

4. INDIKATION ZUR ALLOGENEN STAMMZELLTRANSPLANTATION

Autoren: Prof. Dr. med. Dietrich W. Beelen, Essen; Prof. Dr. med. Martin Bornhäuser, Dresden; Prof. Dr. med. Peter Dreger, Heidelberg; Prof. Dr. med. Hermann Einsele, Würzburg; Prof. Dr. med. Nicolaus Kröger, Hamburg; Prof. Dr. med. Jakob R. Passweg, M.S., Basel; Prof. Dr. med. Robert Zeiser, Freiburg.

Version 1, Stand Juni 2016

4.1 Vorbemerkung

Generell ist die allogene Transplantation hämatopoietischer Stammzellen (HSCT) immer dann eine Therapieoption, wenn die Transplantation potenziell mit einer besseren Prognose assoziiert ist als alternative Behandlungsmaßnahmen, d.h. wenn die Reduktion des krankheitsspezifischen Risikos durch die HSCT das mit ihr verbundene behandlungsbedingte Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko zumindest aufwiegt [1]. Dies bedeutet zum einen, dass die Indikationsstellung zur HSCT außer durch die Biologie der Grunderkrankung immer auch durch transplantationspezifische Faktoren wie Alter und Komorbidität des Patienten sowie die Spenderkompatibilität determiniert wird. Zum anderen impliziert dies, dass mit der stetigen Innovation alternativer Therapieoptionen und der Verbesserung und Erweiterung der verfügbaren Transplantationsverfahren auch die Indikationsstellung kontinuierlich reevaluiert werden muss.

Art und Häufigkeit von Komplikationen und u.U. auch die immuntherapeutische Wirksamkeit der HSCT werden darüber hinaus von der Spenderkompatibilität bzw. von der biologischen Quelle der hämatopoietischen Stammzellen bestimmt [2]. Aus diesem Grund wird in dem hier vorgestellten Indikationskatalog zwischen HLA-identer familiär-allogener HSCT (SIB), HLA-kompatibler allogener HSCT von einem unverwandten Spender (MUD), und HSCT von einem „Alternativen Spender“ unterschieden. Als „Alternative Spender“ werden HLA-differente unverwandte Spender (MMUD), allogenes Nabelschnurblut (CB) und familiär-allogene haploidente Spender (HAPLO) zusammengefasst. Dass diese Kategorie überwiegend eine nachrangige Spenderqualität darstellt, erklärt sich aus der Tatsache, dass i.d.R. die verfügbare Evidenz zu Wirksamkeit und Verträglichkeit im Vergleich zu SIB und MUD entweder noch unzureichend ist (CB, HAPLO) oder auf ein ungünstigeres Risiko-Nutzenprofil hindeutet (MMUD) [3,4]. Auch diese Rangfolge soll bei Vorliegen von neuen Daten der Evidenz I-II reevaluiert werden.

Zur Auswahl der Stammzellquelle (Blut, Knochenmark, Nabelschnurblut) und des Konditionierungsregimes sei auf die entsprechenden Abschnitte dieser Leitlinie verwiesen.

Die im Folgenden gegebenen Empfehlungen lehnen sich wesentlich an den aktuellen Indikationskatalog der European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) an [5]. Die EBMT-Kategorisierungen beruhen auf prospektiven und retrospektiven Studien, Registerdaten und Expertenmeinungen, jedoch nicht auf einer strukturierten Datenanalyse im Sinne eines systematischen Reviews. Ebenso wie die EBMT-Empfehlungen ist daher die vorliegende Indikationsliste nicht geeignet, für einen Patienten bzw. eine individuelle Behandlungssituation die optimale Therapie auszuwählen. Vielmehr soll sie den grundsätzlichen Stellenwert der hier kategorisierten Formen der HSCT in definierten Entitäten und Krankheitssituationen darstellen.

4.2 Indikationskategorien

4.2.1 Standardindikation (S)

Als Standardindikation definiert sind Indikationen, in denen der Stellenwert der jeweiligen Transplantationsart im Vergleich zu alternativen Therapieformen evidenzbasiert ist bzw. eine akzeptierte und routinemäßig praktizierte Behandlungsoption darstellt. „Standardindikation“ bedeutet jedoch nicht, dass die HSCT in der individuellen klinischen Situation generell als die optimale Therapiemodalität anzusehen ist.

