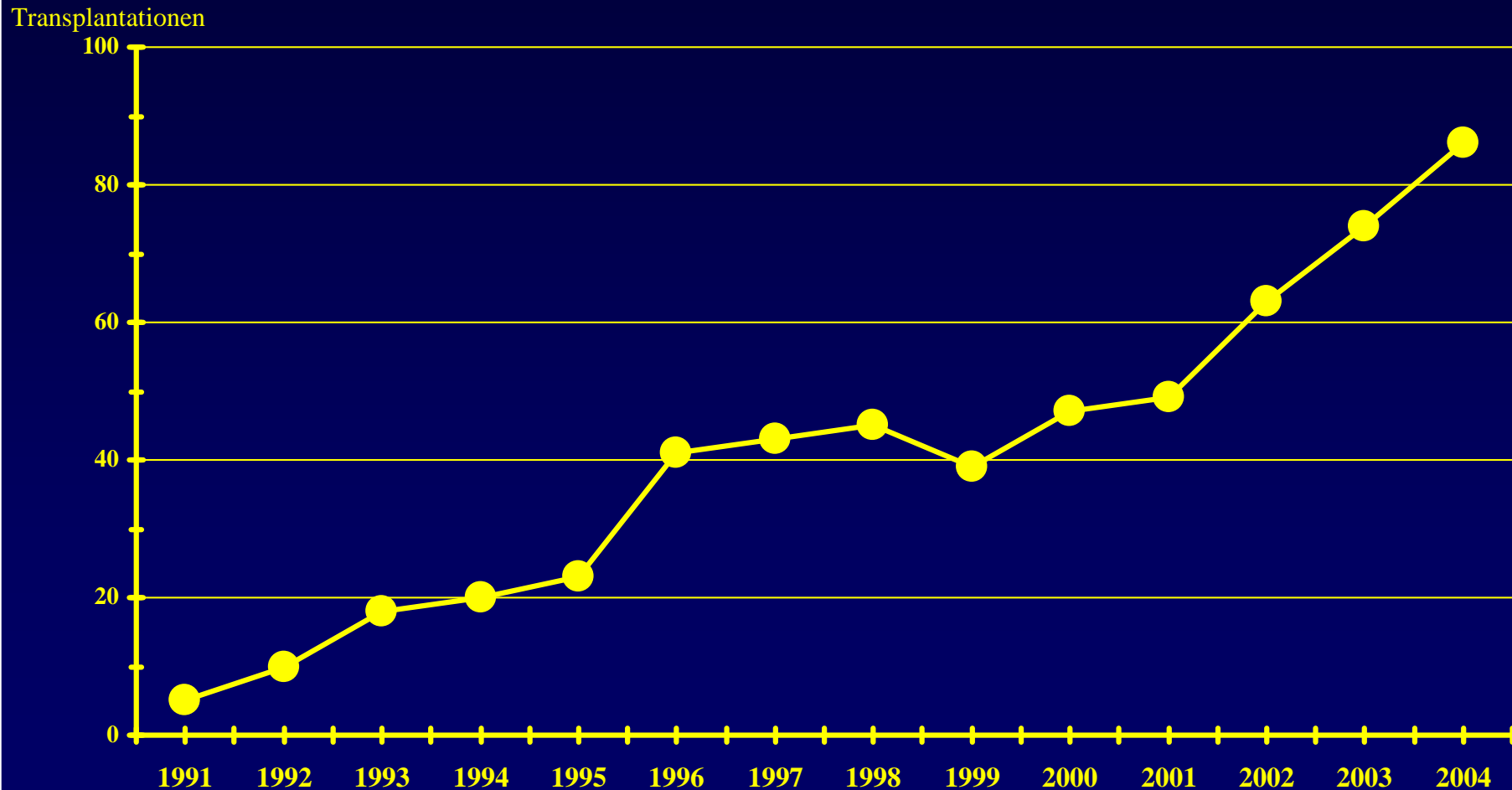


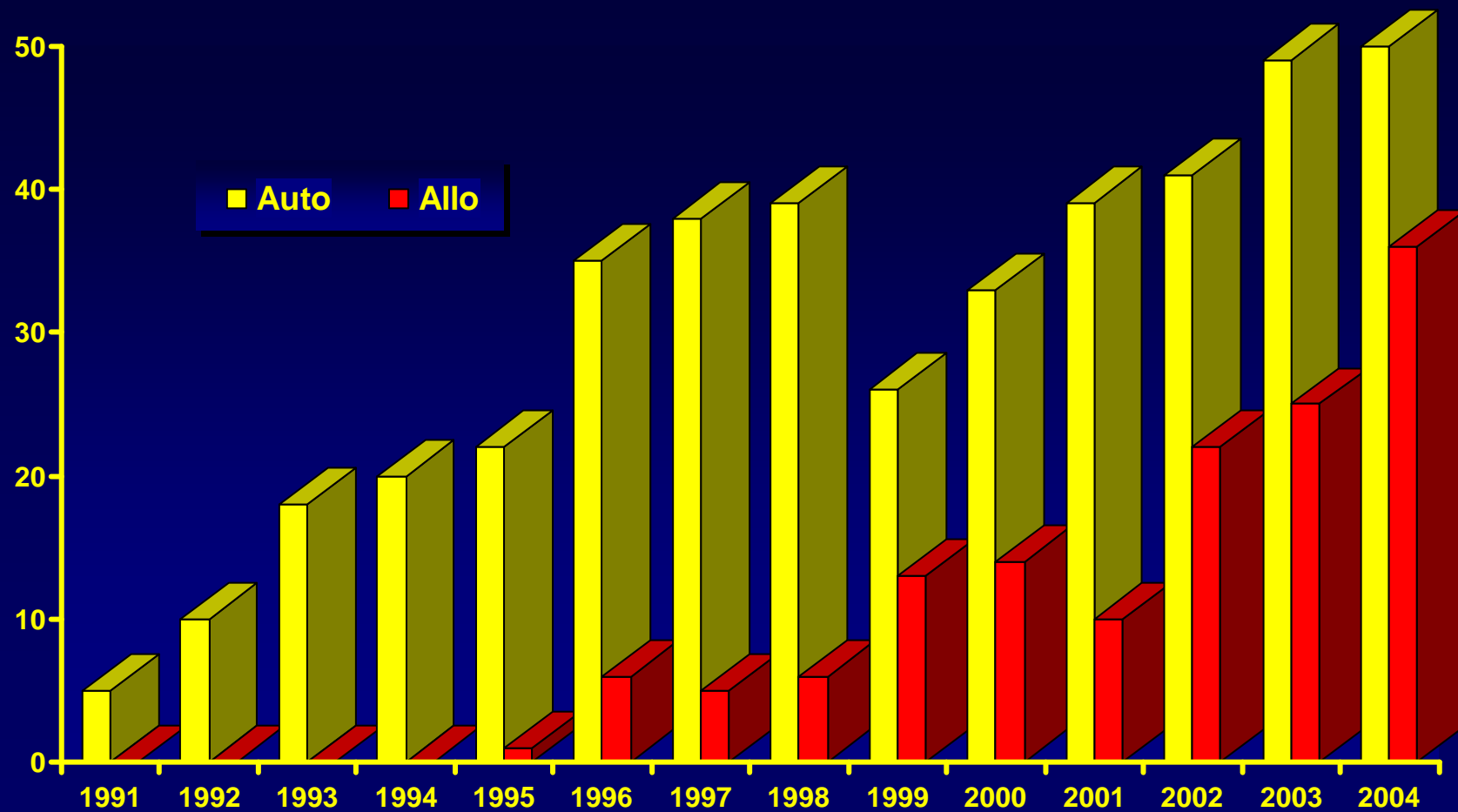
*Transplantationen
hämatopoetischer Stammzellen am
Campus Benjamin Franklin*

