

# Wenn nur noch die KMT hilft...

Dr. Rita Beier

Klinik für Kinderheilkunde III

# Synopse

## **Indikation**

- Übersicht
- Fallvorstellung

## **Spendersuche**

- HLA-Typisierung
- Spenderauswahl

## **Ablauf auf KMT-Station**

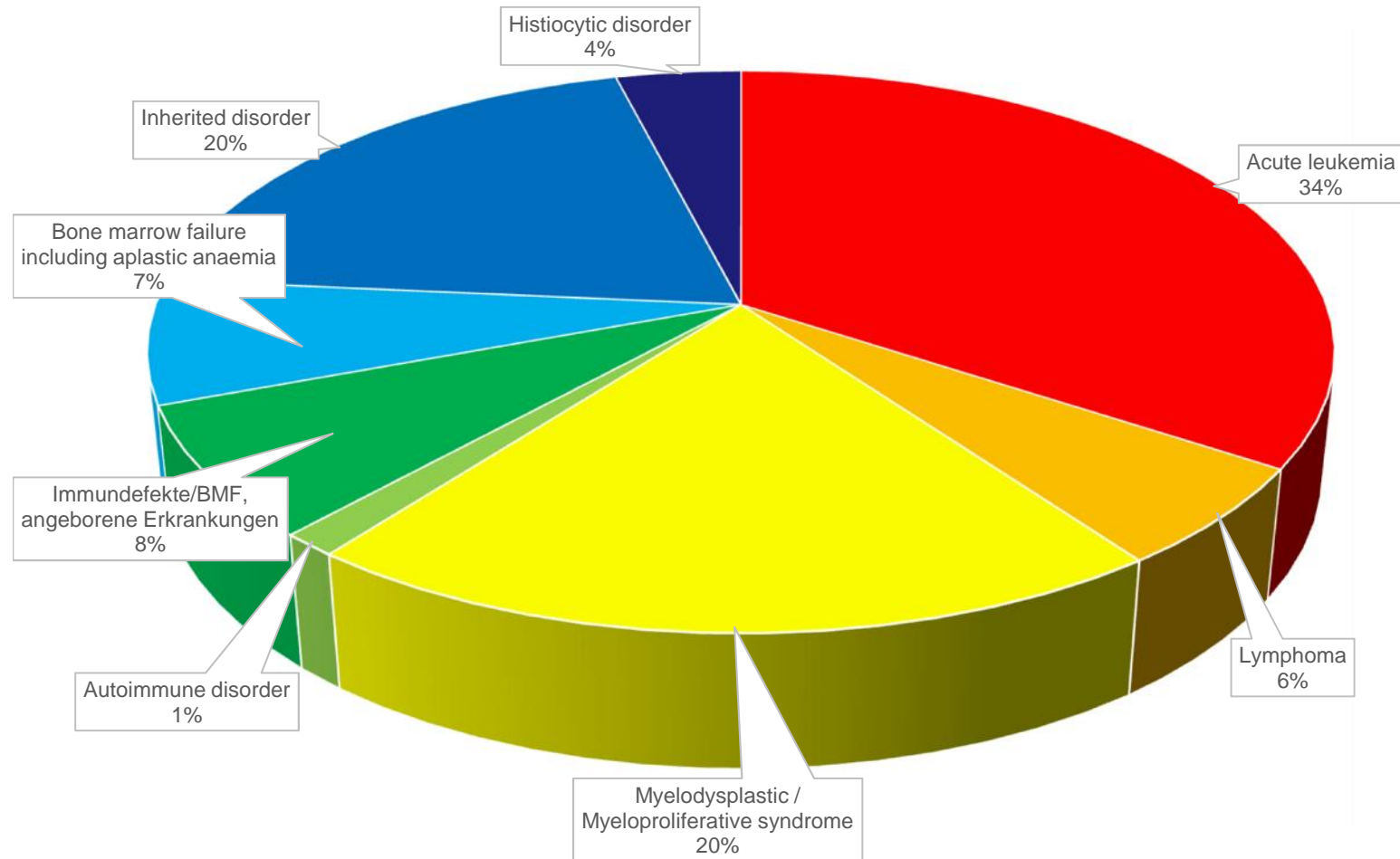
Chemotherapie  
Transplantation  
Akutkomplikationen