4.2.2 Klinische Option (CO)

Als „Klinische Option“ (Clinical Option, CO) definiert sind Indikationen, in denen der Stellenwert der jeweiligen

Transplantationsart aufgrund der Seltenheit der Entität bzw. Krankheitssituation oder der Studienlage eine schwächere Evidenzbasierung aufweist, die Datenlage aber in individuellen Situationen dennoch einen relevanten Vorteil gegenüber alternativen Therapiemodalitäten verspricht. Als „CO“ klassifizierte Transplantationen sollten außerhalb klinischer Studien nur in spezialisierten Zentren erfolgen, die über eine dafür geeignete Infrastruktur sowie eine dokumentierte Expertise in der jeweiligen Indikation verfügen.

4.2.3 Unter Evaluation (OE)

Als „Unter Evaluation“ (Ongoing Evaluation, OE) definiert sind Indikationen, in denen zum Stellenwert der jeweiligen Transplantationsart noch keine ausreichende Evidenz vorliegt, aber eine Rationale für ihren Nutzen vorhanden ist bzw. bei der zur Zeit bereits klinische Studien oder Registeranalysen durchgeführt werden. Dies impliziert, dass die HSCT grundsätzlich im Rahmen einer klinischen Prüfung oder, falls eine solche nicht verfügbar ist, einer Registerstudie erfolgen sollte. Die Übermittlung eines erweiterten Datensatzes (EBMT MED-B) an DRST/EBMT ist daher für alle in dieser Kategorie erfolgenden Transplantationen obligat, sofern sie nicht in einer formalen klinischen Prüfung erfolgen.

4.2.4 Nicht empfohlen (NE)

„Nicht empfohlen“ (NE) sind solche Indikationen, bei denen die verfügbare Evidenz oder eine Rationale gegen einen Nutzen der jeweiligen Transplantationsart sprechen. NE schließt nicht aus, dass spezielle Indikationen, die in diese Kategorie fallen, in geeigneten Zentren im Rahmen wohl begründeter klinischer Prüfungen untersucht werden können. NE kann auf spezifische Situationen, in denen ein syngener Spender zur Verfügung steht, nicht anwendbar sein.

4.3 Indikationen

Tabelle 1 zeigt die Zuordnung transplantationsrelevanter Entitäten zu den oben definierten Indikationskategorien für Erwachsene. Zu den pädiatrischen Indikationen s. Abschnitt Pädiatrische Transplantation. Für Patienten mit syngenen Spender können sich zusätzliche Indikationen ergeben. Nicht berücksichtigt in der Tabelle ist außerdem die Möglichkeit einer zweiten allogenen Transplantation bei hämatologischen Neoplasien nach Rezidiv nach einer ersten alloHSCT. Für die hämatologischen Standardindikationen (akute und chronische Leukämien, Lymphome) liegt hierzu eine Reihe von Registerstudien vor, die übereinstimmend ein Langzeitüberleben von 20 - 30% der Patienten belegen, wobei eine längere Remissionsdauer nach erster alloHSCT (> 6 Monate) und eine sensitive Erkrankung bei zweiter alloHSCT prognostisch günstig sind [6,7,8,9]. Ein Vorteil eines Spenderwechsels ließ sich demgegenüber bisher nicht zeigen.

Tabelle 1. Indikationen (Erwachsene)

Matched Unrelated Donor = 10/10, 8/8, 9/10

Alternative donors = MMUD, Cord Blood, Haploidentical Transplants

S Standardindikation

CO Clinical option; nur in spezialisierten Zentren erfolgen, die über eine dafür geeignete Infrastruktur sowie eine dokumentierte Expertise in der jeweiligen Indikation verfügen

