschere Immunrekonstitution mit $>100/\mu\text{L}$ CD4+ bzw. CD8+ an Tag 47 bzw. 34

Rapamycin, T-regs und Haplo-HCT (TrRaMM)

Peccatori et al. Abstract #666

- Phase II Studie n=59
- Medianer Follow-up=246 Tage

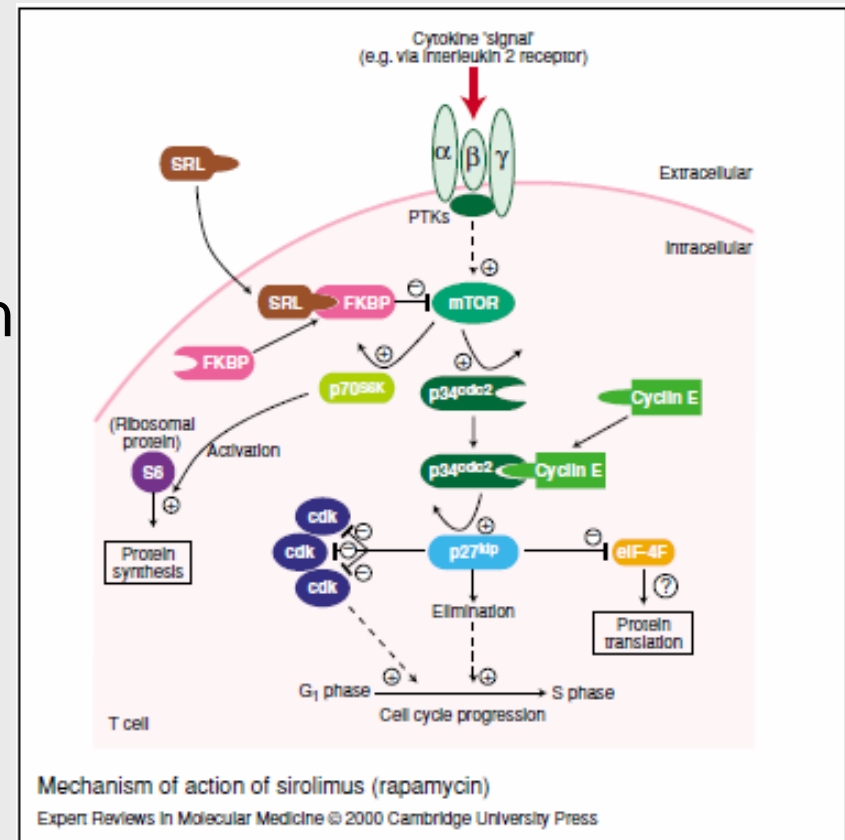


Rapamycin, T-regs und Haplo-HCT

Peccatori et al. Abstract #666

Rapamycin ist ein Makrolid + hemmt das “mammalian target of rapamycin (mTOR)”:

- Hemmung des Zellzykluses in stimulierten T-Zellen
- Induktion von *Foxp3* Expression + Erhöhung T_{regs}
- Direkter toxischer Effekt auf dendritische Zellen
- Antiangiogenetisch wirksam
- Zytostatisch wirksam



Rapamycin, T-regs und Haplo-HCT

Peccatori et al. Abstract #666

NRM:

Immunrekonstitution:

- Rasche Immunrekonstitution mit im Median 221 CD3+/ μ L an Tag +30
- Rapamycin führt zur Expansion von T-regs (CD4+/CD25+ 15% der CD3+ Zellen an Tag +90)