Dr.I.W.Blau, 11.1.2005

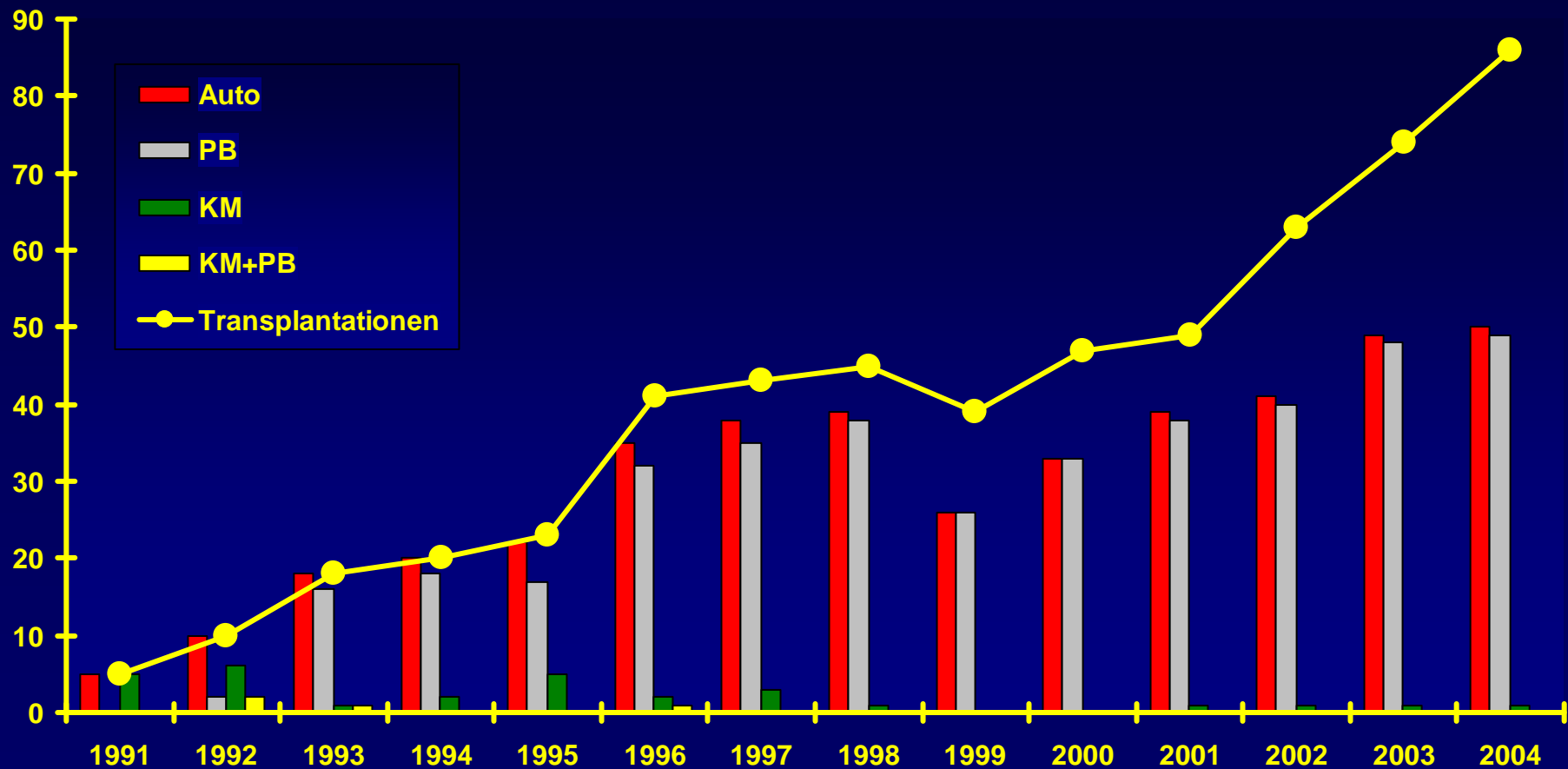
Transplantationen hämatopoetischer Stammzellen am Campus Benjamin Franklin



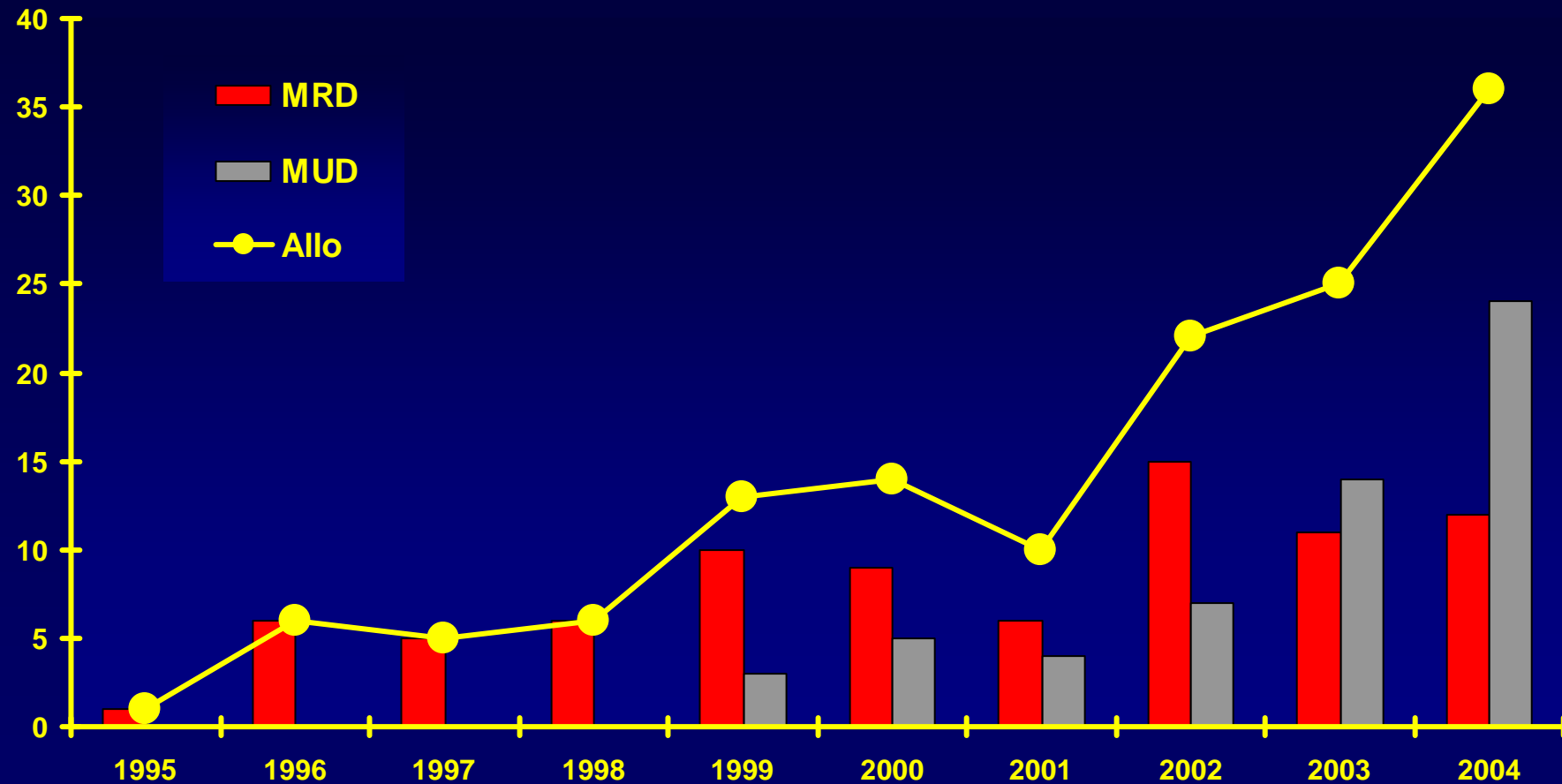
Autologe und Allogene Transplantationen hämatopoetischer Stammzellen