## **Spätfolgen**

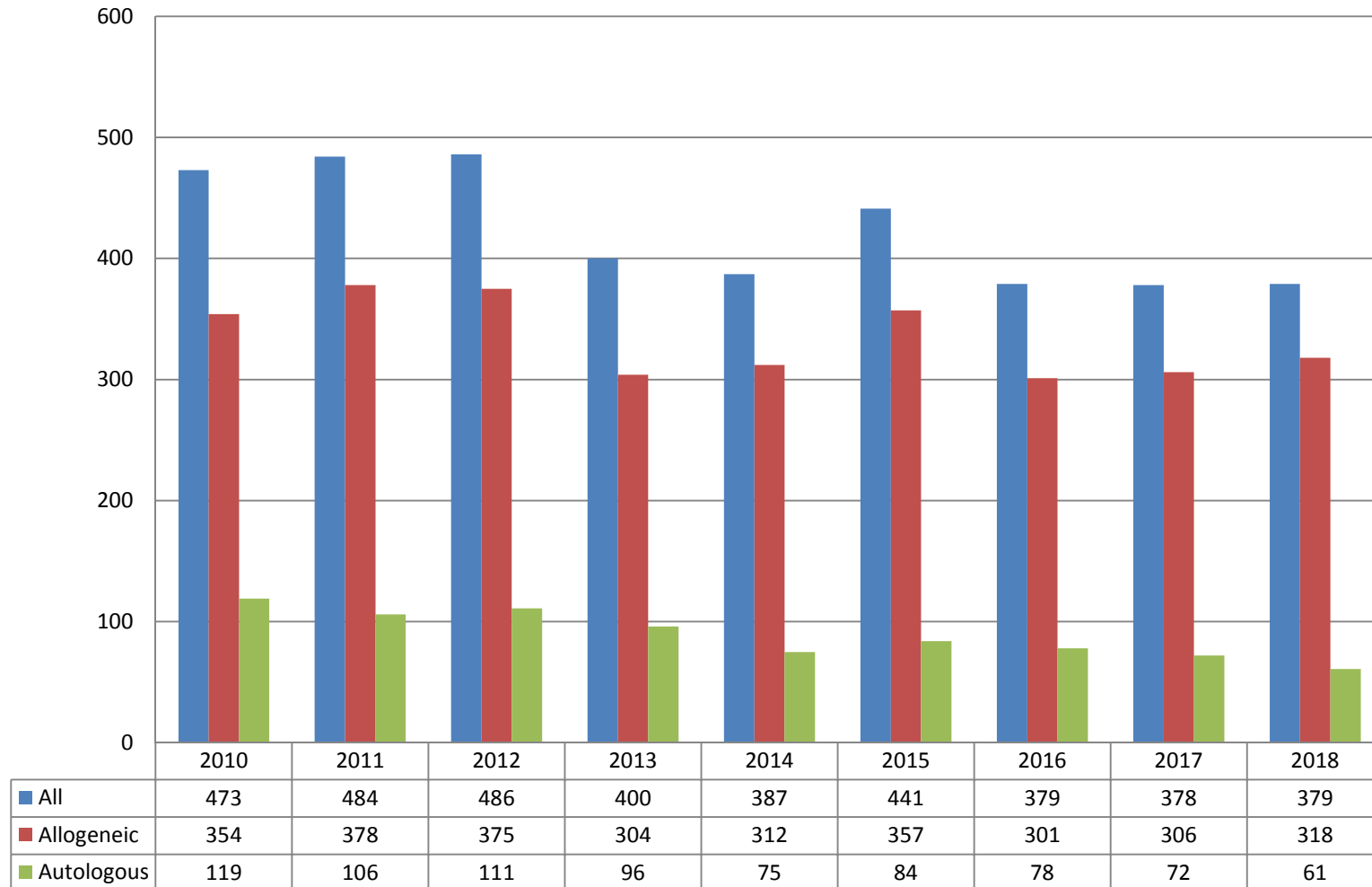
Organsysteme



# Indikationen für eine Stammzelltransplantation



# Alle Transplantationen (4/2019)



# Fall: Ataxia teleangiectasia

13jähriger Patient mit AT

- Kombiniertes Immundefekt bei AT
- Psychomotorische Entwicklungsretardierung
- Mäßige Kleinhirnatrophie

## Indikation zur KMT:

- EBV-Infektion mit Lymphom



# Synopse

## **Indikation**

- Übersicht
- Fallvorstellung

## **Spendersuche**

- HLA-Typisierung
- Spenderauswahl

## **Ablauf auf KMT-Station**

Chemotherapie  
Transplantation  
Akutkomplikationen

## **Spätfolgen**

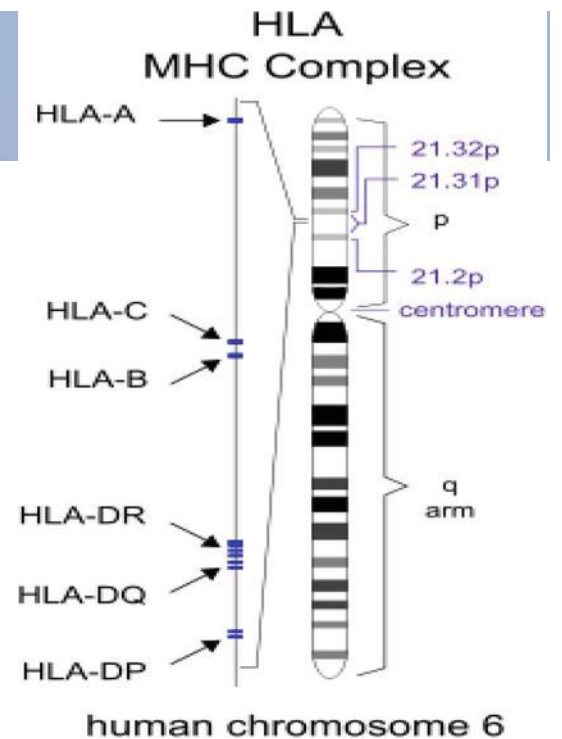
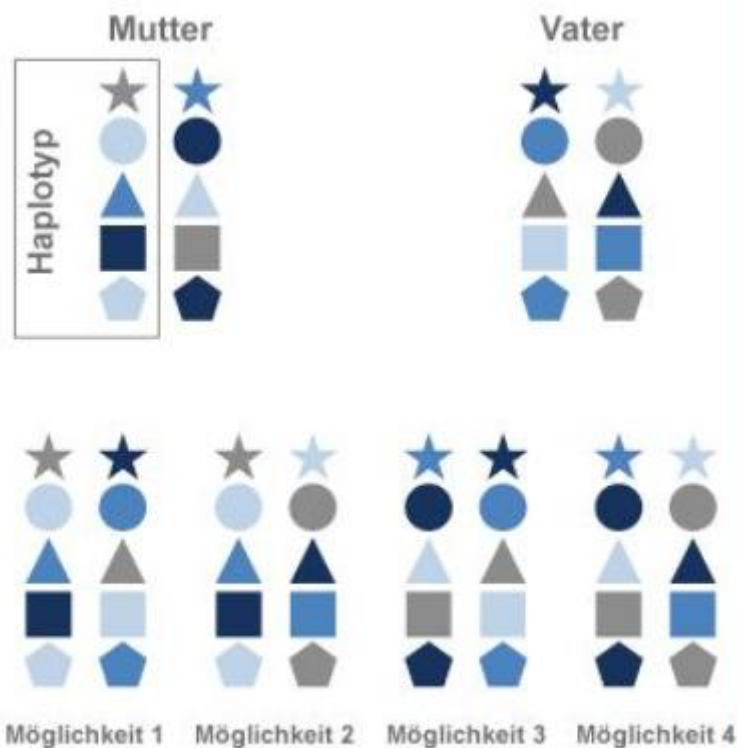
Organsysteme



# Spendersuche: HLA-Typisierung

## Hierarchie:

- Familie (Geschwister)