Rapamycin, T-regs und Haplo-HCT

Peccatori et al. Abstract #666

- Akute GVHD °II-IV=29%, °III-IV=13%
- Chronische GVHD 22%

Vergleich T-Zelldepletion und TrRaMM zur Haplo-HCT

Forcina et al. Abstract #46

- Immunrekonstitution nach Haplo HCT: T-Zelldepletion vs. TrRaMM:
 - CD34-Selektion + Suizidgen transduzierte DLI Tag 42 n=29
 - Unmanipulierte PBSCT + Rapamune (TrRaMM) n=40
- Raschere Immunrekonstitution nach TrRaMM:
CD3+>100/ μ L: Tag 30 vs 90
- Nach TrRaMM hoher Spiegel von 15% CD4+CD25+CD127- Tregs
- Mehr Th1 Zellen mit invertierter CD4/CD8 Ratio
- Ausreichende Zahl CMV-spezifischer T-Zellen 3 Monate nach KMT
- Ähnliche Inzidenz an GVHD
- Adoptive T-Zelltherapie und nicht T-zelldepletierte Haplo HCT führen zu ähnlicher Immunrekonstitution. Beide Varianten besser als mit CD34-Selektion allein

Adoptive Immuntherapie mit CMV spezifischen T-Zellen

Peggs et al. Abstract #44

- CMV-Reaktivierung erhebliches Problem nach allogener HCT
- Teils Resistenzen gegen antivirale Medikamente
- Adoptiver Transfer von CMV-spezifischen T-Zellen interessante Alternative
- Rasche Generierung über Inkubation mit CMV-pp65 und IFN γ -Capture Assay