Autologe Transplantationen hämatopoetischer Stammzellen



Allogene Transplantationen hämatopoetischer Stammzellen



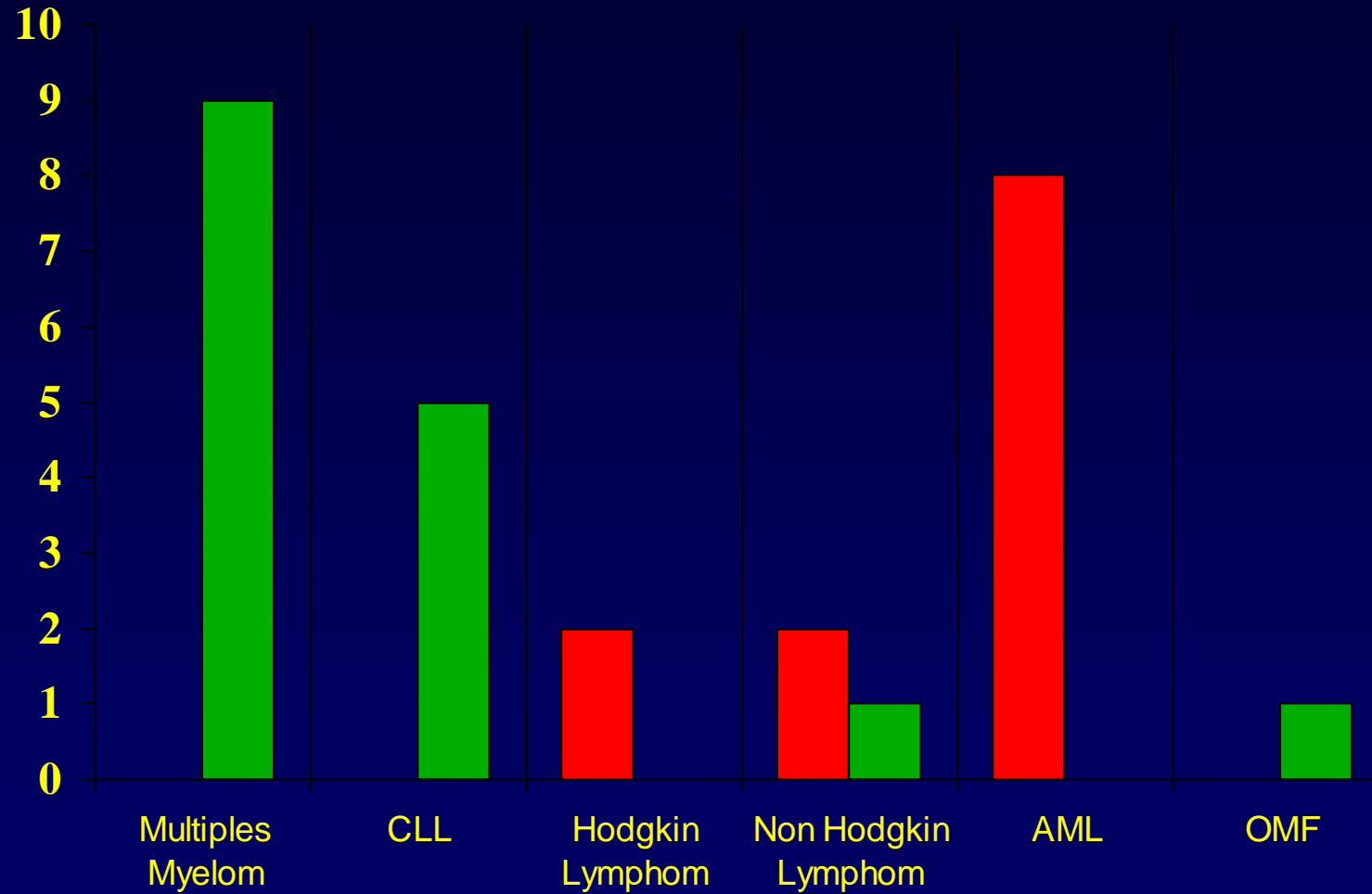
Bestimmung des hämatopoetischen Chimärismus nach allogener HSCT mit intensitätsreduzierter Konditionierung bei 27 Patienten mit myeloischen und lymphatischen Malignomen

N. Leschinger, O. Marinets, E. Thiel, L. Uharek, I.W. Blau

*Klinik für Hämatologie, Onkologie und Bluttransfusion,
Charite', Campus Benjamin Franklin, Berlin, Germany*

EBMT, Prag, 24.-28.03.2005

DIAGNOSEN DER TRANSPLANTIERTEN PATIENTEN



■ Hochmaligne hochproliferative Erkrankungen

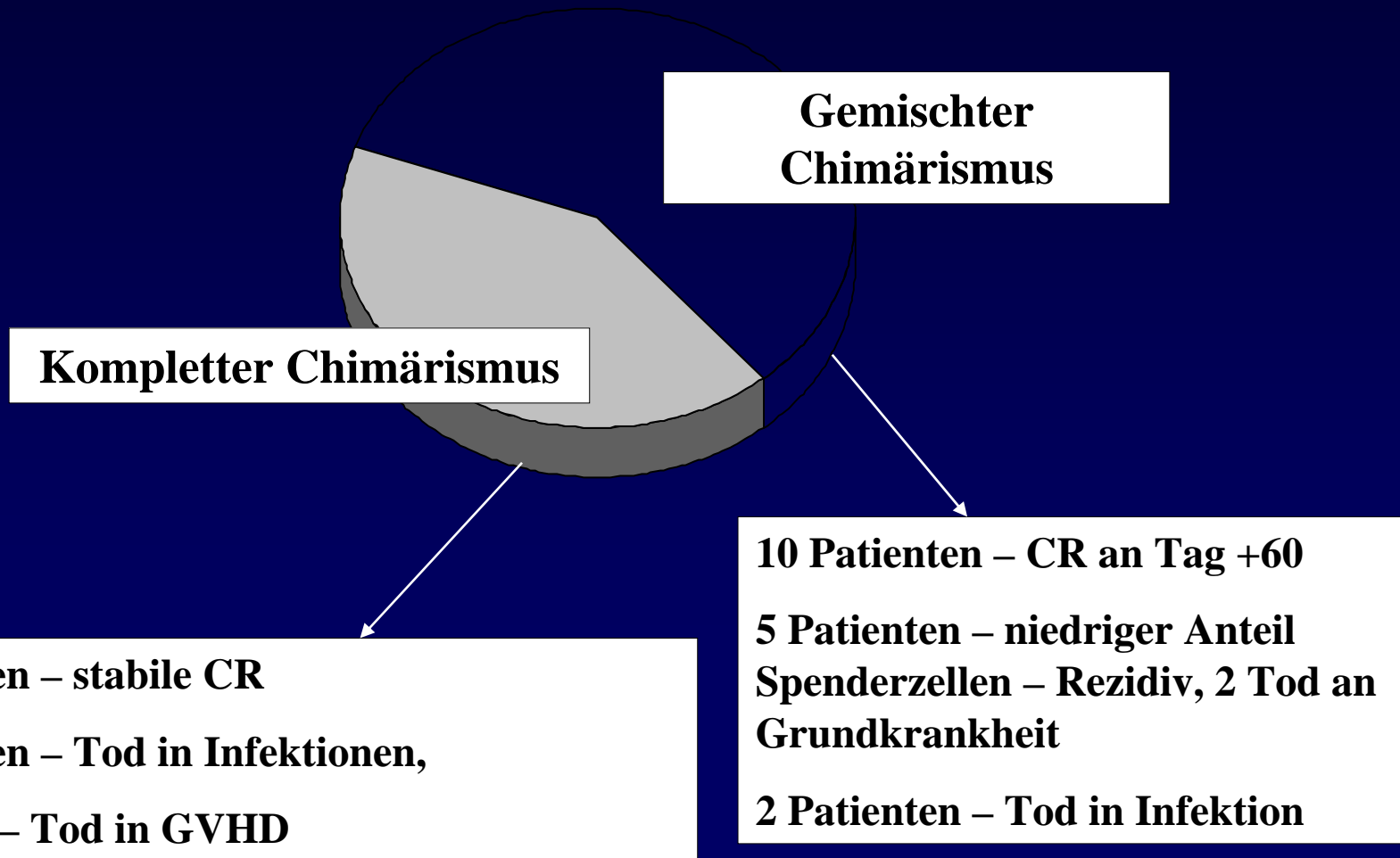
■ Niedrigmaligne niedrigproliferative Erkrankungen

