

Konditionierung

Allogene Stammzelltransplantation

Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

Herausgeber

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und
Medizinische Onkologie e.V.
Alexanderplatz 1
10178 Berlin

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Michael Hallek

Telefon: +49 (0)30 27 87 60 89 - 0
Telefax: +49 (0)30 27 87 60 89 - 18

info@dgho.de
www.dgho.de

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann
Medizinischer Leiter

Quelle

www.onkopedia.com

Die Empfehlungen der DGHO für die Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen entbinden die verantwortliche Ärztin / den verantwortlichen Arzt nicht davon, notwendige Diagnostik, Indikationen, Kontraindikationen und Dosierungen im Einzelfall zu überprüfen! Die DGHO übernimmt für Empfehlungen keine Gewähr.

Inhaltsverzeichnis

1 Zusammenfassung	2
2 Grundlagen	2
2.1 Definition und Basisinformation.....	2
2.2 Ziele der Konditionierung	2
2.3 Intensität der Konditionierung	3
6 Therapie	3
6.1 Intensität der Konditionierung	3
6.1.1 Wahl des Konditionierungsregimes	4
6.1.1.1 Chemotherapie-basierend oder Ganzkörperbestrahlung bei myeloablativer Konditionierung	4
6.1.1.2 Reduzierte vs. myeloablative Konditionierung.....	5
6.2 Therapieregime	5
10 Literatur	6
15 Anschriften der Experten	7
16 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten	8

Konditionierung

Allogene Stammzelltransplantation
Stand: Mai 2016

Autoren: Nicolaus Kröger, Andreas Burchert, Dietger Niederwieser, Gerald Wulf
für die DAG-KBT, Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation e.V.

1 Zusammenfassung

Unter Konditionierung versteht man die der eigentlichen Stammzelltransplantation vorgeschaltete Behandlung. Die Regime werden nach ihrer Intensität unterschieden:

- myeloablativ
- nicht-myeloablativ
- intensitätsreduziert.

Entscheidende Faktoren für die zu wählende Intensität sind Komorbidität, Alter, Remissionsstatus vor Transplantation, Rezidivrisiko und der bei den verschiedenen Krankheiten unterschiedlich stark ausgeprägte Graft-versus-Tumor Effekt.

2 Grundlagen

2.1 Definition und Basisinformation

Unter Konditionierung versteht man die der eigentlichen Stammzelltransplantation vorgeschaltete Behandlung. Diese Behandlung wird klassischerweise als Chemotherapie bzw. als Ganzkörperbestrahlung mit oder ohne Chemotherapie durchgeführt. Während früher immer eine maximale Intensität der vorgeschalteten Chemo bzw. Strahlentherapie angestrebt wurde, werden heute zunehmend Stammzelltransplantationen nach reduzierter oder minimaler Konditionierung durchgeführt.

2.2 Ziele der Konditionierung

Klassischerweise soll die hochdosierte Chemotherapie bzw. Radio-/Chemotherapie 3 Funktionen erfüllen:

1. Induktion einer Immunsuppression beim Empfänger, um das Engraftment zu sichern und ein primäres Graft failure zu verhindern
2. Anti-leukämische Wirksamkeit, um möglichst viele maligne Zellen zu eliminieren
3. Induktion einer Myeloablation, um „Platz“ zu schaffen für die transplantierten Spenderstammzellen

Erkenntnisse aus präklinischen Modellen und klinischen Beobachtungen haben jedoch gezeigt, dass der wesentliche antileukämische Effekt durch Spender-T-Zellen („Graft-versus-Leukemia“-Effekt) induziert wird und dass eine Myeloablation nicht zwingend für ein erfolgreiches Engraft-

ment erforderlich ist. Somit ist für eine erfolgreiche Transplantation eine intensive, maximal tolerable Hochdosistherapie nicht immer erforderlich.