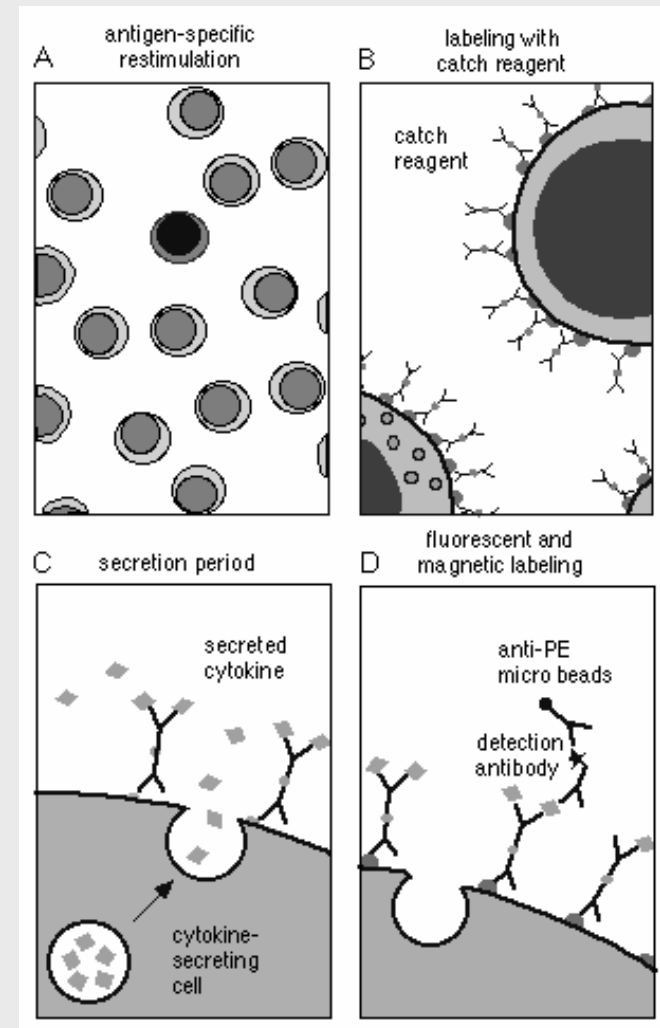


Bild aus Assenmacher et al.
Current Protocols Immunol. 2002

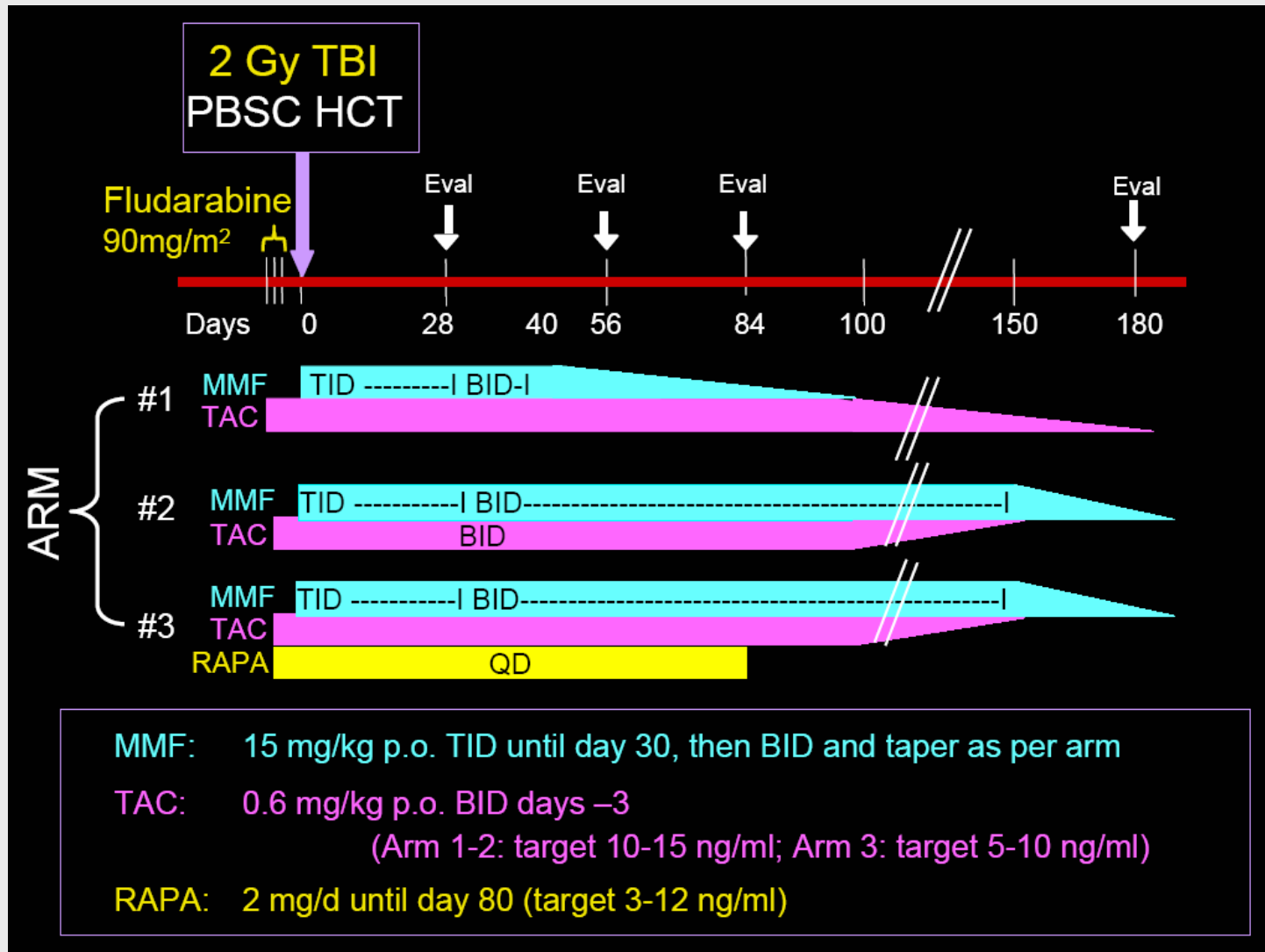
Adoptive Immuntherapie mit CMV spezifischen T-Zellen

Peggs et al. Abstract #44

- Phase I/II Studie mit 30 Patienten, 26 erhielten Zellen
- Gabe von CMV-spezifischen T-Zellen (GMP) sobald Reaktivierung
- Normale preemptive CMV-Therapie
- Mediane Dosis CMV spezif. CD4+=2840/kg, CD8+=630/kg
- In vivo Expansion bei 17/18 evaluierbaren Patienten
- Akute GVHD in 3 Patienten
- 16/18 Patienten nach 6 Monaten am Leben und mit Nachweis von CMV-spezifischen Zellen
- Rascheres Clearing der CMV-Reaktivierung
- Phase III Studie läuft