Transplantationscharakteristika

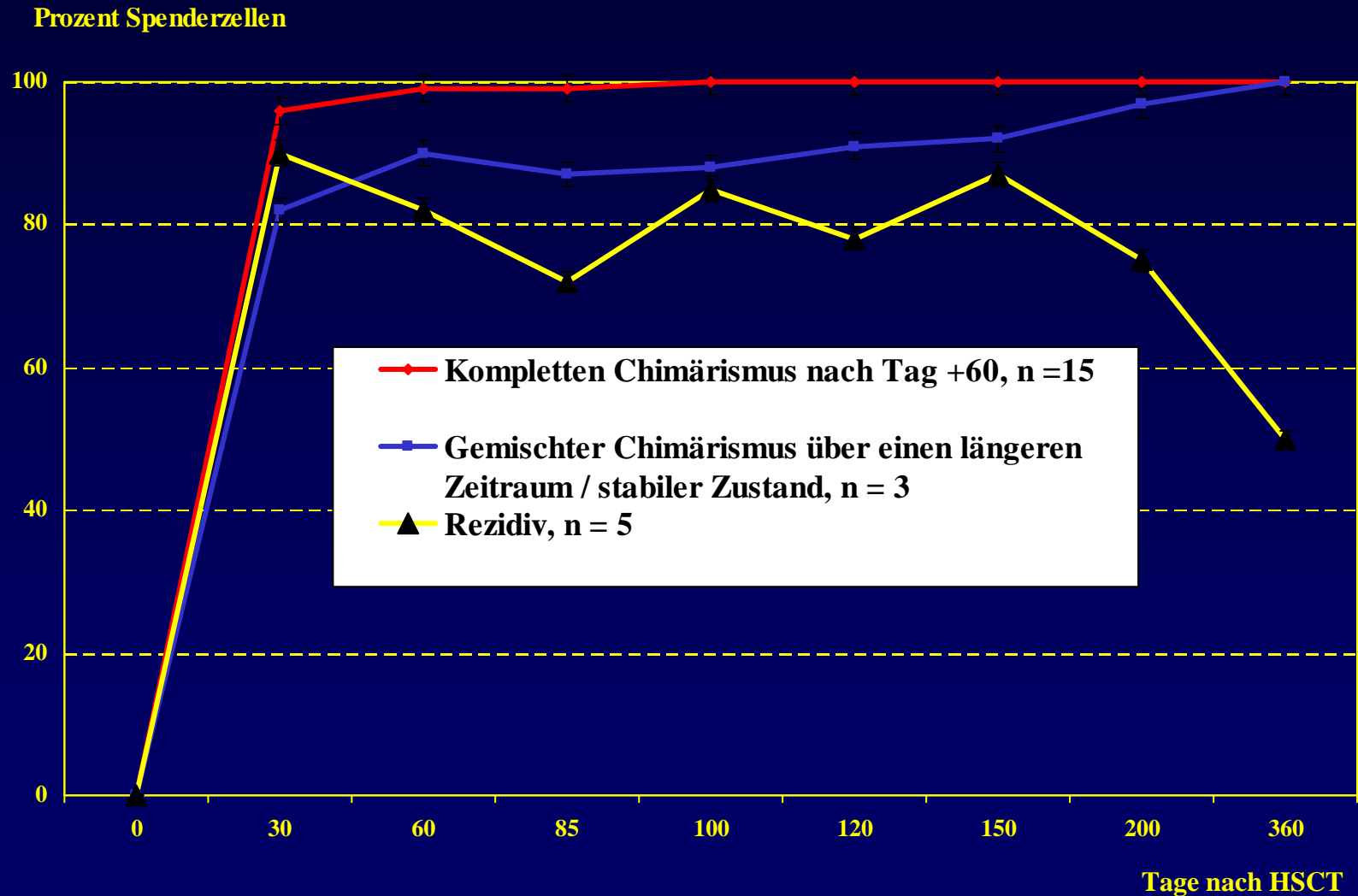
- Alter: Patienten - 48 (18-61); Spender - 50 (30-82)
- Unverwandter Spender - 33%; PBSCT - 81%; HLA-identisch - 100%
- Transplantate: MNC - $7,1 \times 10^8/\text{kg}$ (1,7-12,2);
CD34+ - $5,0 \times 10^6/\text{kg}$ (2,7-6,6);
CD3+ - $2,2 \times 10^8/\text{kg}$ (0,11-4,5)
- Engraftment: Leukozyten T 14 (11-19);
Thrombozyten T 15 (11-29)
- Vortherapien: 12 Patienten nach 1-3 AutoPBSCT;
alle Patienten nach
> 3 Zyklen konventioneller Therapie
- Konditionierung: Fludarabin $30\text{mg}/\text{m}^2$ T-6 – T-2 -;
Treo sulfan $10\text{g}/\text{m}^2$ T-6 – T-4 (n=12), $12\text{g}/\text{m}^2$ (n=15)
- GVHD Prophylaxe CyA, MTX, bei unverwandtem Spender ATG
- Infektionsprophylaxe nach üblichem Standard

CHIMÄRISMUSANALYSE

**Früher kompletter
Chimärismus, Tag +28
(26/27 Patienten)**



Prognostische Bedeutung der Chimärismusanalyse



Ergebnisse

Überleben 19 / 27 (70%)

Rezidive 10
(im Mittleren nach 282 Tagen)

Tod in Erkrankungsprogress 1

Akuter Herztod 1

Infektionen *Viren* 1

Pilze 3

GVHD 2

Akute Graft versus Host Erkrankung 19 (70%)

Grad II-IV 13 (49%)

Chronische GVHD 10/21 (48%)

Überleben Tage: 690 (59 – 1306)

