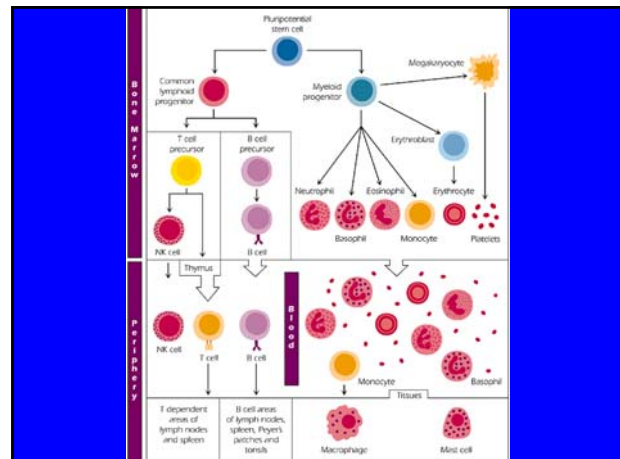


Stammzell-Transplantation bei Hämoglobin-Krankheiten

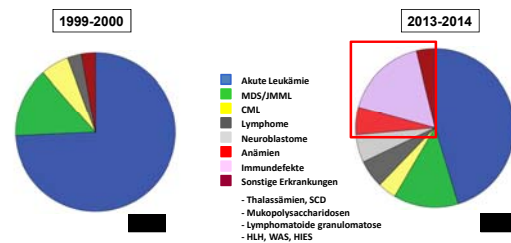
Roswitha Dickerhoff
Uni-Kinderklinik Düsseldorf



Warum SZT?

Kranke Stammzellen (die zu Leukämie oder kranken roten Blutkörperchen wie z. B. Sichelzellen führen) **werden durch gesunde ersetzt**

Wo stehen wir heute ?



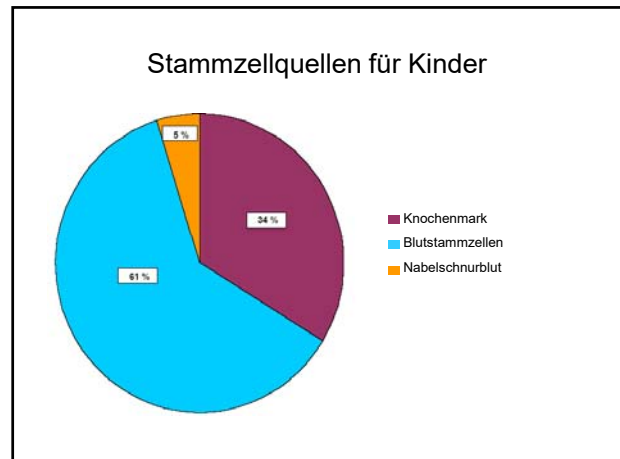
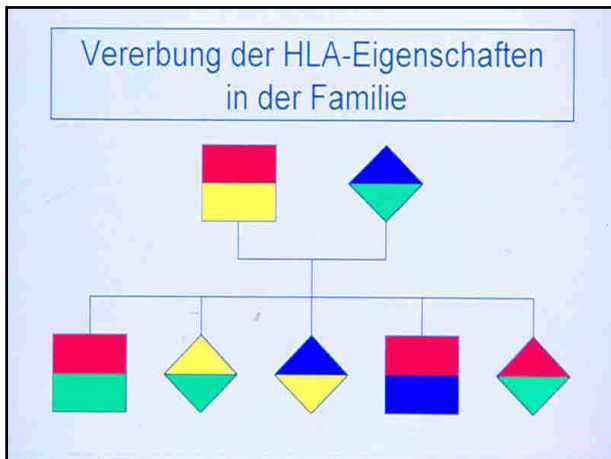
Kinder mit angeborenen Erkrankungen der Blutbildung, des Immunsystems und des Stoffwechsels profitieren von der allogenen SZT !

Transplantationsarten

- Autologe KMT / PBSZT
- Allogen verwandte KMT / PBSZT
- Allogen unverwandte KMT / PBSZT
- Cordblood Transplantation
- Haploidentische Transplantation

Stammzellen woher?

- Knochenmark (Nachteil: Vollnarkose)
 - peripheres Blut
 - Nabelschnurblut (Nachteil: wenig Zellen)
- Stammzellen kommen **idealerweise von verwandtem, HLA-identischem Spender**
- Bei Thalassämie-, aber nicht bei Sichelzellanämiepatienten können inzwischen auch HLA-identische SZ von Fremdspendern mit gleich gutem Erfolg transplantiert werden.