Beste Immunsuppression nach Mini-HCT: Phase II Studie Seattle

Sandmaier et al. Abstract #348



Beste Immunsuppression nach Mini-HCT

Sandmaier et al. Abstract #348

| Diagnoses | n | % |
|--------------|------------|----|
| ALL | 10 | 6 |
| AML | 72 | 45 |
| CLL | 9 | 6 |
| CML | 1 | 1 |
| HL | 4 | 3 |
| MDS | 8 | 5 |
| MM | 19 | 12 |
| NHL | 36 | 23 |
| Total | 159 | |

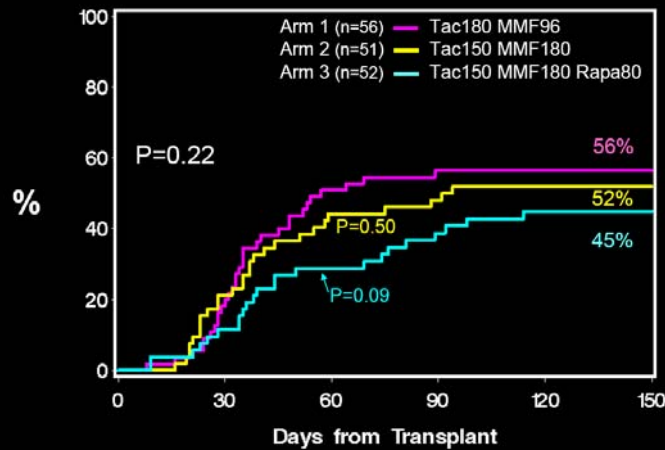
Characteristics at HCT

| | |
|-----------------------------|----------------|
| Age, median (range) | 60 (13-75) yrs |
| Prior high-dose HCT: | |
| Autologous | 35% |
| Allogeneic | 7% |
| Courses of chemo (median) | 4 |
| Disease duration (months) | 15 (3-229) |
| HLA: | |
| Matched (10/10) | 91% |
| 1-allele mismatched (A,B,C) | 9% |