OE Ongoing Evaluation, Register oder klinisches Protokoll erforderlich

NE Nicht empfohlen

AA Aplastische Anämie

ALL Akute lymphatische Leukämie

CLL Chronische lymphatische Leukämie

CMML Chronische myelomonozytäre Leukämie

DIPSS Dynamic international prognostic score system

PNH Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie

SAA Schwere AA

TKI Tyrosinkinase-Inhibitoren

MCL Mantelzelllymphom

WM Makroglobulinämie Waldenström

CTCL Cutanes T-Zelllymphom

AL AL-Amyloidose

AML Akute myeloische Leukämie

CR Komplettremission

CML Chronische myeloische Leukämie

CP Chronische Phase

MDS Myelodysplastisches Syndrom

PR Teilremission

sAML Sekundäre AML (aus vorbestehendem MDS)

DLBCL Diffus-großzelliges B-Zell-Lymphom

FL Folliculäres Lymphom

PTCL Peripheres T-Zelllymphom

MM Multiples Myelom

IPI International prognostic index

Entität	Krankheitsspezifisches Risiko	Allo		
		SIB	MUD	CB/Haplo/ MMUD
Akute Leukämien				
AML ^{1,10,11,12}	CR1, zytogen. Standardrisiko	S	S	OE
	CR1, zytogen. Hochrisiko	S	S	CO
	CR > 1	S	S	CO
	CR, molekulare Persistenz	S	S	CO
	Rezidiv oder refraktär*	CO	CO	CO
	M3 CR2, molekulare Persistenz M3 CR2, molekulare Remission	CO CO	CO CO	NE NE
ALL ^{13,14,15}	CR1, Standardrisiko, mol. Rem.	CO	OE	NE
	CR1, Standardrisiko, mol. Pers.	S	S	CO
	CR1, Hochrisiko (incl. bcr-abl+)	S	S	CO
	CR2	S	S	CO
	Rezidiv oder refraktär	CO	CO	OE
BPDCN ¹⁶	CR1	CO	CO	OE
	> CR1	OE	OE	OE
Myelodysplastische Syndrome / Myeloproliferative Neoplasien				
MDS ^{17,18,19}	IPSS low/int-1, ref. Neutropenie	CO	CO	NE
	IPSS int-2/high	S	S	CO
	CMML	S	S	OE
CML ²⁰	OE1, TKI-Versagen / T315Imut	S	S	CO
	OE > 1, AP, Blastenkrise	S	S	CO
Myelofibrose ^{21,22}	DIPPS low/	NE	NE	NE
	DIPSSint-1 mit HR-Genetik oder Transfusionsbedarf	CO	CO	OE
	DIPPS intermediate-2 / high	S	S	CO
Mature B- und T-Zell-Neoplasien				
Plasmazellerkrankungen ^{23,24}	Myelom (Hochrisiko), Primärth.	S	S	NE
	Myelom, Rezidivtherapie	CO	CO	CO
	AL-Amyloidose	OE	OE	NE
WM/LPL ^{25,26}	CR/PR1	NE	NE	NE
	CR/PR > 1	NE	NE	NE
	Aggressiver Verlauf	CO	CO	CO
CLL ^{27,28}	Hochrisikoerkrankung	S	S	OE
FL ^{29,30}	CR/PR1	NE	NE	NE
	CR/PR>1, autoHSCT-naiv	CO	CO	NE
	CR/PR n. Rez. n. auto-HSCT	S	S	OE
	Refraktär	CO	CO	CO
MCL ^{31,32}	CR1	OE	OE	NE
	CR/PR >1, auto-HSCT-naiv	CO	CO	OE
	CR/PR n. Rez. n. auto-HSCT	S	S	CO
	Refraktär	CO	CO	OE
DLBCL ^{5,29}	CR1, aalPI intermediate/hoch	NE	NE	NE
	CR/PR > 1, auto-HSCT-naiv	CO	CO	OE
	CR/PR n. Rez. n. auto-HSCT	S	S	CO
	Refraktär	CO	CO	OE
Hodgkin ^{5,33}	CR/PR > 1, auto-HSCT-naiv	OE	OE	NE
	CR/PR n. Rez. n. auto-HSCT	S	S	CO
	Refraktär	OE	OE	OE
PTCL ³¹	CR1	CO	CO	NE
	CR/PR > 1	S	S	CO
	Refraktär	CO	CO	CO
CTCL ³⁴	EORTC Stadium IIB-IV	OE	OE	OE
T-PLL ³⁵	CR1	CO	CO	OE
	> CR1	OE	OE	NE
Hämatopoetische Insuffizienz nicht-maligner Genese				
ErworbeneSAA ³⁶	Erstlinientherapie	S	CO	NE
	Rezidivtherapie	S	S	CO
PNH ³⁷	PNH mit aplastischem Syndrom	S	CO	NE
	Klonale Evolution -> MDS	S	S	CO
Konstitutionelle SAA	Fanconi-Anämie	S	S	CO
	Dyskeratosis congenita	S	S	CO