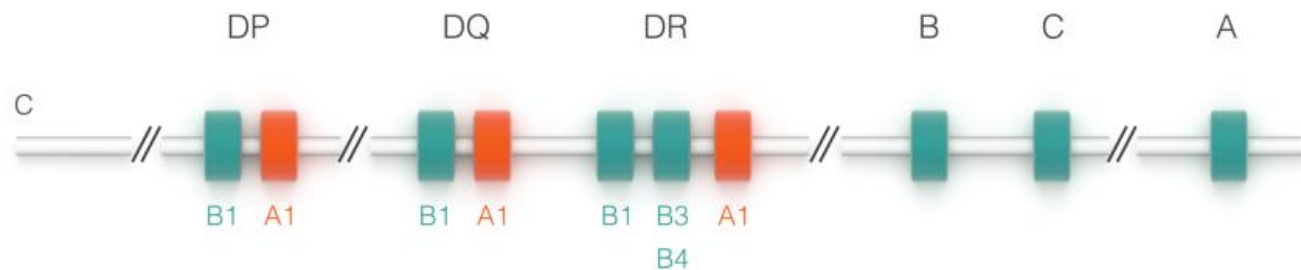
Mahdi et al., Intechopen 2019



# Spendersuche: HLA-Typisierung

## Hierarchie:

- Fremdspender



|                                  |     |     |       |       |       |       |
|----------------------------------|-----|-----|-------|-------|-------|-------|
| <b>serotypes<br/>(~100)</b>      | 6   | 9   | 19    | 46    | 10    | 21    |
| <b>alleles<br/>(&gt;14,000)</b>  | 673 | 955 | 1,977 | 4,179 | 2,902 | 3,356 |
| <b>proteins<br/>(&gt;10,000)</b> | 539 | 648 | 1,444 | 3,095 | 2,067 | 2,372 |

Tiercy 2016, Haematologica

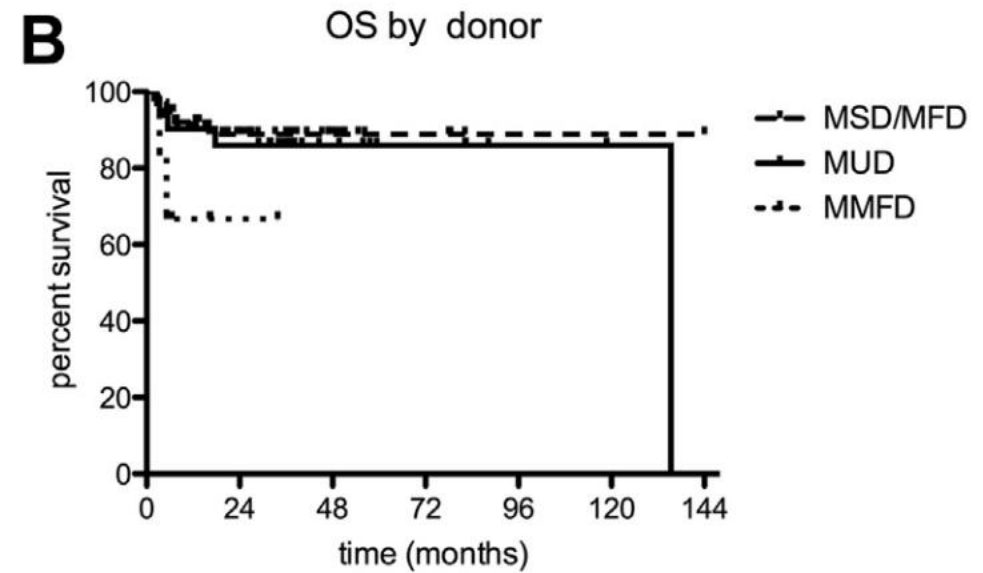
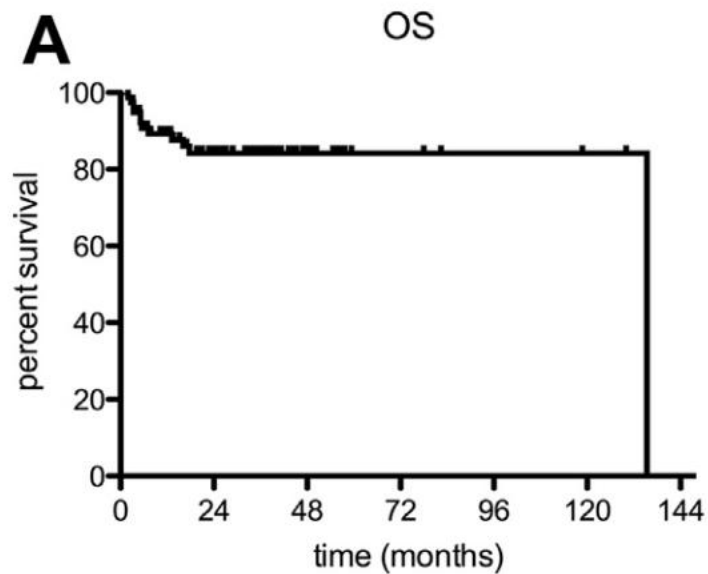




# Spendersuche: HLA-Typisierung

## Hierarchie:

- Haploident/mismatch Spender



Aydin et al. 2019, J Allergy Clin Immunol



# Fall: Ataxia teleangiectasia

Familienanamnese:

- Bruder Hodgkin-Lymphom

**Identifizierter Spender:**

- Weiterer Bruder



# Zeitpunkt der Transplantation?

## Planung für eine Transplantation:

- Diagnose
- Vorerkrankungen
- Alter bei Transplantation
- Akzeptanz in der Familie und beim Patienten