Therapie der Rezidive nach allogener Transplantation

Reduzieren der Immunsuppression 4

DLI 1

Velcade 2

Thalidomid 2

Chimärismusuntersuchung

Patient S.M., 60 Jahre, Plasmozytom, MRD PBSCT

Spender: Bruder, 74 Jahre

Transplantat

MNCx10⁶/kg

CD34x10⁸/kg

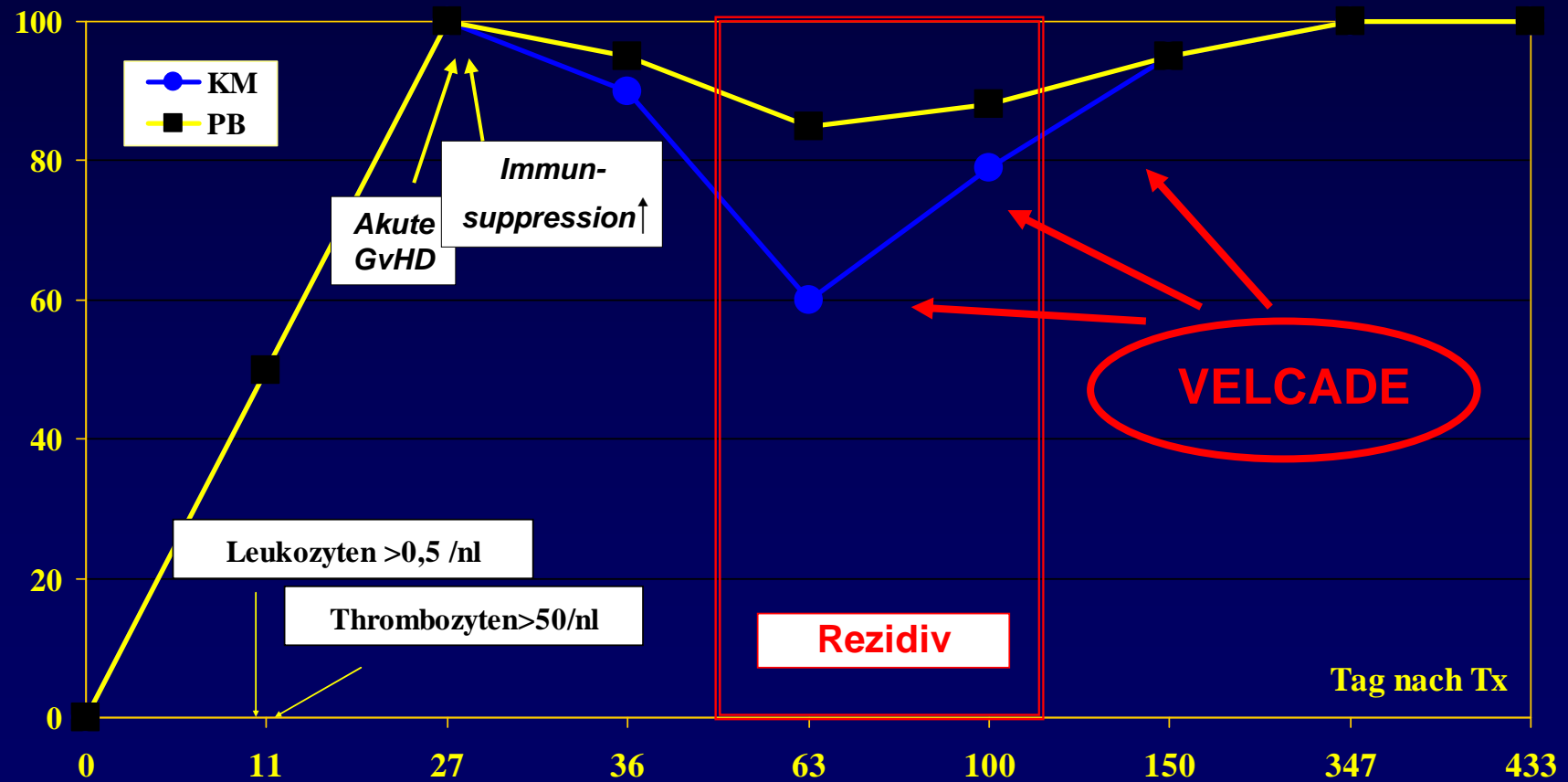
CD3x10⁸/kg

4,3

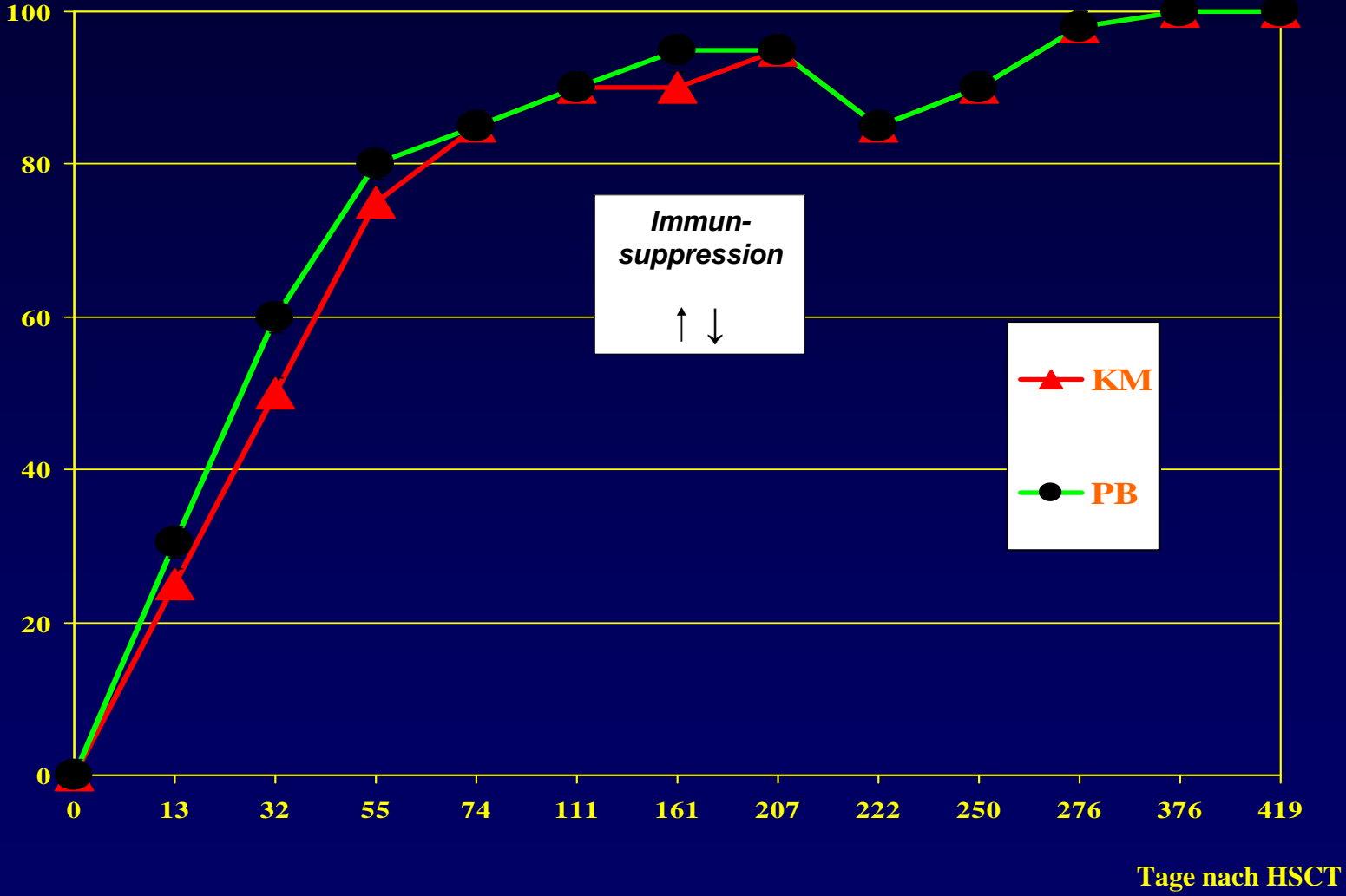
7,0

0,8

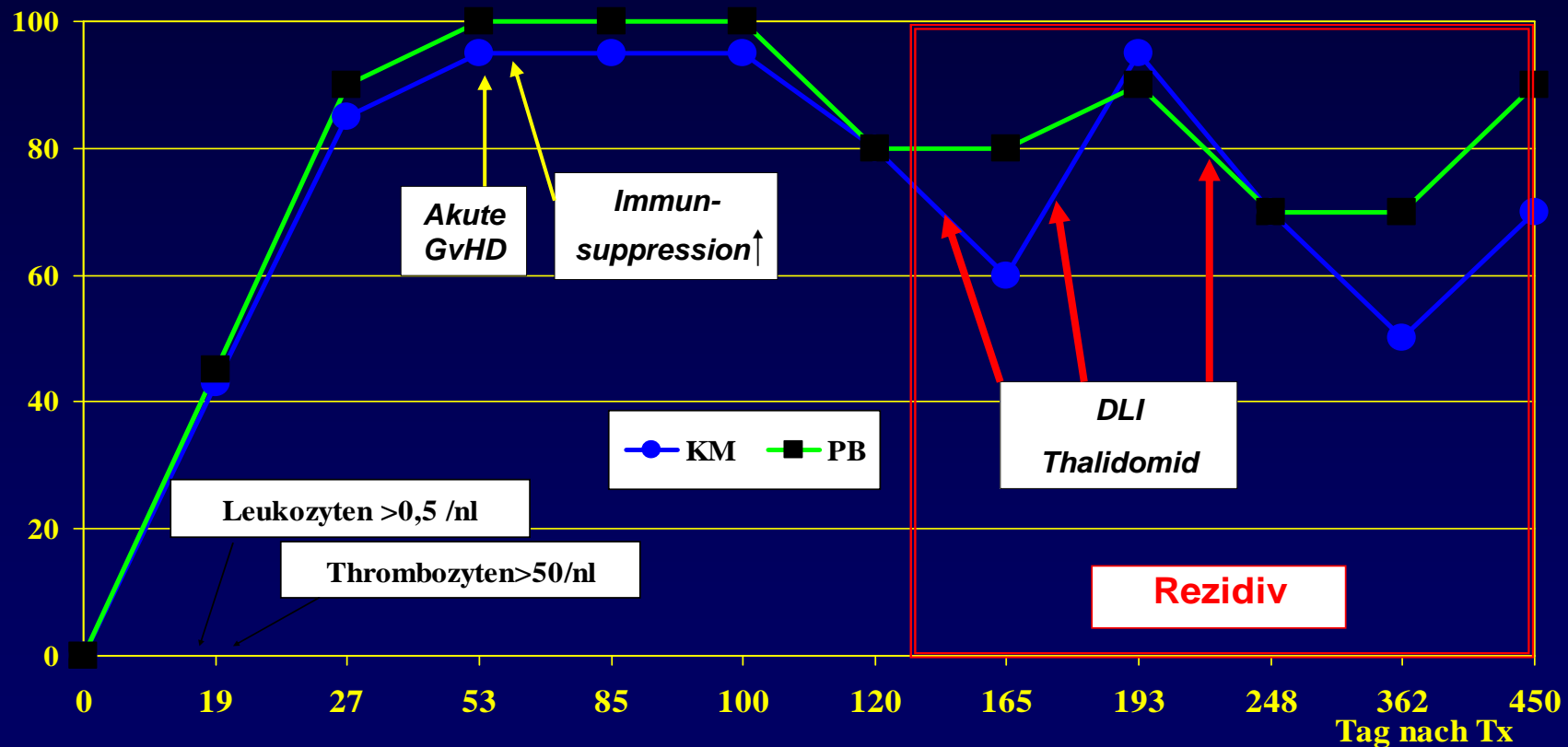
Prozent Spenderzellen



Patient AV, 55 Jahre, CLL PR, fremdallogenen KMT
Spender: männlich, 60 Jahre



Patient RP, 62 Jahre, Plasmozytom, MRD PBSCT Spender: Bruder, 54 Jahre

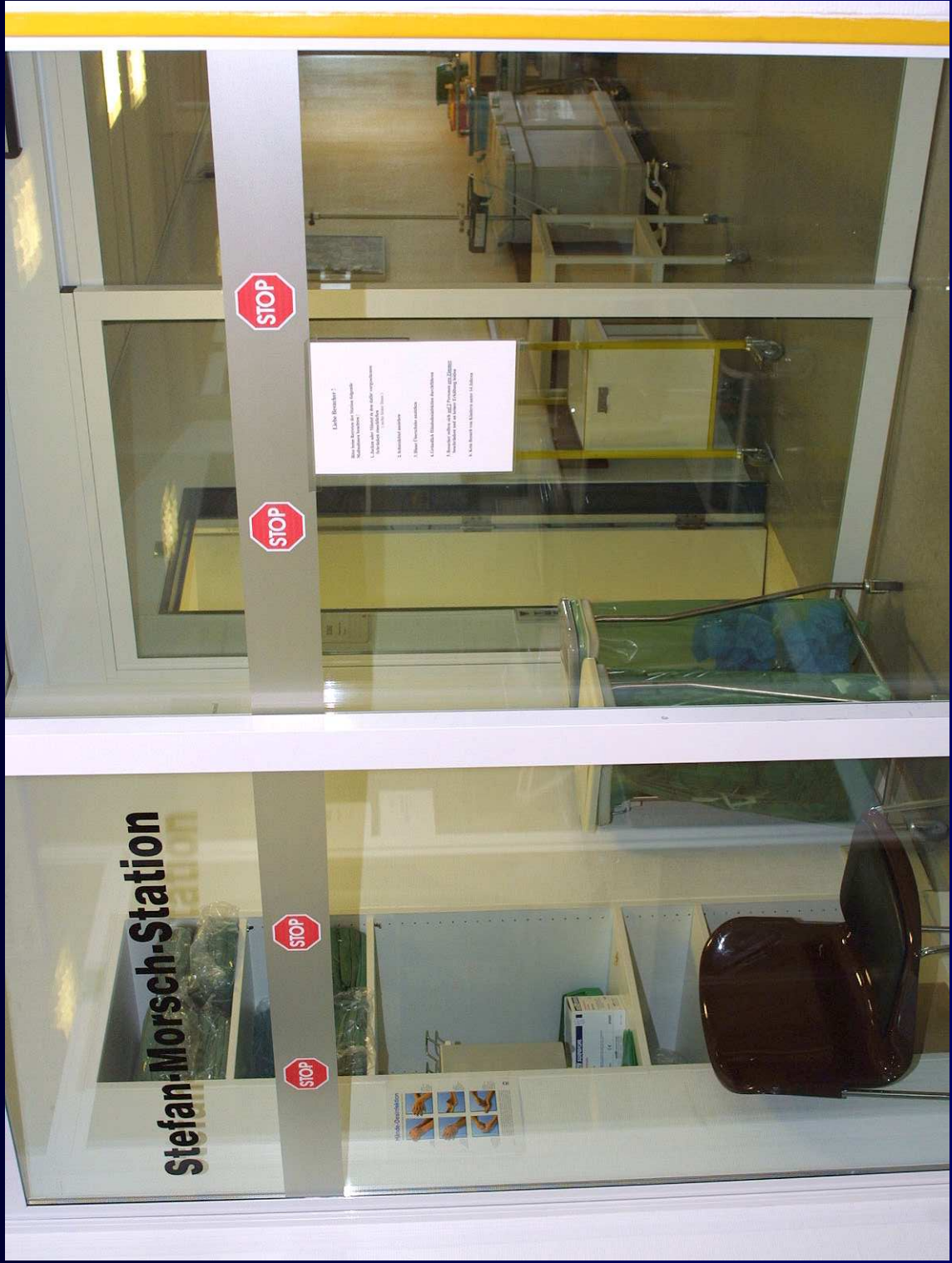


Schlußfolgerungen

Molekulargenetische Methoden eignen sich zum Monitoren der Transplantatfunktion nach intensitätsreduzierter Konditionierung und allogener HSCT

Ein gemischter Chimärismus mit einem hohen Anteil von Spenderzellen ist nicht zwingend Ausdruck eines beginnenden Rezidivs oder eines Transplantatversagens