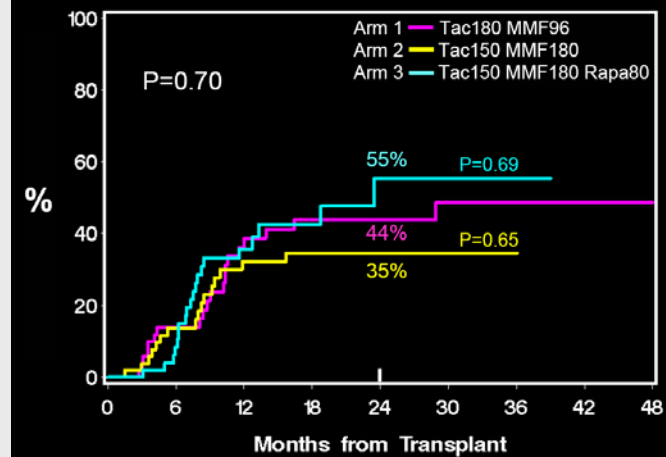
Beste Immunsuppression nach Mini-HCT

Sandmaier et al. Abstract #348

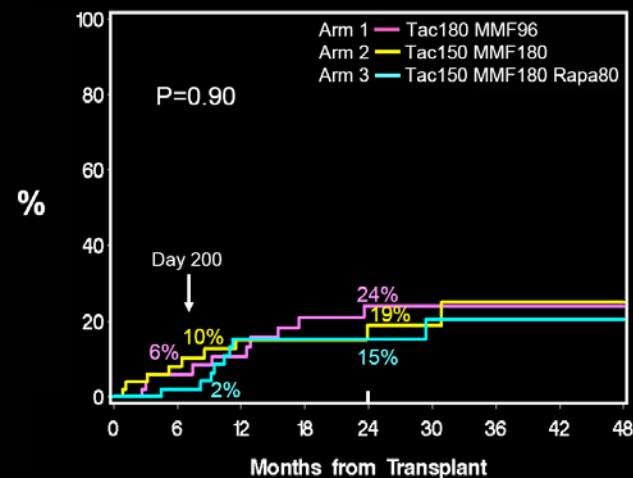
Acute Grades 2-4 GVHD



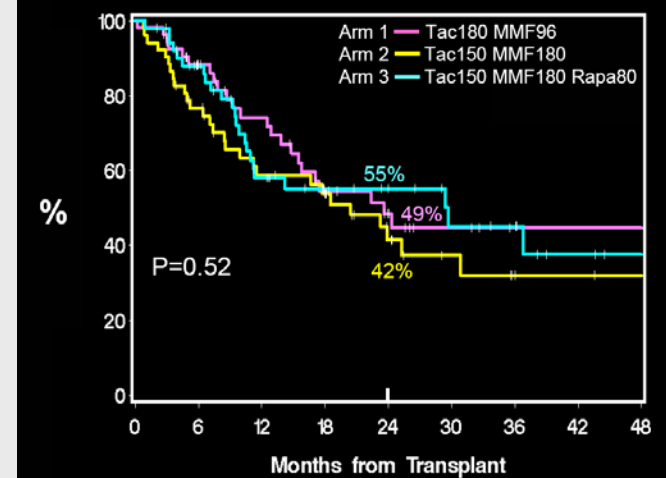
Chronic GVHD



Nonrelapse Mortality



Survival



PBSCT oder KM für Allo-HCT bei SAA

Gute Ergebnisse auch mit Fremdspender

Schrezenmeier et al. Abstract #876

- Retrospektive DRST Registerstudie
- N=296 Patienten, MRD=182, URD=114
- Etwa 50/50 PBSC vs KM
- Medianes Alter 30 Jahre
- MRD: 5 Jahresüberleben ≤ 30 Jahre: 94,5% ≥ 30 Jahre: 73,5%
- URD: 5 Jahresüberleben ≤ 30 Jahre: 77,7% ≥ 30 Jahre: 60,6%
- Jüngste Kohorte 2003-2008: 2 Jahresüberleben 81,6% MRD, 75,6% URD
- Signifikanter Vorteil bei MRD für Knochenmark (95,3%) vs. PBSCT (74,1%)
- Signifikant geringere chronische GVHD nach KM bei MRD
- Kein solcher Unterschied bei URD