## Notwendige Vorbereitungen:

- Voruntersuchungen, Fertilitätsprotektion



# Synopse

## **Indikation**

- Übersicht
- Fallvorstellung

## **Spendersuche**

- HLA-Typisierung
- Spenderauswahl

## **Ablauf auf KMT-Station**

Chemotherapie  
Transplantation  
Akutkomplikationen

## **Spätfolgen**

Organsysteme



# Chemotherapie=Konditionierung

## Auswahl der Konditionierung:

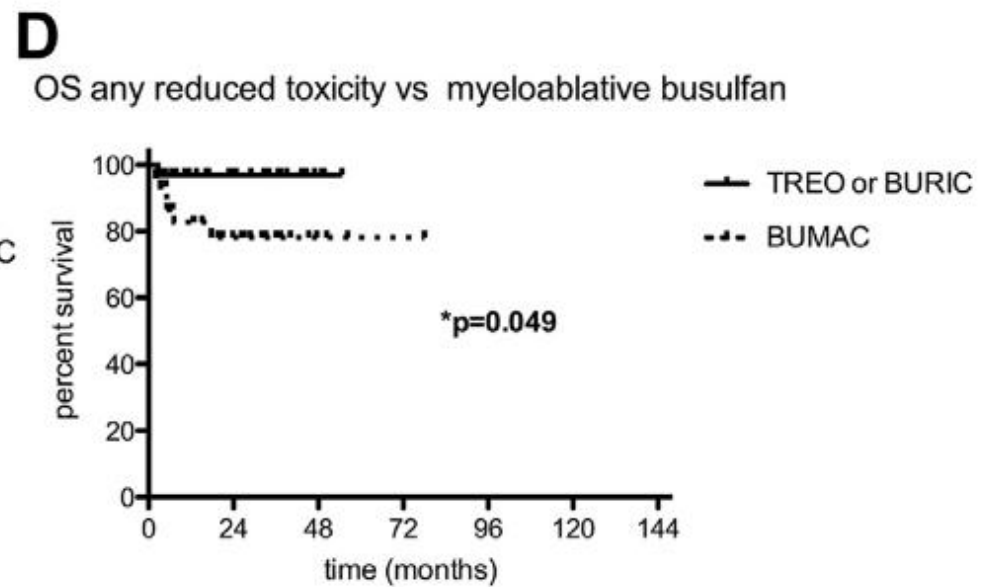
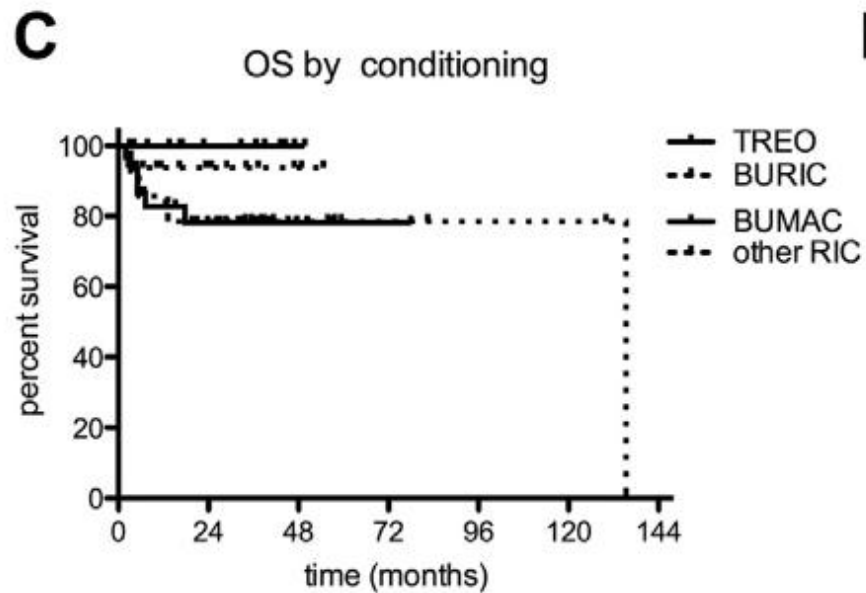
- Diagnose
- Vorerkrankungen
- Vorhandener Spender
- Stammzellquelle