Knochenmarkentnahme



Alternative Spender

- **Freiwillige unverwandte Spender**
- **Nabelschnurblut (von Geschwister)**
- **Haploidente Familienspender (Eltern, Geschwister)**

Fremdspenderregister

- NMDP (USA) 3,3 Millionen
- ZKRD (D) 1,4 Millionen
- ANRC (GB) 0,3 Millionen

Davon 25% Klasse I&II typisiert

Für Nicht-Europäer schwierig, Spender zu finden, da die meisten Spender europäischer Abstammung sind und andere HLA-Muster haben

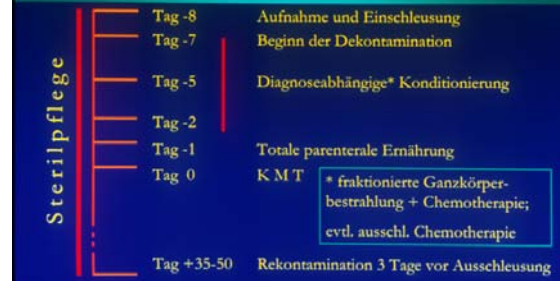
Wahrscheinlichkeit für Sichelzell-Patienten einen Spender zu finden

- 14 % HLA-identischer Familienspender
- Afrikanische Patienten: 16 – 19% gut passender Fremdspender
- Patienten europäischer Abstammung: ca. 75 % gut passender Fremdspender

Stammzellapherese



Behandlungsschema der KMT-Station



Was bedeutet „Konditionierung“ ?

- Vernichtung der kranken Stammzellen
- Unterdrückung des Abwehrsystems des Patienten

Konditioniert wird der Körper je nach Erkrankung durch intensive **Chemotherapie** (und evtl. Ganzkörperbestrahlung) und **Medikamente, die gezielt die Abwehr unterdrücken**

Unmittelbare Gefahren der SZT

- Schwere, manchmal tödliche Infektion während der Abwehr-Schwäche
- Abstoßung
- GVHD

Langzeitfolgen der SZT

- Evtl. chronische GVHD
- Bösartige Erkrankung (z. B. Knochen-Tu)
- Evtl. Sterilität
- Kleinwuchs, wenn SZT während Wachstumsschub



SZT bei Thalassämia Major

- Erstmalig 1982
- Inzwischen mehr als 3000 Transplantationen (meist bei Kindern < 16 Jahre)
- Seit 1988 auch einige Erwachsene
- Erfolg der Transplantation ~ Risiko-Klasse
- Deshalb bester Erfolg bei kleinen Kindern
- Bei niedriger Risikoklasse, Kinder < 17 Jahre, ca. 87% Überleben
- Seit einigen Jahren auch Fremdspender-SZT

Risiko-Klassen bei Thalassämie

- Eisensituation
- Lebergröße
- Portale Fibrose

SZT bei Thalassämia Major

- **Immer indiziert, wenn HLA-identischer Spender vorhanden**

SZT in Düsseldorf 2012 - 2016

- 12 Thalassämie-Patienten
- 3 Sichelzellpatienten

SZT bei Sichelzellkrankheit

- 1984 erste SZT bei Kind mit Leukämie + Sichelzellkrankheit
- 1994 erste Cord Blood Transpl. Bei HbSS
- 2007 250 – 300 SZT (fast alle Kinder, fast alle von HLA-identischem Familienspender)
- 2007 unrelated Cord-Blood-Transplantation
- 2008 *NIH-Studie: SZT mit MUD*
- 2009 *Ergebnis der NIH Studie: erfolgreiche Konditionierung für Erwachsene*
- 2014 *Empfehlung: allen HbSS-Kindern, die HLA-identischen Familienspender haben, soll SCT angeboten werden*
- 2015 *weltweit ca. 1200 SCT bei Sichelzellpatienten, überwiegend Kinder < 16 J*

SZT bei Sichelzellkrankheit

- **Immer wenn HLA-identischer Familienspender vorhanden HbSS / HbS^β°Thal Patienten SZT anbieten**
- **Alternative Spender suchen**
 - Nach Hirn-Infarkt (Schlaganfall)
 - Wenn keine Besserung (Schmerzkrisen bzw. Akutes Thorax-Syndrom) durch Hydroxycarbamid
 - Alle Patienten auf chronischem Transfusionsprogramm