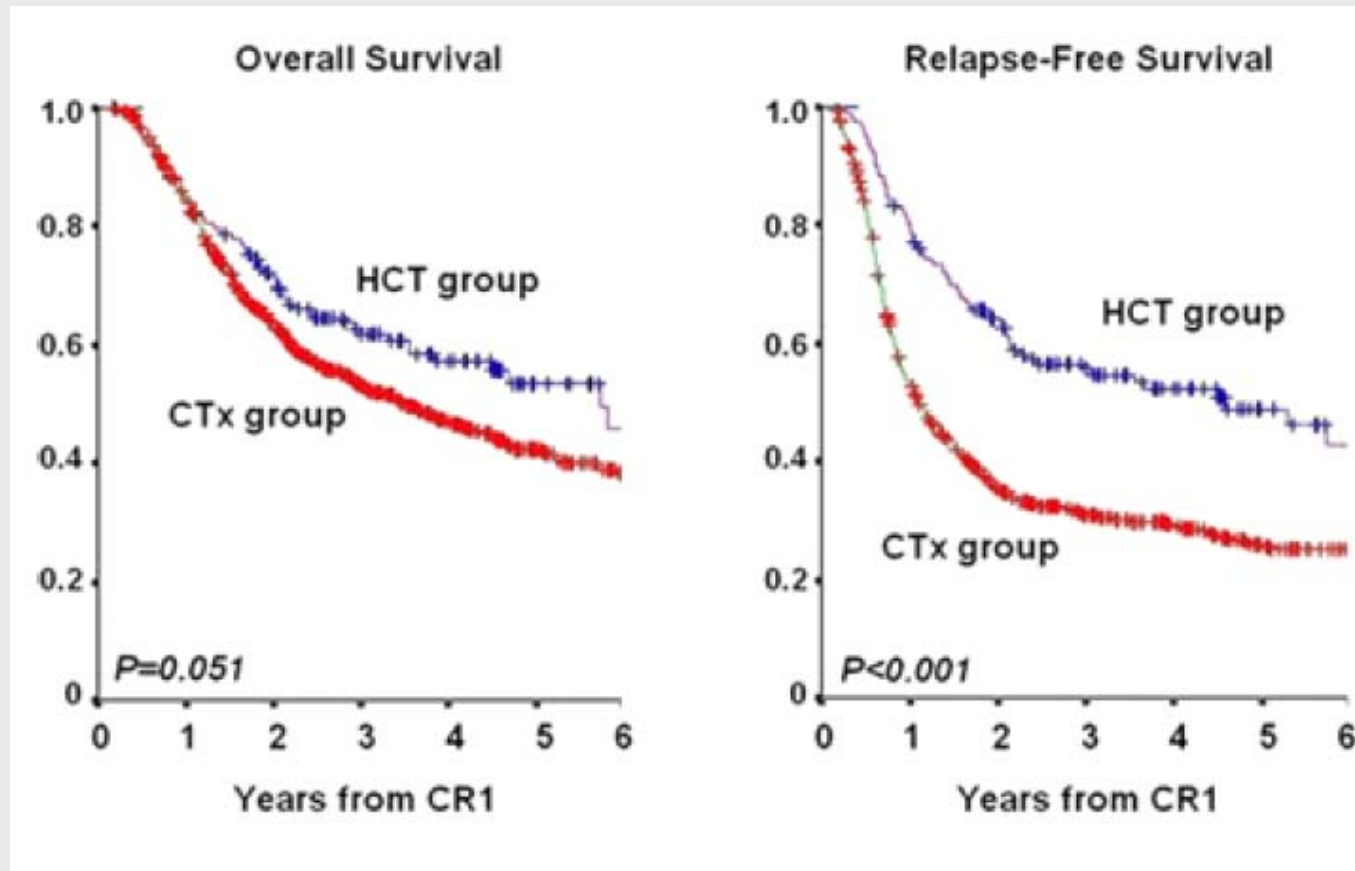
Allo-HCT versus Chemotherapy in Elderly AML

Kurosawa et al. Abstract #524

- Retrospektive multizentrische japanische Registerstudie
- N=1036 in 67 Zentren
- Alle AML in CR1
- Alter 50-70 Jahre
- Chemotherapie-Kohorte=884 Allo-HCT-Kohorte=152
- Allo-HCT mit RIC=62% mit MAC=38%
- MRD=42%, MMRD=9%, URD=34% alle Knochenmark, Cord=15%
- Signifikant niedrigere Rezidivrate nach Allo (27% versus 68%)
- Höhere NRM bei Allo mit 23% versus 3% nach 3 Jahren
- Nach 3 Jahren Benefit für Allo-HCT bei Gesamtüberleben und Rezidiv-freien Überleben

Allo-HCT versus Chemotherapy in Elderly AML

Kurosawa et al. Abstract #524



Vorteil für Allo-HCT besonders bei non-favorable Zytogenetik

Mismatch Allo-HCT bei AML

Federmann et al. Abstract #1199

Patients n = 230 ♀ 115 ♂ 125

Diagnosis AML

Median Age 50 (range, 18-76)

Conditioning myeloablative (MAC) n= 142
reduced-intensity (RIC) n= 88

| | MAC n | RIC n |
|--------------|----------|----------|
| TBI/CY | 106 | |
| BU/CY | 36 | |
| FLAMSA | | 28 |
| Flu/Bu | | 17 |
| Flu/Mel | | 8 |
| Flu/Treo | | 6 |
| Flu/TBI2Gy | | 25 |
| Flu/BCNU/Mel | | 4 |

Donor matched-related (MRD) n= 79
matched-unrelated (MUD) n= 85
mismatched-unrelated (MMUD) n= 65

MMUD one antigen mismatch (MM) n= 33
two antigen MM n= 1
one allele MM n= 26
two allele MM n= 3
one antigen/one allele MM n= 3

