

7. KONDITIONIERUNG

Autoren: Prof. Dr. med. Nicolaus Kröger, Hamburg; Prof. Dr. med. Andreas Burchert, Marburg; Prof. Dr. med. Dr. h. c. Dietger Niederwieser, Leipzig; Prof. Dr. med. Christoph Schmid, Augsburg; Prof. Dr. med. Gerald Wulf, Göttingen.

Version 1, Stand Juni 2016

7.1 Definition

Unter Konditionierung versteht man die der eigentlichen Stammzelltransplantation vorgeschaltete Behandlung. Diese Behandlung wird klassischerweise Chemotherapie bzw. 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.

7.2 Ziele der Konditionierung

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

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

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

7.3 Intensität der Konditionierung

Auch wenn es innerhalb der internationalen Fachgesellschaft keinen vollständigen Konsens gibt, hat man sich 2009 auf eine Arbeitsdefinition geeinigt, die die unterschiedliche Intensität der Konditionierungsregimen widerspiegelt [1,2]:

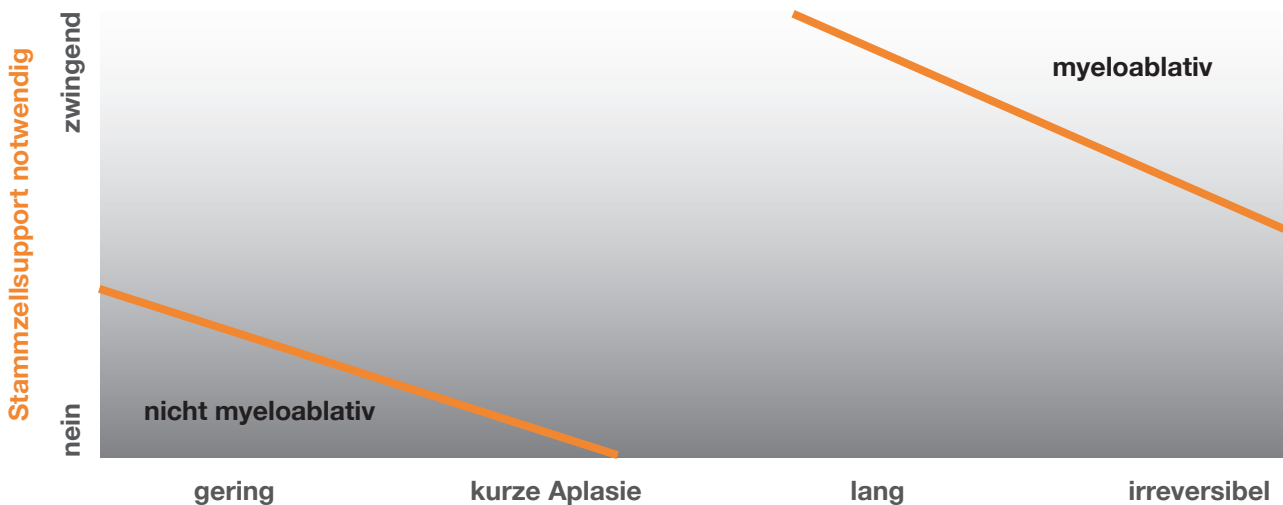
1. Myeloablative Regime („Standardkonditionierung“) sind in der Regel alkylierende Substanzen (alleine oder in Kombination) mit oder ohne Ganzkörperbestrahlung, die das Knochenmark des Patienten irreversible zerstören.
2. Nicht-myeloablative Regime erzeugen nur minimale Hämatotoxizität und erfordern in der Regel keinen Stammzellsupport, da es zu einer autologen hämatopoietischen Rekonstitution kommt. Trotzdem sind diese geeignet, das Anwachsen von Spender-Stammzellen zu ermöglichen und das patienteneigene hämatopoietische System komplett zu ersetzen.
3. Intensitätsreduzierte Regime fallen nicht in die Klassifikation der myeloablativen oder nicht-myeloablativen Regime und erfordern aufgrund der prolongierten Panzytopenie ebenfalls Stammzellsupport. Die Dosis 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 „toxizitäts-reduzierte Konditionierung“ bezeichnet.