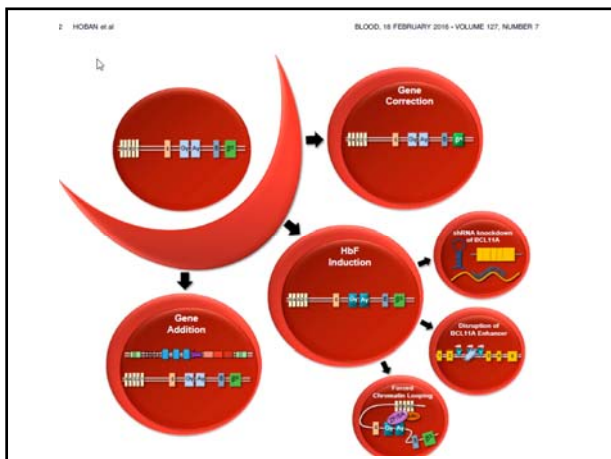
Erfolg der SZT bei Sichelzellerkrankheit

- Ca. 3 % Abstoßung der SZ
- Ca. 86 % überleben ohne Krankheit

Besserung der aseptischen Nekrosen, kein erneuter Schlaganfall, Milzfunktion wieder nachweisbar

Alternativen zur SZT

- | Thalassämie | Sichelzellerkrankheit |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Regelmäßige Transfusionen • Chelattherapie | <ul style="list-style-type: none"> • Hydroxycarbamid (Litalir, Syrea, Siklos) • Regelmäßige Transfusionen+ Chelattherapie |



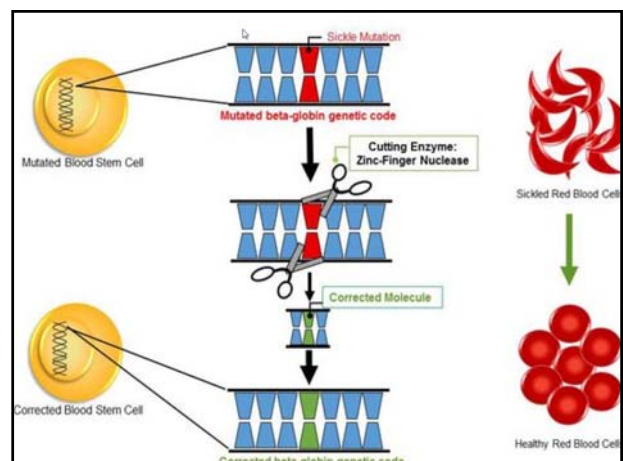
Gentherapie – Einfügen von Genen mittels Vektoren

- **Gentherapie = autologe SZT (nach Konditionierung) mit genetisch veränderten SZ**
- **Heute nur noch Lentivirus Vektoren** (können ruhende SZ infizieren, können self-inactivating (SIN) Eigenschaften verliehen bekommen um Onkogenese zu verhindern, können große Genabschnitte transportieren)
- **Vektoren können β , γ , γ/β Hybrid Globine oder Globine, die Sichel verhindern, transportieren**
- **Kombination Gen-Therapie + Stimulation von HbF (5 Aza)**

Risiko der Onkogenese mit Lentivirus-Vektoren gering, aber prinzipiell vorhanden (kein Risiko mit FV (foamy virus); aber FV braucht Zellteilung der SZ zur Integration von genetischem Material)

Gene-Engineering/Editing

- **Mutation wird entfernt und durch gesundes Gen ersetzt**
- **Kein Einsatz von Virus-Vektoren**
- **z. Z. 3 präklinische Studien, die die Nukleasen ZFN, TGA (Targeted Gene Alteration) bzw. CRISPR (clustered, regularly interspaced palindromic repeats) - Cas9 (crispr associated genes 9) +TALENs (transcription activator-like effector nucleases) einsetzen**



Probleme der Gen-Therapie

- **Ausreichende Zahl an CD34+ Zellen ?
G-CSF bei Sichelzellpatienten
kontraindiziert; Alternative: Plerixafor**
- **Dokumentation der wirklichen
Stammzellen**
- **Ausreichender Spiegel des
gewünschten normalen Hämoglobins ?**
- **Sicherheit, evtl. Tumoren/Leukämie ?**

Klin. Erfahrung mit Gen-Therapie

- **Mit Lentivirus-Vektoren (AT87Q, β AS3):
18 Thal Patienten (bei β^0/β^0
Transfusionsbedarf ↓ bei **nicht β^0/β^0
Transf. Unabhängig)**
4 Sichelzellpatienten (bis Ende 2015, davon 1
Pt. klinisch verbessert; publiziert 2017 im
NEJM)**
- **Gene Engineering:
1 Thal Pt., 3x HbSS Stammzellen**