Stage at HCT MRD CR n= 56
PR (BM blasts >5%) n= 23

MUD CR n= 67
PR (BM blasts >5%) n= 18

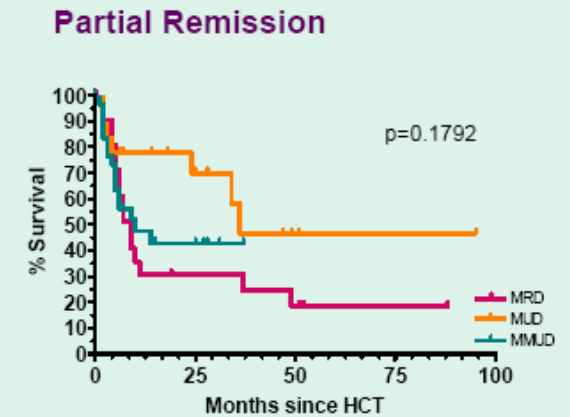
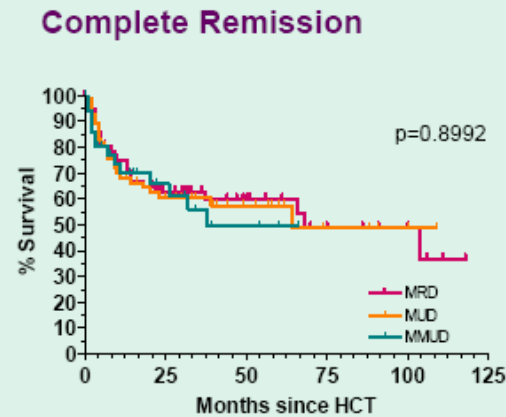
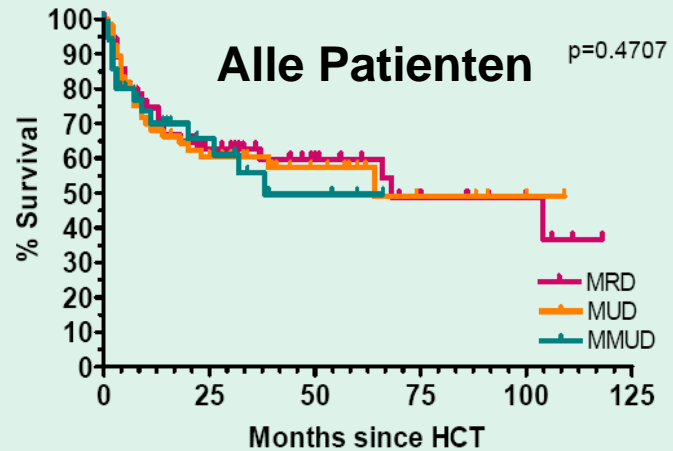
MMUD CR n= 36
PR (BM blasts >5%) n= 30

acute GVDH >II MRD 24% MUD 33% MMUD 34%
p= 0.9656

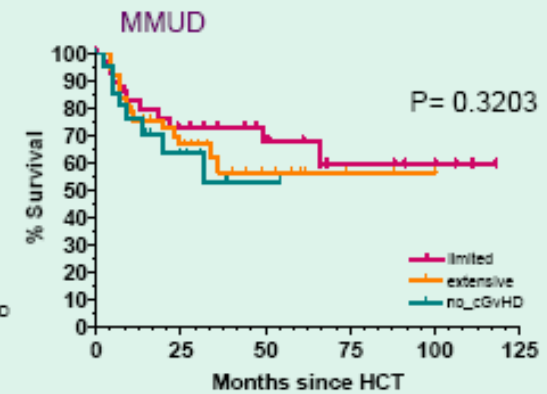
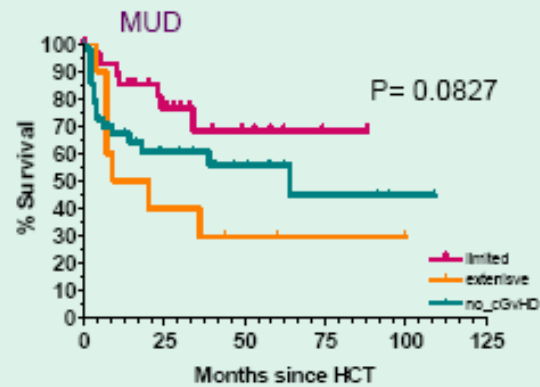
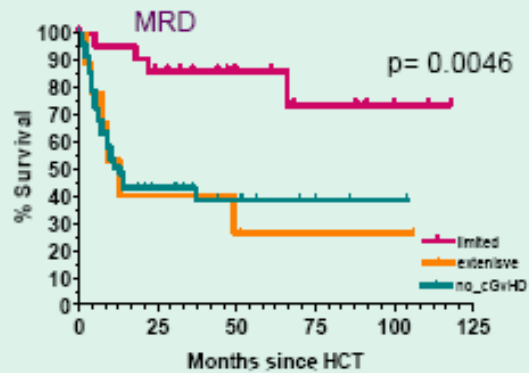
chronic GVHD MRD 38% MUD 44% MMUD 32%
p= 0.6172