2.3 Intensität der Konditionierung

Auch wenn es innerhalb der internationalen Fachgesellschaften keinen vollständigen Konsens gibt, hat man sich 2009 auf eine Arbeitsdefinition geeinigt, die die unterschiedliche Intensität der Konditionierungsregimen widerspiegelt [1, 5]:

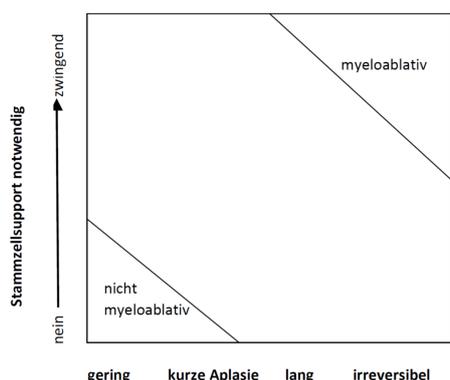
1. Myeloablative Regime („Standardkonditionierung“) sind in der Regel alkylierende Substanzen (allein oder in Kombination) mit oder ohne Ganzkörperbestrahlung, die das Knochenmark des Patienten irreversibel zerstören.
2. Nicht-myeloablative Regime erzeugen nur minimale Hämatotoxizität und erfordern in der Regel keinen Stammzellsupport, da es zu einer autologen hämatopoetischen Rekonstitution kommt. Trotzdem sind diese geeignet, das Anwachsen von Spenderstammzellen zu ermöglichen und das patienteneigene hämatopoetische System zu ersetzen.
3. Intensitätsreduzierte Regime fallen nicht in die Klassifikation der myeloablativen oder nicht-myeloablativen Regime und erfordern auf Grund der prolongierten Panzytopenie ebenfalls Stammzellsupport. Die Intensität der Chemo- bzw. Bestrahlungstherapie sollte um mindestens 30% reduziert sein. Dadurch wird klar, dass es innerhalb der Gruppe der intensitätsreduzierten Regime unterschiedliche Dosisintensitäten gibt. Eine Neudefinition ist jedoch erforderlich, da neuere myeloablative Regime deutlich geringere Toxizität aufweisen als die herkömmlichen Busulfan/Cyclophosphamid oder Ganzkörperbestrahlung (TBI)/Cyclophosphamid Regime (e.g. Busulfan i.v. oder Treosulfan-basierend). Solche Regime werden, obgleich hier noch kein Konsens besteht, als „toxizitätsreduzierte Konditionierung“ bezeichnet.

6 Therapie

6.1 Intensität der Konditionierung

Eine einheitliche Konditionierungsempfehlung für alle Patienten vor allogener Stammzelltransplantation („one size fits all“) kann nicht gegeben werden. Neben der Auswahl der verwandten Substanzen ist vor allem die gewählte Intensität individuell anzupassen, zumal auch bei der reduzierten Konditionierung die Dosierungen nicht starr sind und fließend nach unten in eine nicht-myeloablative und nach oben in eine myeloablative Konditionierung übergehen, siehe [Abbildung 1](#).

Abbildung 1: Intensität der Konditionierung und Auswirkung auf Aplasie bzw. Notwendigkeit des Stammzellsupports



Entscheidender Faktor für die zu wählende Intensität sind Komorbidität, Alter, Remissionsstatus vor Transplantation, Rezidivrisiko und der bei den verschiedenen Krankheiten unterschiedlich stark ausgeprägte Graft-versus-Leukemia (GvL) Effekt, so dass die Intensität individuell unter Berücksichtigung des Risikos der therapiebedingten Mortalität und des Rezidivrisikos gewählt werden sollte. Die vorliegenden Empfehlungen haben daher insgesamt einen geringen Evidenzgrad, und dienen lediglich der Orientierung, siehe [Tabelle 1](#).

Tabelle 1: Empfehlungen zur Konditionierungsintensität

Krankheitsstatus	Intensität
mittlerer oder hoher Komorbiditätsindex	↓
zunehmendes Alter	↓
aktive Erkrankung	↑
geringer GvL Effekt	↑
höheres Rezidivrisiko	↑

Es wird grundsätzlich empfohlen, sich an prospektiven Transplantationsstudien zu beteiligen.