Besonders nach intensitätsreduzierter Konditionierung und allogener HSCT bei niedrigmalignen (niedrigproliferativen) Erkrankungen hat die engmaschige Bestimmung des Chimärismus therapeutische Konsequenzen für die Immunsuppression



Stefan-Morsch-Station

STOP

STOP

STOP

STOP

1. 1000mm Stützstuhl
2. 1000mm Stützstuhl
3. 1000mm Stützstuhl
4. 1000mm Stützstuhl
5. 1000mm Stützstuhl
6. 1000mm Stützstuhl
7. 1000mm Stützstuhl
8. 1000mm Stützstuhl



















Katrin Rieger

Thomas Fietz

Chiara Gentilini

Arne Mühßig

Wolfgang Knauf

Lutz Uharek

Olga Marinets

Carola Mücke

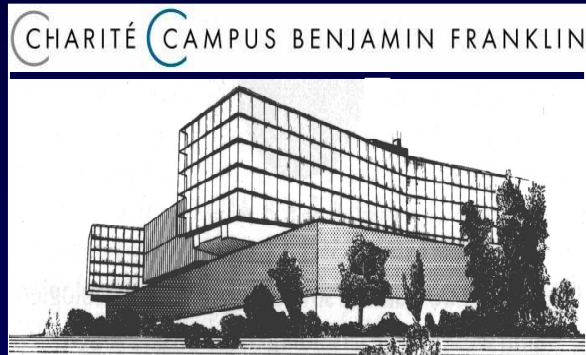
Birgit Reufi

Eckhard Thiel

MDS: Center of Excellence



THE MYELODYSPLASTIC SYNDROMES FOUNDATION



Medizinische Klinik III
Hämatologie, Onkologie,
Transfusionsmedizin

Kontakt:

Prof. Dr. Wolf-K. Hofmann
030-8445-3421 oder -5903
W.K.Hofmann@charite.de

Thromboseprophylaxe

Verschiedene Aspekte

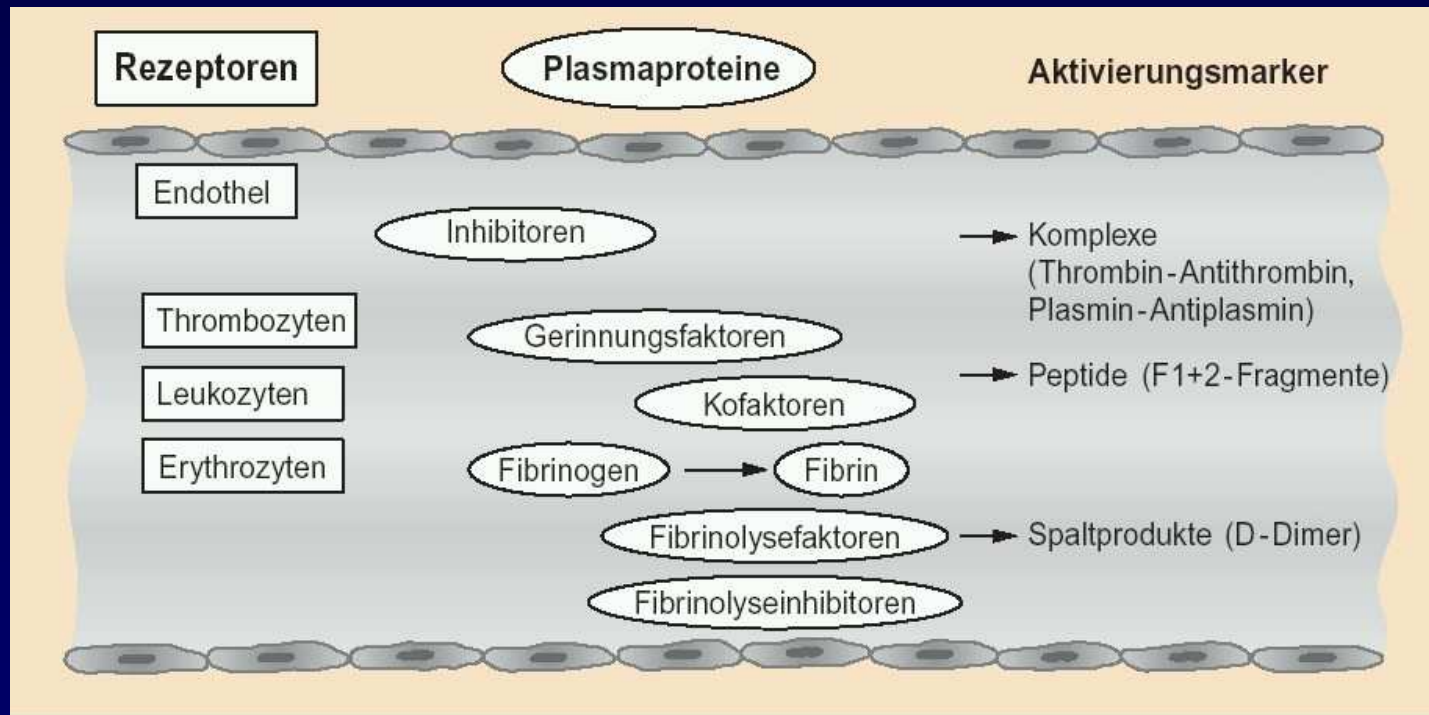
Hämophilie



Thrombophilie

Thrombozytenmangel
Diss. intrav. Coagulopathie
Faktorenmangel

prädisponierende Risikofaktoren
Immobilität, Malignom
genetische Disposition



Virchow'sches Trias

- Venöse Stase
- Endothelschädigung
- Erhöhte Gerinnbarkeit

Plasmatische Gerinnung - Physiologie

Fremdoberflächenaktivierung
(z.B. Dialyse, HLM, etc.)

Gewebeläsion

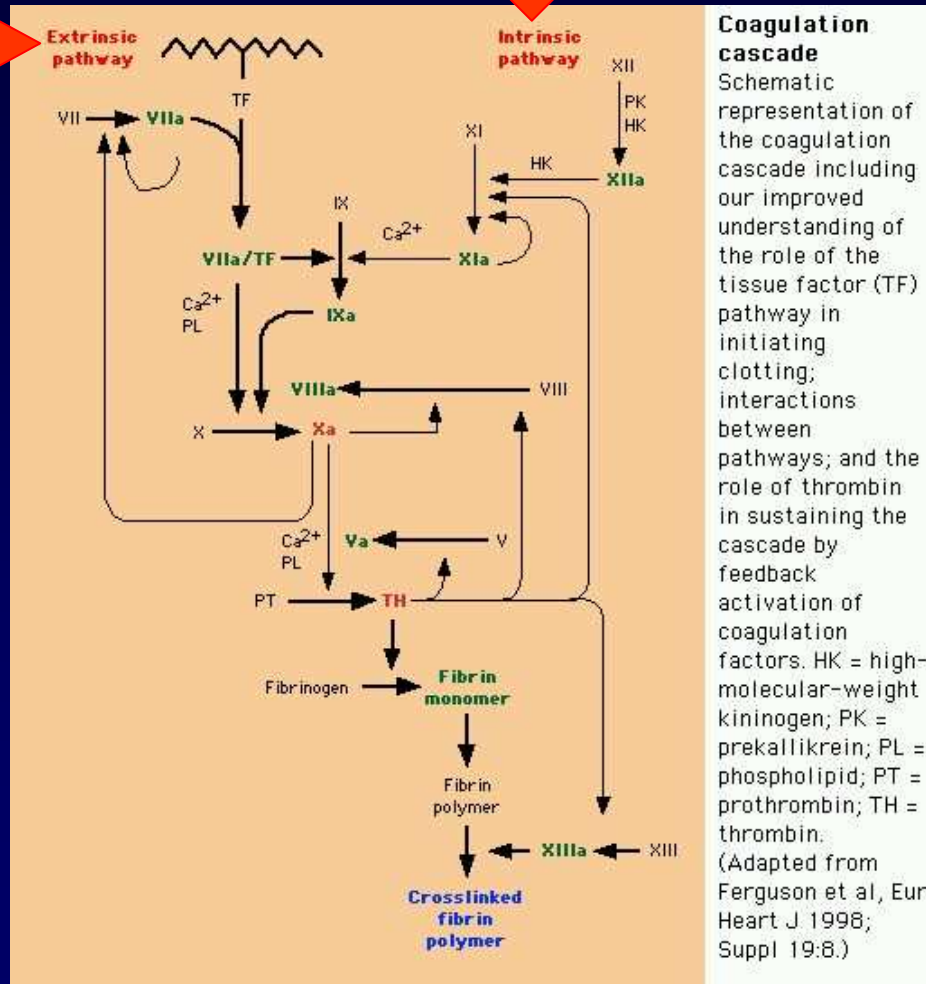
Gewebethromboplastin

Gerinnungshemmung

Protein C + S
Hemmung von F. Va + F. VIIIa

ATIII (+ Heparin)
Inaktivierung von F. IIa

Plasmin
Spaltung von Fibrin



Der Organismus verfügt über mehrere antikoagulatorische Systeme:

1.

**Antithrombin
(AT-III)**

2.

**Protein-C-
System**

3.

**TFPI
tissue factor
pathway inhibitor**

4.

Fibrinolyse

Störungen der Gerinnung

Blutungen

Angeborene
Ursache

Erworbene
Ursachen

Malignome
Autoimmunerkrankungen
Infektionen
Medikamente
Schwangerschaft
Trauma

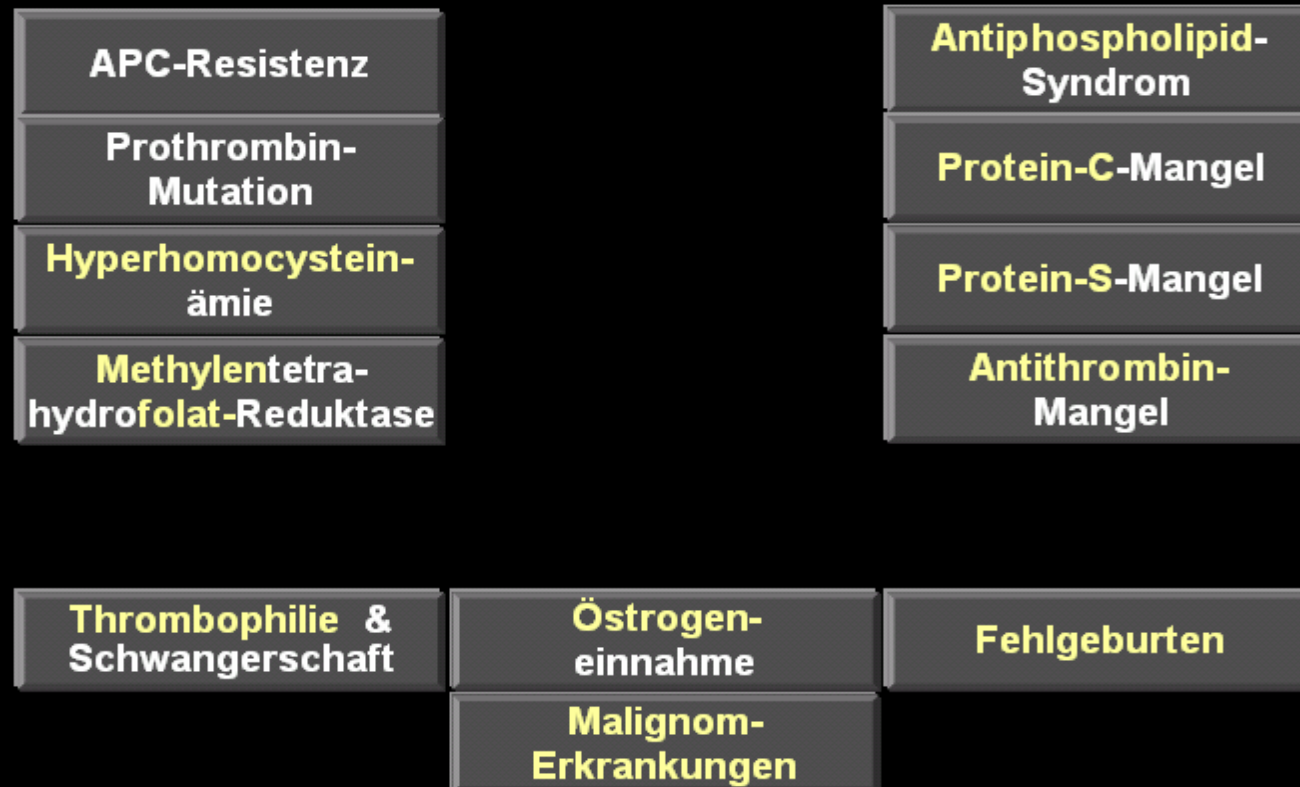
Thrombosen

Angeborene
Ursache

Erworbene
Ursachen

Thrombophilie

Thrombophilie bezeichnet die Neigung zu venösen und arteriellen Thromboembolien. Es werden erworbene und angeborene Formen unterschieden, die nicht selten in Kombination auftreten.