* einschließlich Zytopenie nach Salvagetherapie („Aplasie-Transplantation“)

Literatur

- 1 Cornelissen JJ, Gratwohl A, Schlenk RF, et al. The European LeukemiaNet AML Working Party consensus statement on allogeneic HSCT for patients with AML in remission: an integrated-risk adapted approach. *Nat Rev Clin Oncol.* 2012;9:579-590.
- 2 Müller CR, Mytilineos J, Ottinger H, et al. Deutscher Konsensus 2013 zur immungenetischen Spenderauswahl für die allogene Stammzelltransplantation. 2013. *Online Source.*
- 3 Lee SJ, Klein J, Haagenson M et al. High-resolution donor-recipient HLA matching contributes to the success of unrelated donor marrow transplantation. *Blood.* 2007;110:4576-4583.
- 4 Woolfrey A, Klein JP, Haagenson M, et al. HLA-C Antigen Mismatch Is Associated with Worse Outcome in Unrelated Donor Peripheral Blood Stem Cell Transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant* 2011;17:885-892.
- 5 Sureda A, Bader P, Cesaro S, et al. Indications for Allogeneic and Autologous Stem Cell Transplantation for Haematological Diseases, Solid Tumours and Immune Disorders: Current Practice in Europe 2015. *Bone Marrow Transplant.* 2015;50:1037-1056.
- 6 Eapen M, Giralt SA, Horowitz MM, et al. Second transplant for acute and chronic leukemia relapsing after first HLA-identical sibling transplant. *Bone Marrow Transplant.* 2004;34:721-727.
- 7 Christopheit M, Kuss O, Finke J, et al. Second allograft for hematological relapse of acute leukemia after first allogeneic SCT from related and unrelated donors – the role of donor change . *J Clin Oncol.* 2013;31:3259-3271.
- 8 Duncan CN, Majhail NS, Brazauskas R, et al. Long-Term Survival and Late Effects among One-Year Survivors of Second Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Relapsed Acute Leukemia and Myelodysplastic Syndromes. *Biol.Blood Marrow Transplant.* 2015;21:151-158.
- 9 Horstmann K, Boumendil A, Finke J, et al. Second Allogeneic Stem Cell Transplantation in Patients with Lymphoma Relapse after a First Allogeneic Transplantation. A Retrospective Study of the EMBT Lymphoma Working Party. *Bone Marrow Transplant.* 2015;50:790-794.
- 10 Sanz MA, Grimwade D, Tallman MS, et al. Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood.* 2009;113:1875-1891.
- 11 Koreth J, Schlenk R, Kopecky KJ, et al. Allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission: systematic review and meta-analysis of prospective clinical trials. *JAMA* 2009;301:2349-2361.
- 12 Rollig C, Bornhauser M, Thiede C, et al. Long-Term Prognosis of Acute Myeloid Leukemia According to the New Genetic Risk Classification of the European LeukemiaNet Recommendations: Evaluation of the Proposed Reporting System. *J Clin Oncol.* 2011;29:2758-2765.
- 13 Oliansky DM, Larson RA, Weisdorf D, et al. The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of adult acute lymphoblastic leukemia: update of the 2006 evidence-based review. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012;18:18-36.
- 14 Gokbuget N, Kneba M, Raff T, et al. Adult patients with acute lymphoblastic leukemia and molecular failure display a poor prognosis and are candidates for stem cell transplantation and targeted therapies. *Blood.* 2012;120:1868-1876.
- 15 Gokbuget N, Stanze D, Beck J, et al. Outcome of relapsed adult lymphoblastic leukemia depends on response to salvage chemotherapy, prognostic factors, and performance of stem cell transplantation. *Blood.* 2012;120:2032-2041.
- 16 Kharfan-Dabaja MA, Lazarus HM, Nishihori T, Mahfouz RA, Hamadani M. Diagnostic and Therapeutic Advances in Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm: A Focus on Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013;19:1006-1012.
- 17 Oliansky DM, Antin JH, Bennett JM, et al. The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the therapy of myelodysplastic syndromes: an evidence-based review. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009;15:137-172.
- 18 Koreth J, Pidala J, Perez WS, et al. Role of reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in older patients with de novo myelodysplastic syndromes: an international collaborative decision analysis. *J Clin Oncol.* 2013;31:2662-2670.
- 19 Parikh SA, Tefferi A. Chronic myelomonocytic leukemia: 2013 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol.* 2013;88:967-974.
- 20 Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood.* 2013;122:872-884.
- 21 Kröger N, Giorgino T, Scott BL, et al. Impact of allogeneic stem cell transplantation on survival of patients less than 65 years with primary myelofibrosis. *Blood.* 2015;125:3347-3350.
- 22 Barbui T, Barosi G, Birgegard G, et al. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. *J Clin Oncol.* 2011;29:761-770.
- 23 Engelhardt M, Terpos E, Kleber M, et al. European Myeloma Network recommendations on the evaluation and treatment of newly diagnosed patients with multiple myeloma. *Haematologica.* 2014;99:232-242.
- 24 Wechalekar AD, Gillmore JD, Bird J, et al. Guidelines on the management of AL amyloidosis. *Br J Haematol.* 2015;168:186-206.
- 25 Buske C, Leblond V. How to manage Waldenström's macroglobulinemia. *Leukemia.* 2013;27:762-772.
- 26 Dimopoulos MA, Kastritis E, Owen RG, et al. Treatment recommendations for patients with Waldenström macroglobulinemia (WM) and related disorders: IWWW-7 consensus. *Blood* 2014;124:1404-1411.
- 27 Dreger P, Corradini P, Kimby E, et al. Indications for allogeneic stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia: the EBMT transplant consensus. *Leukemia.* 2007;21:12-17.
- 28 Dreger P, Schetelig J, Andersen N, et al. Managing high-risk chronic lymphocytic leukemia during transition to a new treatment era:

Stem cell transplantation or novel agents? A position statement of the European Research Initiative on CLL (ERIC) and the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Blood*. 2014;124:3841-3849.

29 Ghielmini M, Vitolo U, Kimby E, et al. ESMO Guidelines consensus conference on malignant lymphoma 2011 part 1: diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), follicular lymphoma (FL) and chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Ann Oncol*. 2013;24:561-576.

30 Montoto S, Corradini P, Dreyling M, et al. Indications for hematopoietic stem cell transplantation in patients with follicular lymphoma: a consensus project of the EBMT-Lymphoma Working Party. *Haematologica*. 2013;98:1014-1021.

31 Dreyling M, Thieblemont C, Gallamini A, et al. ESMO Consensus conferences: guidelines on malignant lymphoma. part 2: marginal zone lymphoma, mantle cell lymphoma, peripheral T-cell lymphoma. *Ann Oncol*. 2013;24:857-877.

32 Robinson S, Dreger P, Caballero D, et al. The EBMT/EMCL consensus project on the role of autologous and allogeneic stem cell transplantation in mantle cell lymphoma. *Leukemia*. 2015;29:464-473.

33 Perales MA, Ceberio I, Armand P, et al. Role of Cytotoxic Therapy with Hematopoietic Cell Transplantation in the Treatment of Hodgkin Lymphoma: Guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21:971-983.

34 Schlaak M, Theurich S, Pickenhain J, et al. Allogeneic stem cell transplantation for advanced primary cutaneous T-cell lymphoma: a systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013;85:21-31.

35 Dearden C. How I treat prolymphocytic leukemia. *Blood*. 2012;120:538-551.

36 Marsh JC, Ball SE, Cavenagh J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia. *Br J Haematol*. 2009;147:43-70.

37 Brodsky RA. How I treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2009;113:6522-6527.