6.1.1 Wahl des Konditionierungsregimes

Eine grundsätzliche Empfehlung für ein bestimmtes Konditionierungsregime kann bei keiner Krankheitsentität gegeben werden, da insgesamt nur wenige randomisierte Phase-III-Studien vorliegen, die unterschiedliche Regime vergleichen. Es wird daher empfohlen, sich an prospektiven Studien zu beteiligen bzw. den Empfehlungen der krankheitsspezifischen Studiengruppen zu folgen.

6.1.1.1 Chemotherapie-basierend oder Ganzkörperbestrahlung bei myeloablativer Konditionierung

Ganzkörperbestrahlung plus Cyclophosphamid und Busulfan plus Cyclophosphamid sind die Standardregime in der myeloablativen Konditionierung [13, 17]. Aufgrund der Toxizität sollte die Ganzkörperbestrahlung fraktioniert und auf maximal 12 Gy beschränkt werden [14]. Busulfan sollte auf Grund der unterschiedlichen Resorption als intravenöse Applikation verabreicht werden, insbesondere, wenn keine Spiegelmessung und ein „targeted dosing“ nicht möglich sind.

Auf Grund der Toxizität von Cyclophosphamid und der relativ geringen antileukämischen Aktivität wird Cyclophosphamid zumeist auch im myeloablativen Setting durch das weniger toxische Fludarabin ersetzt. Die vorliegenden Studienergebnisse sind allerdings uneinheitlich, so dass derzeit keine generelle Empfehlung für den Ersatz von Cyclophosphamid durch Fludarabin gegeben werden kann [8, 12].

Im Vergleich von Ganzkörperbestrahlung und Chemotherapie-basierter myeloablativer Konditionierung zeigte sich in früheren prospektiven Studien, als Busulfan oral verabreicht wurde, ein nicht signifikanter Überlebensvorteil für TBI bei Patienten mit AML [15]. Neuere, größere, retrospektive Studien der EBMT und CIBMTR sowie eine prospektive Registerstudie zeigten entweder keinen Unterschied oder ein verbessertes Überleben von Busulfan gegenüber TBI-haltiger Konditionierung bei AML Patienten, wenn Busulfan als intravenöse Applikation verabreicht wurde [3, 4, 11]. Bei Patienten mit ALL zeigen retrospektive Studien mit überwiegend oralem Busulfan ein verbessertes Überleben nach TBI-haltiger Konditionierung, so dass derzeit von der Arbeitsgruppe Stammzelltransplantation bei ALL in der GMALL Studiengruppe ein TBI-haltiges Konditionierungsregime empfohlen wird [6].

6.1.1.2 Reduzierte vs. myeloablative Konditionierung

Die Entwicklung der dosisreduzierten und nicht-myeloablativen Konditionierungsregime hat zu einer deutlichen Zunahme der Zahl der allogenen Transplantationen weltweit geführt, insbesondere bei älteren Patienten, bei den eine myeloablative Konditionierung zu einer hohen Mortalitätsrate führen würde. Bezüglich der Toxizität jedoch scheint das chronologische Alter weniger wichtig zu sein als das biologische Alter oder begleitende Komorbiditäten [9, 16].

Retrospektive Vergleiche zwischen reduzierter und myeloablativer Konditionierung zeigten eine niedrigere non-relapse mortality aber eine höhere Rezidivhäufigkeit nach reduzierter Konditionierung, so dass die mittelfristigen Überlebensraten sich nicht wesentlich unterschieden [10]. Die wenigen prospektiven Studien konnten bisher ebenfalls keinen signifikanten Überlebensvorteil für die reduzierte oder myeloablative Konditionierung zeigen [2, 7]. Eine neuere randomisierte Studie bei AML/MDS der BMT/CTN Gruppe zeigte zumindest für AML einen signifikanten Überlebensvorteil für die Standardkonditionierung.