## **Ziel:**

- Myeloablation ohne Organtoxizität
- Immunsuppression



# Chemotherapie=Konditionierung



Aydin et al. 2019, J Allergy Clin Immunol



# Patientenzimmer



Isolierung

Laminar-Air

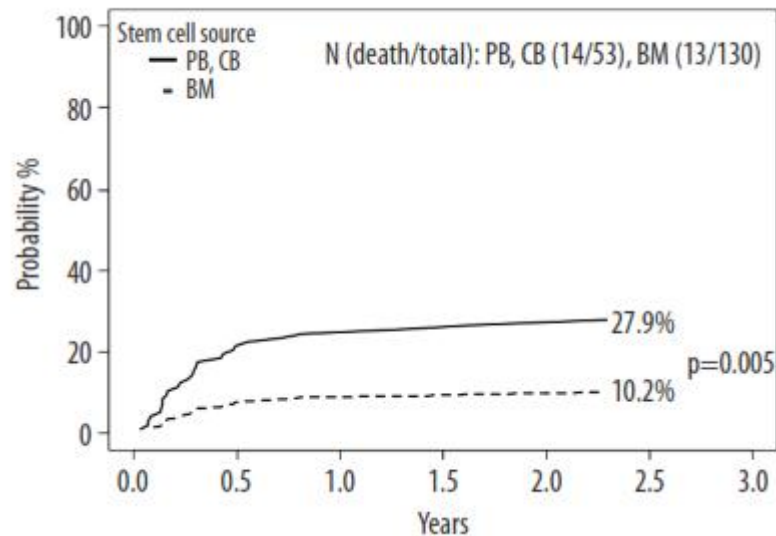
Flow



# Transplantation/Stammzellquelle

## Auswahl der Stammzellquelle:

- Knochenmark vs. Periphere Blutstammzellen vs. Nabelschnurblut

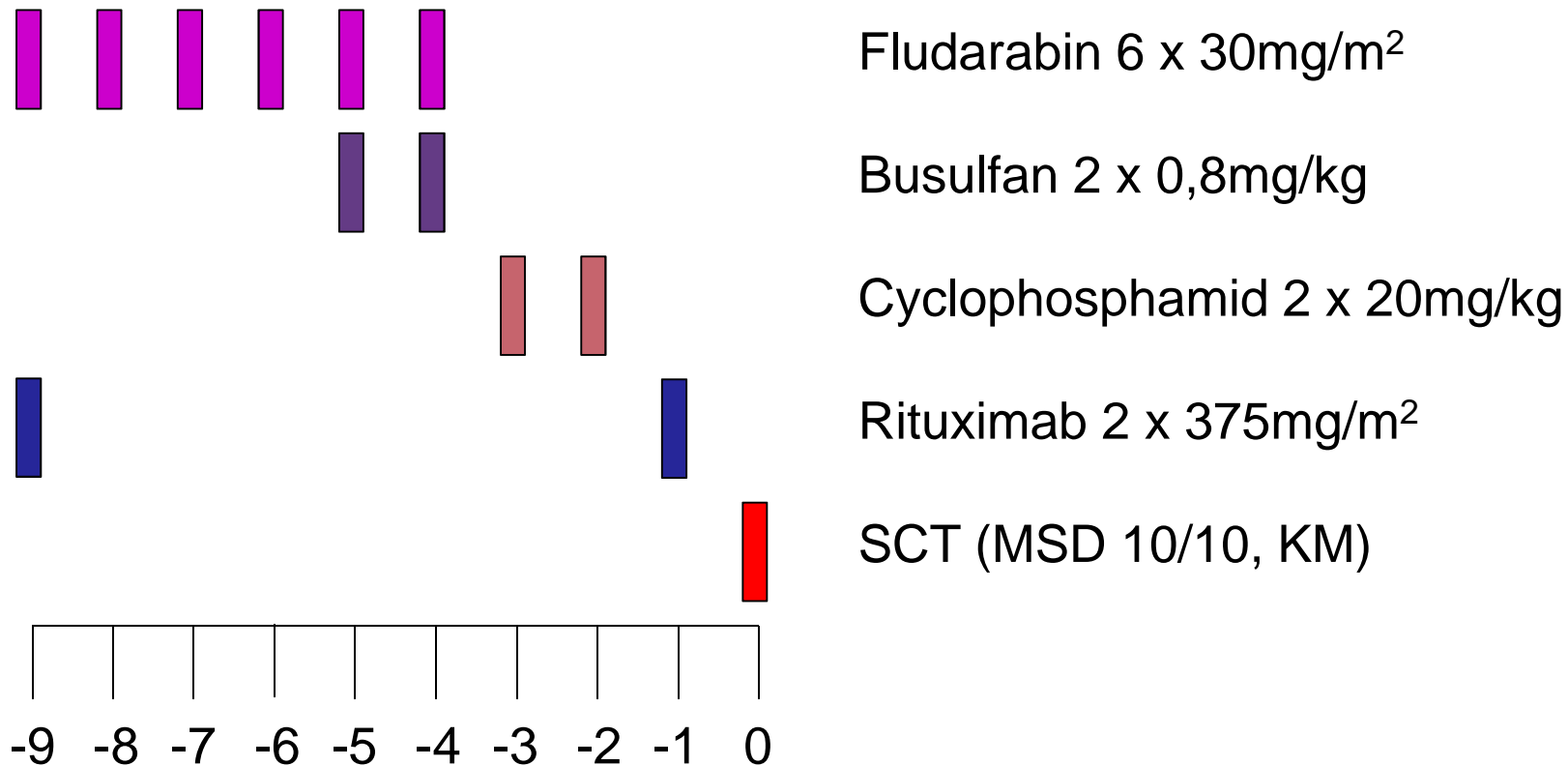


Zaucha-Pasmo et al, 2019, Annals of Transpl





# Patient: Konditionierung



GvHD-Prophylaxe: Sirolimus (ab d+38 Tacrolimus (bis d+69),  
Cellcept (bis d+46)

Supportivtherapie: Ciprofloxacin, Colistin, Fluconazol (ab d+2 Itraconazol),  
Aciclovir ab d+3, Cotrim bis d-1 und ab d+10

# Akutkomplikationen/Chemotherapie

## Typische Nebenwirkungen:

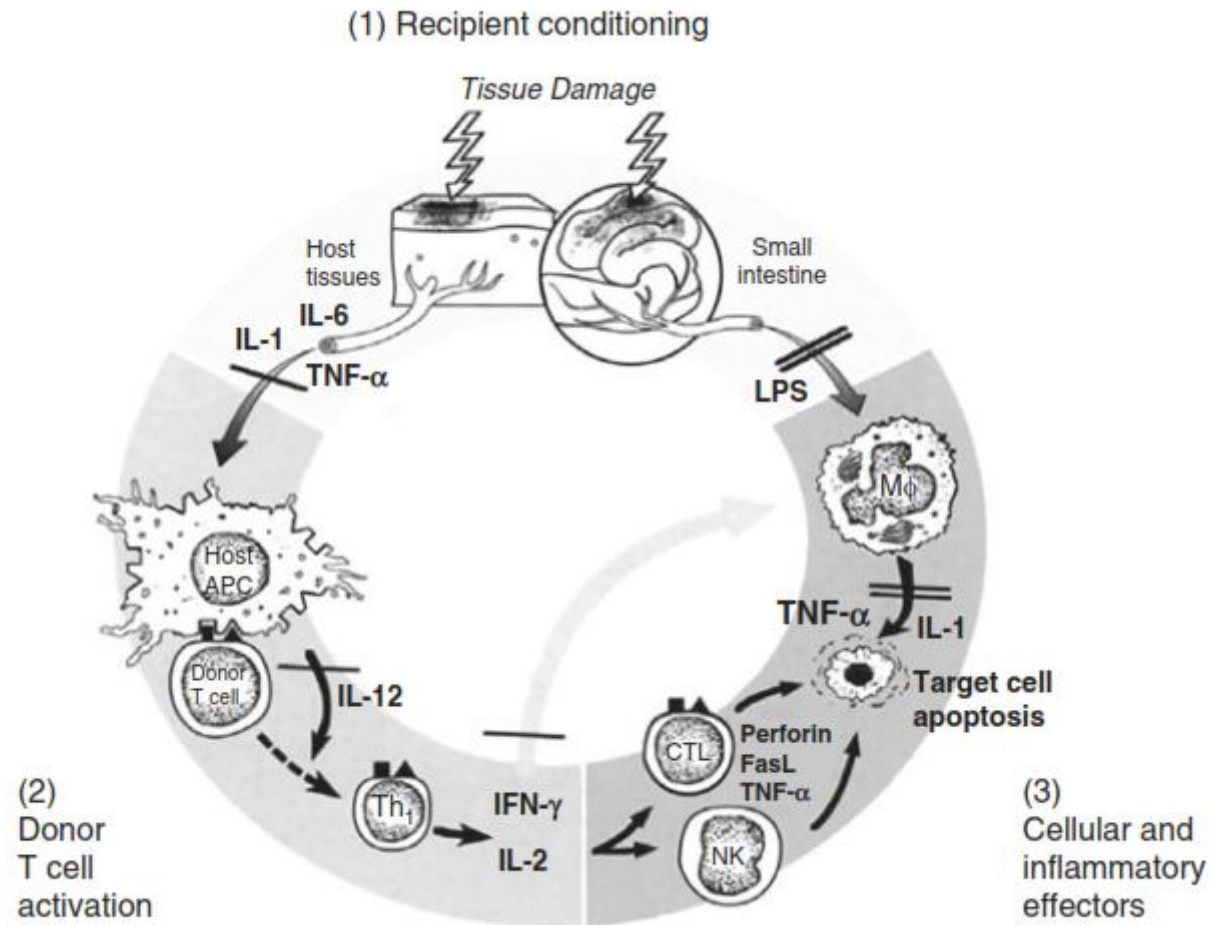
- Haarausfall
- Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe
- Panzytopenie
- Infektionen