Mismatch Allo-HCT bei AML

Federmann et al. Abstract #1199



Chronic GVHD



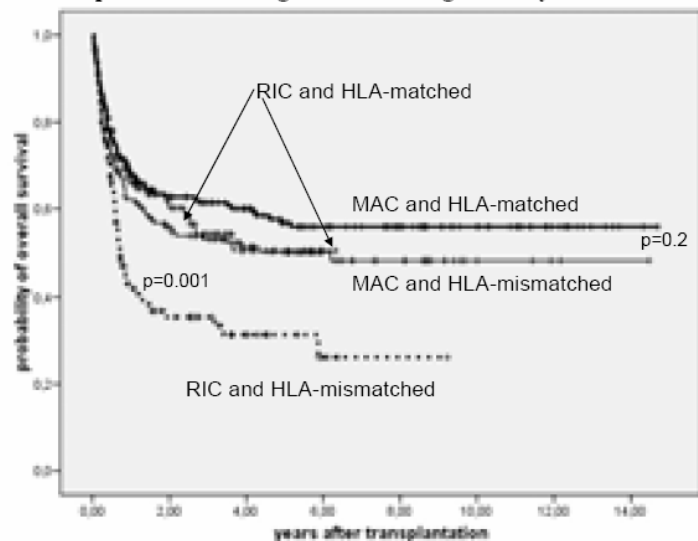
Mismatch Allo-HCT bei AML: MAC versus RIC

Ayuk et al. Abstract #3393

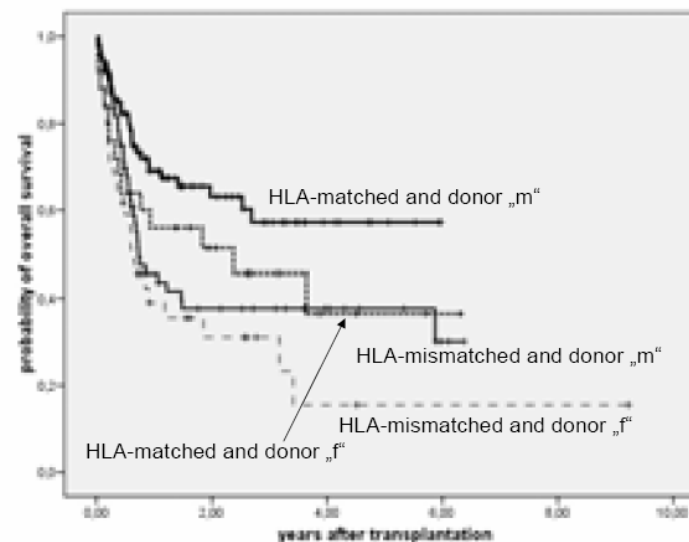
Retrospektive Analyse, n=553, RIC=221, MAC=342

Mismatch =264, HLA-ident=289

OS of all patients according to conditioning intensity and HLA-matching



OS of RIC patients according to donor sex and HLA-matching



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 akuten Leukämien in Remission

Weitere Studien unter www.onkologie-tuebingen.de

Ansprechpartner: PD Dr. Wolfgang Bethge