6.2 Therapieregime

Myeloablative und nicht-myeloablative Regime sind in [Tabelle 2](#) zusammengestellt.

Tabelle 2: Myeloablative und nicht-myeloablative Regime

Myeloablativ (MA)
TBI \geq 5 Gy Einzeldosis oder \geq 8 Gy fraktioniert
Bu > 8 mg/kg p.o. oder i.v. equivalent
Nicht-myeloablativ (NMA)
TBI \leq 2 Gy \pm Purin analog
Flu + Cy \pm ATG
Flu + AraC + Ida
Cladribin + AraC

Lymphoidbestrahlung total + ATG
Reduzierte Konditionierung
weder myeloablativ noch nicht-myeloablativ

Legende:

AraC - Cytarabin; ATG - Antithymozytenglobulin; Bu - Busulfan; Gy - Röntgenstrahlung; Cy - Cyclophosphamid; Flu - Fludarabine; Ida - Idarubicin; TBI - Ganzkörperbestrahlung (modifiziert nach 1)

10 Literatur

1. Bacigalupo A, Ballen K, Rizzo D, et al.: Defining the intensity of conditioning regimen: working definitions. *Biol Blood Marrow Transplant* 15:1628-1633, 2009. [DOI:10.1016/j.bbmt.2009.07.004](https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2009.07.004)
2. Bornhäuser M, Kienast J, Trenschele R et al.: Reduced-intensity conditioning versus standard conditioning before allogeneic haematopoietic cell transplantation in patients with acute myeloid leukaemia in first complete remission: a prospective, open label randomizes phase 3 trial. *Lancet Oncol* 13:1035-1044, 2012. [DOI:10.1016/S1470-2045\(12\)70349-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70349-2)
3. Bredeson C, LeRademacher J, Kato K et al.: Prospective cohort study comparing intravenous busulfan to total body irradiation in hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 122:3871-3878, 2013. [DOI:10.1182/blood-2013-08-519009](https://doi.org/10.1182/blood-2013-08-519009)
4. Copelan EA, Hamilton BK, Avalos B et al.: Better leukemia-free and overall survival in AML in first remission following cyclophosphamide in combination with busulfan compared with TBI. *Blood* 122:3863-3870, 2013. [DOI:10.1182/blood-2013-07-514448](https://doi.org/10.1182/blood-2013-07-514448)
5. Giralt S, Ballen K, Rizzo D et al.: Reduced-intensity conditioning regimen workshop: defining the dose spectrum. Report of a workshop convened by the center of international blood and marrow transplant research. *Biol Blood Marrow Transplant* 15:367-369, 2009. [DOI:10.1016/j.bbmt.2008.12.497](https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2008.12.497)
6. Kiehl MG, Kraut L, Schwerdtfeger R et al.: Outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adult patients with acute lymphoblastic leukemia: no difference in related compared with unrelated transplant in first complete remission. *J Clin Oncol* 22:2816-2825, 2004. [DOI:10.1200/JCO.2004.07.130](https://doi.org/10.1200/JCO.2004.07.130)
7. Kröger N, Brand R, Niederwieser D et al.: Reduced intensity vs. standard conditioning followed by allogeneic stem cell transplantation for patients with MDS or secondary AML: a prospective, randomized phase III study of the Chronic Malignancies Working Party of the EBMT (RICMAC-Trial). *ASH 2014; abstract 320*, 2014. <https://ash.confex.com/ash/2014/webprogram/Paper72696.html>
8. Lee JH, Joo YD, Kim H et al.: Randomized trial of myeloablative conditioning regimen: busulfan plus cyclophosphamide versus busulfan plus fludarabine. *J Clin Oncol*. 31:701-709, 2013. [DOI:10.1200/JCO.2011.40.2362](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.40.2362)
9. Lim Z, Brand R, Martino R et al.: Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients 50 years or older with myelodysplastic syndromes or secondary acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 28:405-411, 2010. [DOI:10.1200/JCO.2009.21.8073](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.21.8073)
10. Martino R, Iacobelli S, Brand R et al.: Retrospective comparison of reduced-intensity conditioning and conventional high-doses conditioning for allogeneic hematopoietic stem