## **Transplantationsassoziierte Nebenwirkungen:**

- Transplantat gegen Wirtserkrankung
- Lebervenenverschlußerkrankung



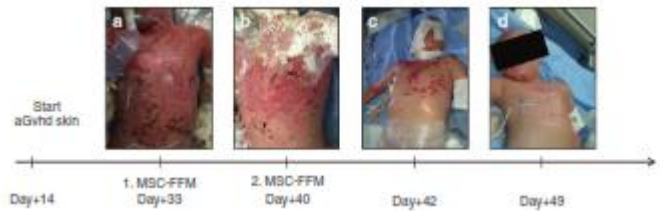
# Transplantat gegen Wirtserkrankung



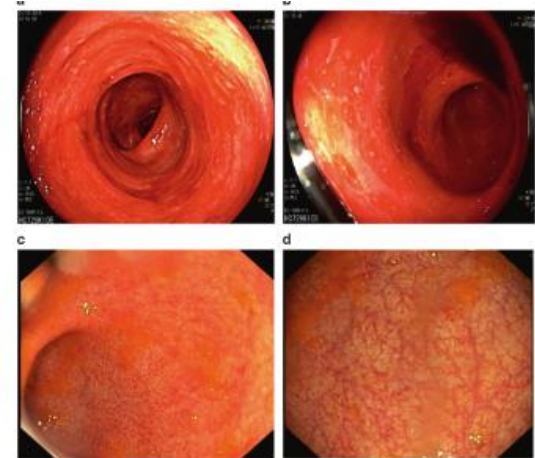
Hill and Ferrera 2000



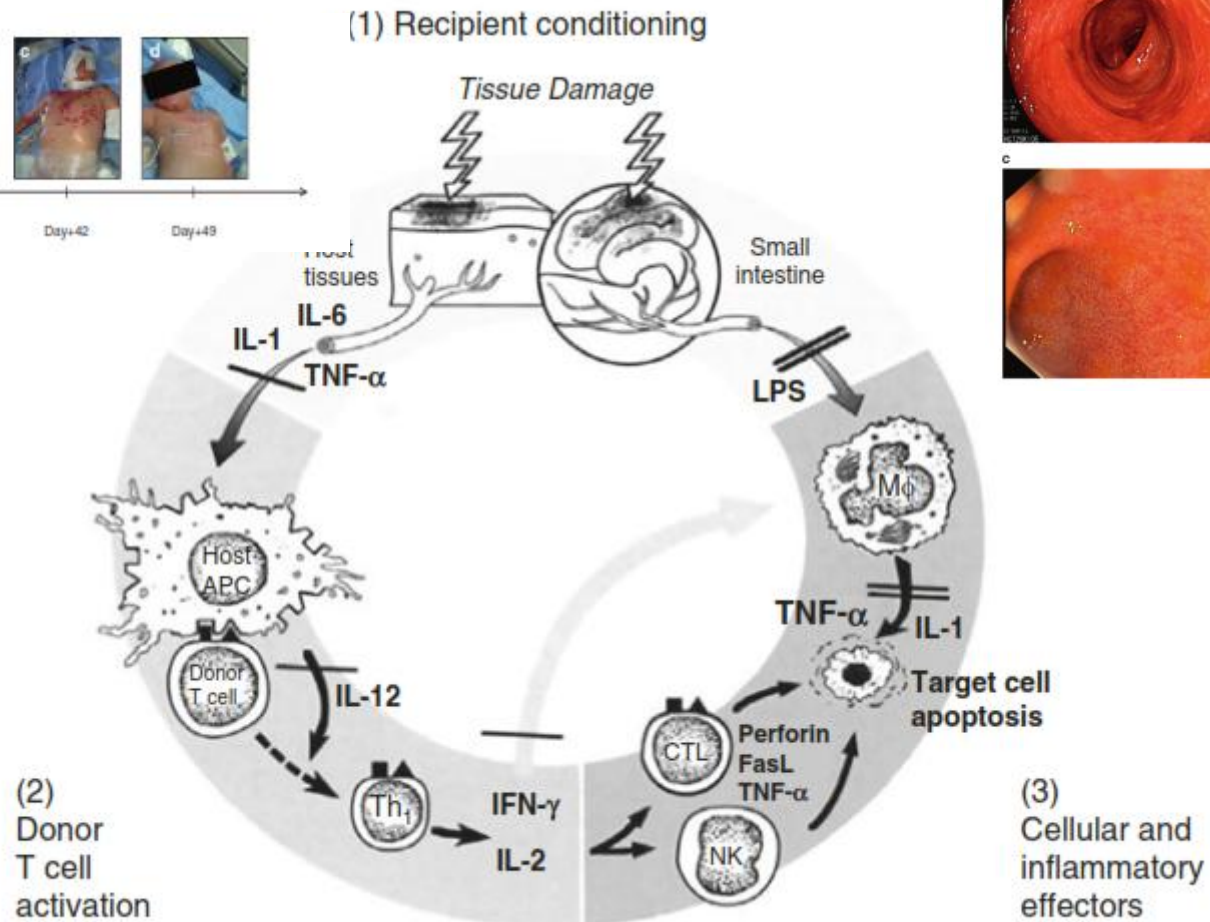
# Transplantat gegen Wirtserkrankung



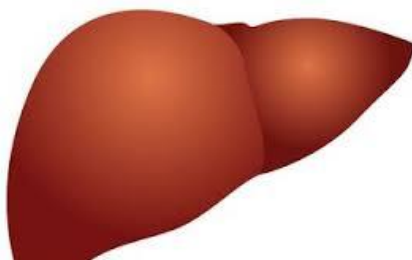
Bader et al, 2018, BMT



Bader et al, 2018, BMT



Hill and Ferrera 2000



## GvHD

Vorgehen, Diagnostik, Ablauf

**TABLE 2 | Acute graft-versus-host disease staging of individual organ involvement (59).**

|              | <b>Stage 0</b>          | <b>Stage 1</b>         | <b>Stage 2</b>  | <b>Stage 3</b>                | <b>Stage 4</b>  |
|--------------|-------------------------|------------------------|-----------------|-------------------------------|---|
| <b>Skin</b>  | No rash                 | Rash <25% of BSA       | 25–50% BSA      | >50% generalized erythroderma | Plus desquamation and bullae                          |
| <b>Gut</b>   | Diarrhea < 10 ml/kg/day | 10–19.9 ml/kg/day      | 20–30 ml/kg/day | >30 ml/kg/day                 | Severe abdominal pain ± ileus, frank blood, or melena |
| <b>UGI</b>   | –                       | Severe nausea/vomiting | –               | –                             | –   |
| <b>Liver</b> | Bilirubin ≤2 mg/dL      | 2.1–3 mg/dL            | 3.1–6 mg/dL     | 6.1–15 mg/dL                  | >15 mg/dL   |



