



GPOH-KONSORTIUM SICHELZELLKRANKHEIT

*Pädiatrische Arbeitsgemeinschaft für
Stammzelltransplantation und ZellTherapie*



Protokoll der Konsensuskonferenz

**„Empfehlungen für die Durchführung einer allogenen
Stammzelltransplantation bei Patienten mit Sichelzellerkrankheit“**

am 02.12.2014 in Frankfurt/Main

Teilnehmer:

Selim Corbacioglu, Regensburg

Andrea Jarisch, Frankfurt/M.

Andreas Kulozik, Heidelberg

Joachim Kunz, Heidelberg

Stephan Lobitz, Berlin

Susanne Matthes, Wien

Roland Meisel, Düsseldorf

Ingo Müller, Hamburg

Ansgar Schulz, Ulm

als Vertreter des GPOH-Konsortiums Sichelzellerkrankheit und der PAS&ZT.

Der Konsensuskonferenz gingen zwei vorbereitende Treffen am 31.01.2014 in Frankfurt/Main und am 30.05.2014 in Ulm mit Vertretern weiterer Kliniken aus Deutschland, Österreich und der Schweiz voraus.

Version 28.05.2015

Indikation:

gemäß AWMF-Leitlinie „Sichelzellkrankheit“ 025/016 (siehe Anhang 1).

Sichelzellpatienten mit einem MSD/MUD Spender

- **Indikationen:** gemäß AWMF-Leitlinie 025/016 Sichelzellkrankheit (siehe Anhang)¹
- **Spenderauswahl:**
10/10 high resolution typing in HLA-A, B, C, DRB1, DQB1 erforderlich
Definition eines „matched unrelated donors“: $\geq 9/10$ HLA-Antigen/Allel-match
- **Stammzellquelle:** BM > PBSC
- **Serotherapie:**
 - ATG („zeitnah zur SZT“), z.B. Tag -4 bis -1
 - Genzyme cumm. 10 mg (z.B. 1, 3, 3, 3)
 - Fresenius cumm. 45 mg (z.B. 1, 14, 15, 15)
- **Konditionierung:**
 - Entweder Busulfan-basiert (Favorit derzeit Bu/Flu/Thiotepa) entsprechend der Definition als „standard of care“ in den 2014 veröffentlichten internationalen Guidelines²

oder

- Als innovatives Konzept mit (basierend auf vorläufigen Daten, Matthes et al. 2013³) erwartet gleicher Effizienz und erhofft geringerer Toxizität auch bzgl. Fertilitätsprotektion (die erzielten Ergebnisse werden in prospektiver Registerstudie evaluiert):

Tag -7	Flu 40 mg/m ²			
Tag -6	Flu 40 mg/m ²			
Tag -5	Flu 40 mg/m ²			
Tag -4	Flu 40 mg/m ²			ATG (Testdosis)
Tag -3		Thio 2 x 5 mg/kgKG		ATG
Tag -2			Mel 140mg/m ²	ATG
Tag -1				ATG
Tag 0				

- **Post-SCT Immunsuppression:**
 - CSA (Zielspiegel: > 100ng/ml), Dauer: Minimum bis d+100
 - MMF 2 x 600 mg/m² oder 2 x 20 mg/kg, Dauer: Minimum bis d+100

- **Chimärismus:**

Es wird angestrebt, eine einheitliche Messmethode für den red blood cell chimerism zu verwenden. Wenn gewünscht, kann diese Untersuchung auch in Frankfurt/M. (ohne Kosten) durchgeführt werden. Weitere Informationen folgen.

Sichelzellpatienten ohne einem MSD/MUD Spender (Haploidente SZT):

Für die haploidente Stammzelltransplantation kann aufgrund der limitierten Datenlage noch kein einheitliches Konditionierungsprotokoll sowie Transplantationsregime bzgl. in vitro-Zellaufreinigung vs. post-SCT-Cy empfohlen werden; die in diesem Bereich aktiven pädiatrischen SCT-Zentren streben an, jeweils ein möglichst homogenes Regime für die in vitro-aufbereitete Haplo-SCT sowie die post-SCT-Cy-basierte Haplo-SCT zu erarbeiten und prospektiv in einer Registerstudie zu evaluieren.

Empfohlene Maßnahmen vor SZT:

- **Fertilitätserhaltende Maßnahmen:**

Kryokonservierung Eizellen bzw Ovarialgewebe bei Mädchen/Frauen (z.B. im Rahmen des Projektes Fertiprotekt) sollte erwogen werden.

Kryokonservierung von Sperma bzw Hodengewebe bei Jungen/Männern (z.B. im Rahmen des Projektes Androprotekt) sollten erwogen werden.

- **Hydroxycarbamid:**

mindestens 3 Monate vor SCT (Dosierung siehe Kapitel AWMF-Leitlinie „Sichelzellkrankheit“ 025/016). Diese Empfehlung erfolgt auf Basis der Veröffentlichung von Dedeken et al. (2014) in der es Hinweise gab, dass die Gabe von Hydroxycarbamid vor SZT zu einer deutlich verminderten Inzidenz von graft failure führt⁴.