- cell transplantation using HLA-identical sibling donors in myelodysplastic syndromes. *Blood* 108:836-846, 2006. DOI:[10.1182/blood-2005-11-4503](https://doi.org/10.1182/blood-2005-11-4503)
11. Nagler A, Roccha V, Labopin M et al.: Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in remission: comparison of intravenous busulfan plus cyclophosphamide (Cy) versus total body irradiation plus Cy as conditioning regimen – a report from the Acute Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 31:3549-3556, 2013. DOI:[10.1200/JCO.2013.48.8114](https://doi.org/10.1200/JCO.2013.48.8114)
 12. Rambaldi A, Grassi A, Masciulli A et al.: Busulfan plus cyclophosphamide versus busulfan plus fludarabine as a preparative regimen for allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation in patients with acute myeloid leukaemia: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 16:1525-1536, 2015. DOI:[10.1016/S1470-2045\(15\)00200-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00200-4)
 13. Santos GW, Tutschka PJ, Brookmeyer R et al. Marrow transplantation for acute nonlymphocytic leukemia after treatment with busulfan and cyclophosphamide. *N Engl J Med* 309:1347-1353, 1983. PMID:[6355849](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6355849/)
 14. Shank B, O'Reilly RJ, Cunningham I et al. Total body irradiation for bone marrow transplantation: the Memorial Sloan Kettering Cancer Center experience. *Radiother Oncol.* 18(Suppl 1):68-81, 1990. PMID:[2247651](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2247651/)
 15. Socié G, Clift RA, Blaise D et al.: Busulfan plus cyclophosphamide compared with total-body irradiation plus cyclophosphamide before marrow transplantation for myeloid leukemia: long-term follow-up of 4 randomized studies. *Blood* 98:3569-3574, 2001. DOI:[10.1182/blood.V98.13.3569](https://doi.org/10.1182/blood.V98.13.3569)
 16. Sorror ML, Sandmaier BM, Storer BE et al.: Long-term outcomes among older patients following nonmyeloablative conditioning and allogeneic hematopoietic cell transplantation for advanced hematologic malignancies. *JAMA* 306:1874-1883, 2011. DOI:[10.1001/jama.2011.1558](https://doi.org/10.1001/jama.2011.1558)
 17. Thomas ED, Clift RA, Hersman J et al. Marrow transplantation for acute nonlymphoblastic leukemic in first remission using fractionated or single-dose irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 8:817-821, 1982. PMID:[7050046](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7050046/)

15 Anschriften der Experten

Prof. Dr. med. Nicolaus Kröger

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Klinik für Stammzelltransplantation

Onkologische Station

Martinistr. 52

20246 Hamburg

Tel: 040 7410-54581

Fax: 040 7410-53795

nkroeger@uke.de

Prof. Dr. Andreas Burchert

Universitätsklinikum Giessen und Marburg GmbH
Klinik für Innere Medizin
Baldinger Str.
35043 Marburg
Tel: 06421 5865612
Fax: 06421 5865613
burchert@staff.uni-marburg.de

Univ.-Prof. Dr. med. Dietger Niederwieser

Universität Leipzig
Zentrum für Innere Medizin
Abteilung Hämatologie/Onkologie
Johannisallee 32
04103 Leipzig
Tel: 0341 971-3050
Fax: 0341 971-3059
Dietger.Niederwieser@medizin.uni-leipzig.de

Prof. Dr. Gerald Wulf

Universitätsklinikum Göttingen
Abteilung Hämatologie/Onkologie
Robert-Koch-Str. 40
37075 Göttingen
Tel: 0551 39-6303
gwulf@med.uni-goettingen.de

16 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten

nach den Regeln der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und den Empfehlungen der AWMF (Version vom 23. April 2010) und internationalen Empfehlungen.