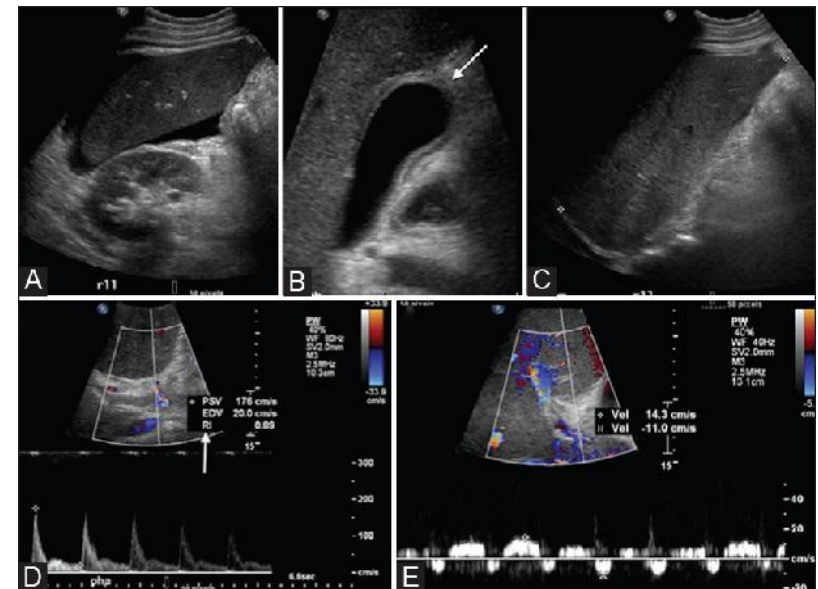
# Patient mit Ataxia: Septikämien

- Diagnostik: katheterassoziierte Septikämien
- Therapie:
  - Katheterwechsel und Explantationen
    - d+55
    - d+58
    - d+100
    - d+114
  - Breite antibiotische Therapie



# VOD (d+13)

- Diagnostik: Vollbild mit retrograder Pfortaderfluß d+13 in der Folge mit massivem Aszites und Pleuraergüssen (drainagepflichtig)



# VOD

## Vorgehen, Diagnostik, Ablauf

**Table 1.** Major differences in hepatic SOS/VOD between adults and children

| <i>Criteria</i>  | <i>Children</i>  | <i>Adults</i>   |
|--|--|---|
| Incidence  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Approximately 20%</li> <li>• Up to 60% in high-risk patients</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Approximately 10%</li> </ul>   |
| Risk factors   | Additional pediatric risk factors: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Infants</li> <li>• Pediatric/genetic diseases with incidences above average</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Established risk factors</li> </ul>  |
| Clinical presentation                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Late-onset SOS/VOD in 20%</li> <li>• Anicteric SOS/VOD in 30%</li> <li>• Hyperbilirubinemia, if present:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Is frequently pre-existent</li> <li>○ Occurs late during SOS/VOD</li> <li>○ Is typical of severe SOS/VOD</li> </ul> </li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Late-onset SOS/VOD is rare</li> <li>• Anicteric SOS/VOD is rare</li> </ul> |
| Need for proper assessment of ascites and hepatomegaly | <ul style="list-style-type: none"> <li>• High incidence of disease-related hepatomegaly and ascites pre-HCT</li> </ul>   |   |
| Treatment  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• DF for severe SOS/VOD with MOD/MOF was associated with better results in children compared with adults</li> </ul>   |   |
| Prevention   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• DF demonstrated efficacy for prevention of SOS/VOD in children in a randomized prospective trial</li> </ul>   |   |

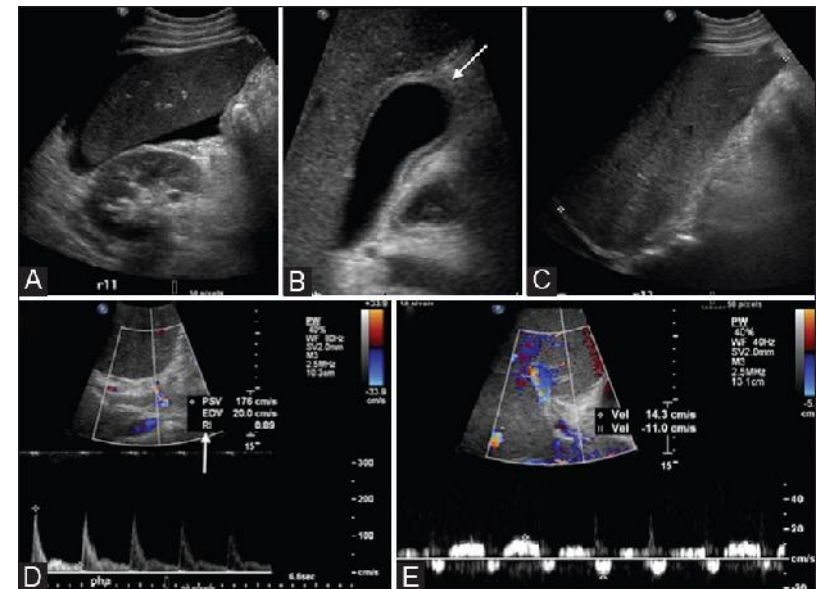
Abbreviations: DF = defibrotide; HCT = hematopoietic cell transplantation; MOD/MOF = multi-organ dysfunction/multi-organ failure; SOS/VOD = sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease.





# VOD (d+13)

- Diagnostik: Vollbild mit retrograder Pfortaderfluß d+13 in der Folge mit massivem Aszites und Pleuraergüssen (drainagepflichtig)
- Therapie:
  - Prociclide (zeitweise hochdosiert) d+13 bis d+?
  - Protein C d+18 bis d+48
- Outcome:
  - Rekanalisation der Pfortader d+55



# Synopse

## **Indikation**

- Übersicht
- Fallvorstellung

## **Spendersuche**

- HLA-Typisierung
- Spenderauswahl

## **Ablauf auf KMT-Station**

Chemotherapie  
Transplantation  
Akutkomplikationen

## **Spätfolgen**

Organsysteme



# Spätfolgen

## Schweregrad abhängig vom:

- Auftreten einer GvHD
- Konditionierung
- Vorerkrankungen

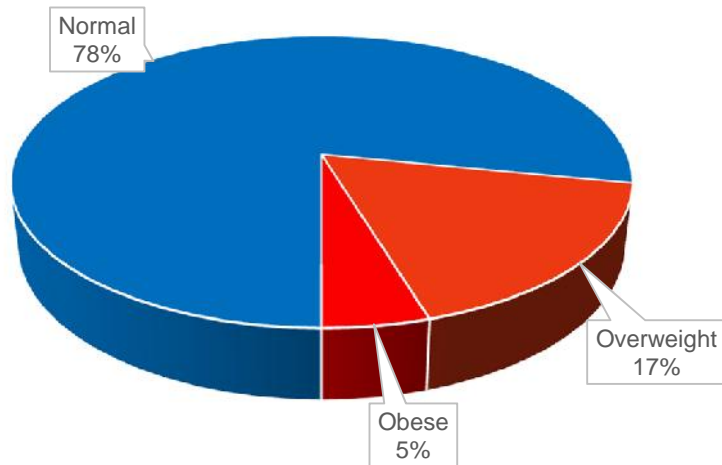
## Organsysteme:

- Immunologisch (bei Patienten mit GvHD) → Infektionsrisiko
- Pulmonale und kardiovaskuläre Spätfolgen



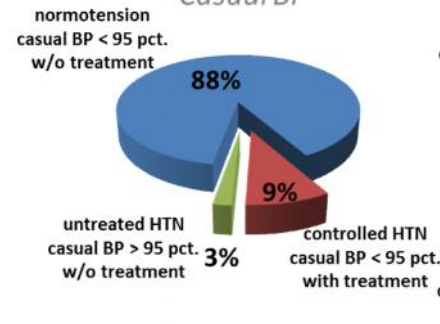
# Prevalence of CV Risk factors

Overweight



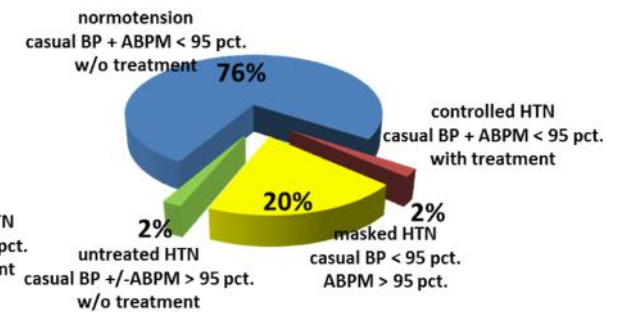
Prevalence of HTN

Casual BP



n=64

ABPM

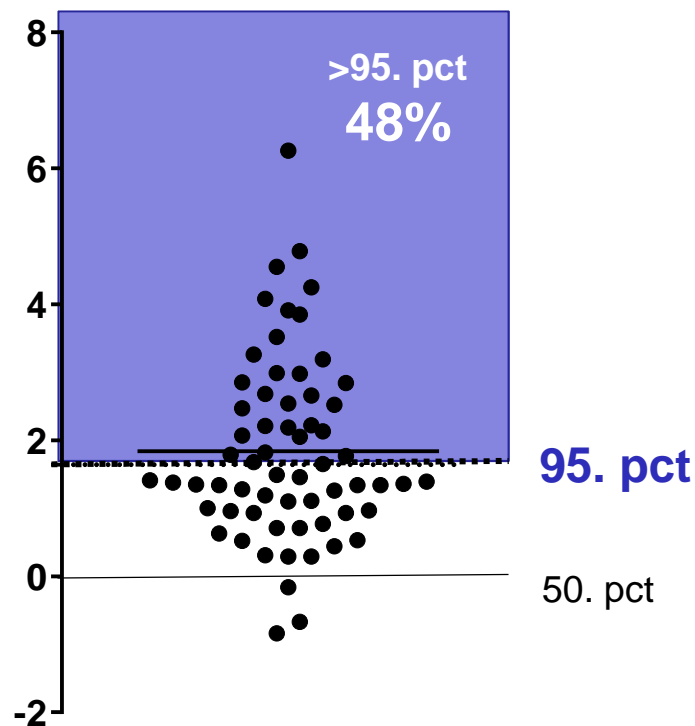


n=46

Dyslipidemia

| Category            | Acceptable*  | Borderline*  | High*       | Low (HDL)*  |
|---------------------|--------------|--------------|-------------|-------------|
| Cholesterol (mg/dl) | 33/57 (58 %) | 17/57 (30 %) | 7/57 (12 %) |             |
| LDL (mg/dl)         | 38/53 (72 %) | 10/53 (19%)  | 5/53 (9 %)  |             |
| HDL (mg/dl)         | 34/54 (63 %) | 11/54 (20 %) |             | 9/54 (17 %) |

## Subclinical organ damage Intima media thickness (IMT) - SDS



### Influenced by (univariate):

- Time since transplantation ( $p=0.0037$ )
- Diastolic BP (office) ( $p=0.014$ )
- Sex ( $p=0.022$ )
- Systolic BP (24h) ( $p=0.045$ )

### Stepwise regression:

- Waist SDS ( $p=0.0019$ )

Even higher prevalence of increased IMT indicating atherosclerotic changes.



# Spätfolgen

## Endokrinologie:

- Wachstumshormonmangel
- Hypo- und Hyperthyreose
- Störungen des Knochenstoffwechsels
- Mangelnde Sekretion von Geschlechtshormonen

**Table 2**

Spontaneous puberty achievement in pre-pubertal children

| No. of Patients (%)            | Bu n (%)   | Treo n (%) | <i>P</i> |
|--------------------------------|------------|------------|----------|
| 85 prepubertal patients*       | 74         | 11         |          |
| 64 Spontaneous puberty (75.3%) | 53 (71.6%) | 11 (100%)  | .06      |
| 58 prepubertal boys            | 53         | 5          |          |
| 50 Spontaneous puberty (86.2%) | 45 (84.9%) | 5 (100%)   | 1        |
| 27 pre pubertal girls          | 21         | 6          |          |
| 14 Spontaneous puberty (51.8%) | 8 (38.0%)  | 6 (100%)   | .02      |

Bu= Busulfan; Treo=Treosulfan.

\* In 4 of 89 prepubertal children, data were missing.



# Leben nach Stammzelltransplantation

Abhängig von:

- dem Auftreten der GvHD
- Spätfolgen
- Möglicher ZNS-Beteiligung durch Grunderkrankung



## Outcome HSCT 4/2013

- Transplantat: KM mit  $2,95 \times 10^8$  NMC/kgKG
- Engraftment:
  - Leukozyten ( $>1000/\mu\text{l}$ ): d+19
  - Granulozyten ( $>500/\mu\text{l}$ ): d+19
  - Thrombozyten ( $>50.000/\mu\text{l}$ ): d+X
- Patient lebt heute wieder in stabiler Situation bzgl. Grunderkrankung AT und ist in Remission bzgl. des Lymphoms





# Synopse

## **Indikation**

- Übersicht
- Fallvorstellung

## **Spendersuche**

- HLA-Typisierung
- Spenderauswahl

## **Ablauf auf KMT-Station**

Chemotherapie  
Transplantation  
Akutkomplikationen

## **Spätfolgen**

Organsysteme