- **Austauschtransfusion/Erythrozytapherese:**

Unmittelbar vor Konditionierung: angestrebter HbS-Wert < 30%, der Hb sollte nicht >10 g/dl (cave Hyperviskositätskomplikationen) sein.

- **Autologes Backup:**

Sollte das behandelnde Transplantationszentrum die Asservierung eines autologen Backups für erforderlich erachten, sollte dies mittels Knochenmarkentnahme und **nicht** aus peripheren Stammzellen (Cave: vaskuläre Komplikationen!) gewonnen werden.

Empfohlene Maßnahmen unter SZT:

- **Transfusionsgrenzen:**
Die Thrombozytengrenze sollte falls möglich >50000 liegen.
- **Transfusionsrichtlinien:**
Erythrozytenkonzentrate für Patienten mit SCD sollen grundsätzlich kompatibel bezüglich der Merkmale AB0, Rhesus (C, c, D, E, e) und Kell ausgewählt werden. Bei elektiven Transfusionen sollte zusätzlich Kompatibilität bezüglich der Merkmale Duffy [Fy(a), Fy(b)], Kidd [Jk(a), Jk(b)], MNS [S,s] und Lewis [Le(a), Le(b)] angestrebt werden (siehe auch Kapitel: Alloimmunisierung und Auswahl von Erythrozytenkonzentraten, „Sichelzellerkrankheit“ 025/016¹).

Es gibt keine veröffentlichten Transfusionsrichtlinien für Patienten mit Sichelzellerkrankheit nach erfolgter SZT. Da aufgrund der reduziert-toxischen Konditionierung Plasma- und B-Zellen auch bis nach d+0 persistieren können, empfehlen wir die Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten mit erweiterter Kompatibilität bezüglich der Merkmale Duffy [Fy(a), Fy(b)], Kidd [Jk(a), Jk(b)], MNS [S,s] und Lewis [Le(a), Le(b)] bis d+100 bzw. bis ein stabiler, vollständiger Chimärismus erreicht ist.
- **Krampfprophylaxe:**
Es wird empfohlen unter der SZT eine Prophylaxe mit Levetiracetam (Keppra®) oder Gabapentin durchzuführen.
- **Hypertonus:**
Es wird empfohlen; unter der SZT eine strikte Kontrolle und gegebenenfalls Therapie eines Hypertonus durchzuführen.
- **Penicillin-Prophylaxe:**
Nach erfolgter SZT sollte die Penicillinprophylaxe bis zum 5. Lebensjahr bzw. bei allen Patienten bis 2 Jahre nach SZT erfolgen.

Empfohlene Diagnostische Maßnahmen vor SZT:

- Im Rahmen der Studie Sichelzellerkrankheit (falls noch nicht im Rahmen der Studie erfolgt und im Rahmen der Studie ohne Kosten, Labor für Pädiatrische Hämatologie, Heidelberg, Anforderungsschein und genetische Einverständniserklärung im Anhang):
b-Globin-Genotypisierung (Sequenzierung, ggf. Deletionsnachweis)
a-Globin-Genotypisierung (Deletions-/Amplifikationsnachweis, Sequenzierung)
g-Globin-Promotoranalyse
Nachweis der Polymorphismen BCL11A rs1427407, rs7606173
Nachweis des Polymorphismus HMIP rs9399137
- Dopplersonographie cerebrale Gefäße

- cMRT mit Angio
- Psychologische Testung/Intelligenztest
- Kreatinin-Clearance

Referenzen:

1. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-016l_S2k_Sichelzellkrankheit_2014-12.pdf
2. Angelucci E, Matthes-Martin S, Baronciani D, Bernaudin F, Bonanomi S, Cappellini MD, Dalle JH, Di Bartolomeo P, de Heredia CD, Dickerhoff R, Giardini C, Gluckman E, Hussein AA, Kamani N, Minkov M, Locatelli F, Rocha V, Sedlacek P, Smiers F, Thuret I, Yaniv I, Cavazzana M, Peters C; EBMT Inborn Error and EBMT Paediatric Working Parties. Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia major and sickle cell disease: indications and management recommendations from an international expert panel. *Haematologica*. 2014 May; 99(5):811-20.
3. Matthes-Martin S, Lawitschka A, Fritsch G, Lion T, Grimm B, Breuer S, Boztug H, Karlhuber S, Holter W, Peters C, Minkov M.: Stem cell transplantation after reduced-intensity conditioning for sickle cell disease. *Eur J Haematol*. 2013 Apr;90(4):308-12. doi: 10.1111/ejh.12082. Epub 2013 Feb 26.
4. Dedeken L1, Lê PQ, Azzi N, Brachet C, Heijmans C, Huybrechts S, Devalck C, Rozen L, Ngalula M, Ferster A. Hematopoietic stem cell transplantation for severe sickle cell disease in childhood: a single centre experience of 50 patients. *Br J Haematol*. 2014 May;165(3):402-8. doi: 10.1111/bjh.12737. Epub 2014 Jan 16