Tabelle 1: Myeloablative und nicht-myeloablative Regime

Myeloablative (MA)	TBI ≥ 5 Gy Einzeldosis oder ≥ 8 Gy fraktioniert
	Bu > 8 mg/kg p.o. oder i.v. equivalent
Nicht-myeloablative (NMA)	TBI ≤ 2 Gy \pm Purin analog
	Flu + Cy \pm ATG
	Flu + AraC + Ida
	Cladribin + AraC
	Lymphoidbestrahlung total + ATG
Reduzierte Konditionierung	weder myeloablative noch nicht-myeloablative

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

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



7.4 Wahl des Konditionierungsschemas

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.

7.4.1 Chemotherapie-basierend oder Ganzkörperbestrahlung bei myeloablative Konditionierung

Ganzkörperbestrahlung plus Cyclophosphamid und Busulfan plus Cyclophosphamid sind die Standardregime in der myeloablative Konditionierung [3,4]. Aufgrund der Toxizität sollte die Ganzkörperbestrahlung fraktioniert und auf maximal 12 Gy beschränkt werden [5]. Busulfan sollte aufgrund der unterschiedlichen Resorption als intravenöse Applikation verabreicht werden, insbesondere dann, wenn keine Spiegelmessung und ein „targeted dosing“ nicht möglich sind.

Aufgrund der Toxizität von Cyclophosphamid und der relativ geringen antileukämischen Aktivität wird Cyclophosphamid zumeist auch im myeloablative 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 [6,7].

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 [8]. 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 [9,10,11]. 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 [12].

7.4.2 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 führt. Bezüglich der Toxizität jedoch scheint das chronologische Alter weniger wichtig zu sein als das biologische Alter oder begleitende Komorbiditäten [13,14].

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 [15]. Die wenigen prospektiven Studien konnten bisher ebenfalls keinen signifikanten Überlebensvorteil für die reduzierte oder myeloablative Konditionierung zeigen [16,17]. Eine neue, randomisierte Studie zur AML/MDS der BMT-CTN-Gruppe zeigte zumindest für AML einen signifikanten Überlebensvorteil für die Standardkonditionierung.

7.4.3 Empfehlung zur 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 non-myeloablative und nach oben in eine myeloablative Konditionierung übergehen [siehe Figure 1]. 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. Es wird grundsätzlich empfohlen, sich an prospektiven Transplantationsstudien zu beteiligen.

Tabelle 2 : Empfehlungen zur Konditionierungsintensität

Krankheitsstatus	Intensität
Mittlerer oder hoher Komorbiditätsindex	↓
Zunehmendes Alter	↓
Aktive Erkrankung	↑
Geringer GvL-Effekt	↑
Höheres Rezidivrisiko	↑

Literatur

- 1 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.* 2009;15:367-369.
- 2 Bacigalupo A, Ballen K, Rizzo D, et al. Defining the intensity of conditioning regimen: working definitions. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009;15:1628-1633.
- 3 Santos GW, Tutschka PJ, Brookmeyer R, et al. Marrow transplantation for acute nonlymphocytic leukemia after treatment with busulfan and cyclophosphamide. *N Engl J Med.* 1983;309:1347-1353.
- 4 Thomas ED, Clift RA, Hersman J, et al. Marrow transplantation for acute nonlymphoblastic leukemia in first remission using fractionated or single-dose irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1982;8:817-821.
- 5 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.* 1990;18(Suppl 1):68-81.
- 6 Lee JH, Joo YD, Kim H, et al. Randomized trial of myeloablative conditioning regimen: busulfan plus cyclophosphamide versus busulfan plus fludarabine. *J Clin Oncol.* 2013;31:701-709.
- 7 Rambaldi A, Grassi A, Micò MC, et al. Randomized trial of busulfan with cyclophosphamide versus busulfan with fludarabine as preparative regimen to allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia: a study from the Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO). *ASH 2014; abstract 727.*
- 8 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.* 2001;98:3569-3574.
- 9 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.* 2013;31:3549-3556.
- 10 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.* 2013;122:3863-3870.
- 11 Bredeson C, LeRademacher J, Kato K, et al. Prospective cohort study comparing intravenous busulfan to total body irradiation in hematopoietic cell transplantation. *Blood.* 2013;122:3871-3878.
- 12 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.* 2004;22:2816-2825.
- 13 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.* 2011;306:1874-1883.
- 14 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.* 2010;28:405-411.
- 15 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.* 2006;108:836-846.
- 16 Bornhäuser M, Kienast J, Trenschele R, et al. Reduced-intensity conditioning versus standard conditioning before allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with acute myeloid leukaemia in first complete remission: a prospective, open label randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13:1035-1044.
- 17 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.*