Thrombose / Embolie

Unterschiede arterielle / venöse Thrombose

Arterielle Thrombosierung (Myokardinfarkt, Hirninfarkt, art. Verschlusskrankheit)

Unter den **high-flow**-Bedingungen im arteriellen System entstehen Thromben vorwiegend aus Thrombozyten und wenig Fibrin.

Zur Prophylaxe werden deshalb v.a. Thrombozytenfunktionshemmer verabreicht, eine Antikoagulation ist nicht obligat.

Venöse Thrombosierung

Im venösen System bestehen **low-flow**-Bedingungen, bei denen Thromben vorwiegend aus **Fibrin** und Erythrozyten bestehen.

Prophylaxe und Therapie venöser Thrombosen ist deshalb eine **Antikoagulation**, die die plasmatische Gerinnung hemmt.

Thrombophilie und Malignom

Malignom-Erkrankungen

Malignom-Erkrankungen sind oftmals assoziiert mit [Thrombosen](#). Die Thrombose kann sogar die erste klinische Manifestation einer Tumorerkrankung sein.

Faktoren aus Tumorzellen sind in der Lage, die Abwehrmechanismen des Organismus gegen Thrombose zu schwächen. Außerdem können Tumorzellen die plasmatische Gerinnung direkt aktivieren.

Makrophagen in der Nähe von Tumorzellen setzen **tissue factor** frei, den Initialfaktor der plasmatischen Gerinnung. Die Aktivierung der Blutgerinnung kann das Ausmaß einer disseminierten intravasalen Gerinnung ([DIC](#)) annehmen.

Die Veränderungen der Hämostaseveränderungen können als erworbene Thrombophilie betrachtet werden. Es können Aktivierungsmarker der Blutgerinnung nachgewiesen werden: D-Dimere, Prothrombin-Fragment 1+2, Thrombin-Antithrombin-Komplex (TAT).

Es wird empfohlen, Tumorpatienten mit einer [prophylaktischen](#) Heparinisierung zu behandeln.

Möglicherweise besitzt Heparin sogar eine tumorwachstum-hemmende Eigenschaft, wobei niedermolekulare Heparine ([LMWH](#)) den unfraktionierten ([UFH](#)) überlegen sein könnten.

Thromboseprophylaxe mit Heparinen

Bei **allgemeinchirurgischen** Patienten zeigte eine Meta-Analyse eine vergleichbare Effektivität von niedermolekularem und unfraktioniertem Heparin.

Bei **Trauma**-Patienten konnte auch in Meta-Analysen bisher noch kein relevanter Unterschied in der Anwendung von unfraktioniertem gegenüber niedermolekularem Heparin festgestellt werden.

In der **orthopädischen** Chirurgie ist LMWH dem UFH nach dieser Meta-Analyse überlegen. Pentasaccharid wird zur Zeit in der Hüftchirurgie angewandt.

Bei **neurochirurgischen** Patienten ist die Anwendung von niedermolekularem und unfraktioniertem Heparin zur Thromboseprophylaxe effektiv, ohne dass vermehrt Blutungen auftreten.

Bei **internistischen** Patienten wurden in einer Meta-Analyse unfraktionierte und niedermolekulare Heparine als vergleichbar effektiv eingestuft.

Bei Patienten mit **ischämischem Insult** konnten LMWH die Inzidenz von Thrombosen senken, es traten jedoch vermehrt extrakranielle Blutungen auf.

Niedermolekulares und unfraktioniertes Heparin in prophylaktischer **Dosierung**

Niedrigmolekulare Heparine

LMWH	Indikation
Clexane (Enoxiparin)	Therapie tiefer Beinvenenthrombosen Therapie bei instabilen APS und Myokardinfarkt Thromboseprophylaxe Dialyse
Fragmin P (Dalteparin) Fragmin P forte	peri- und postoperative Prophylaxe tiefer Venenthrombosen
Fraxiparin (Nadroparin)	Perioperative Thromboseprophylaxe Therapie tiefer Beinvenenthrombosen Thromboseprophylaxe bei Dialyse
Innohep (Tinzaparin)	Behandlung von Thrombosen und thromboembolischen Erkrankungen

Thrombose Therapie 1

Tiefe Venenthrombose (TVT) **1/2** Therapeutische Antikoagulation

Die initiale Therapie der TVT kann mit unfraktioniertem (**UFH**) oder **niedermolekularem Heparin (LMWH)** erfolgen. Meta-Analysen zeigen eine gewisse Überlegenheit des LMWH.

LMWH-Dosierung s.c. (gemäß Zulassung in Deutschland):

Enoxaparin (Clexane®): 2x tgl. 1 mg/kg KG über mindestens 5 Tage
Nadroparin (Fraxiparin®): 2x tgl. 0,1 ml/10kg KG
Nadroparin (Fraxodi®): 1x tgl. 0,1 ml/10kg KG
Tinzaparin (Innohep®): 1x tgl. 175 I.E./kg

Die **Dosierungskontrolle** der LMWH erfolgt über den **Anti-FXa**-Spiegel.

Zielwert 4h nach s.c.-Inj. (**unterschiedliche Angaben je nach Literatur**):

1,0–2,0 (0,6 –1,3) U/ml bei **1x** täglicher Gabe // **0,6-1,0 (0,4-0,8) U/ml** bei **2x** täglicher Gabe

Die Zulassung für LMWH in der **Schwangerschaft** liegt in Deutschland nicht vor. LMWH werden jedoch seit über 10 Jahren eingesetzt und gelten laut Literatur als sicher. Multidose-Präparate (Durchstechflaschen) sind kontraindiziert (Zusatzstoffe).

Unfraktioniertes Heparin: Die Verabreichung erfolgt kontinuierlich: **30.000 – 35.000 IE/24h**

Therapie-Überwachung für UFH mit der **aPTT** : Es sollte eine Verlängerung der aPTT auf das 1,5 bis 2,5fache der Norm angestrebt werden. Die 5-tägige Heparintherapie scheint der über 10 Tage vergleichbar zu sein.

Der Heparintherapie schließt sich eine **Marcumartherapie** von 6 Wochen bis 6 Monate (INR 2-3) an, abhängig von der anatomischen Höhe der Thrombose.

Thrombose Therapie 2

Tiefe Venenthrombose (TVT) 2/2 Lysetherapie

Die Standardtherapie der tiefen Venenthrombose ist die **Antikoagulation** mit Heparin.

Da eine fibrinolytische Therapie keine sicheren Vorteile bietet, wird derzeit **keine generelle Empfehlung** für eine pharmakologische Lysetherapie ausgesprochen. Die Gefahr einer intracerebralen Blutung liegt bei ca. 2%.

Falls die Indikation zur fibrinolytischen Therapie gestellt wird, so kommt die Gabe von **Streptokinase**, **Urokinase** oder rt-PA (z.B. **Actilyse®**) in Frage.

Streptokinase in ultrahoher Dosierung zeigte im Vergleich einen Vorteil bzgl. der Rekanalisationsrate.

Ultrahohe Streptokinase-**Dosierung**: 1,5 Mio. E/h über **6h** an 2 konsekutiven Tagen.

Aufgrund des besonderen Wirkungsprinzips für Streptokinase ist die bei **ultrahoher Dosierung** festgestellte **verminderte Blutungsneigung** mit einem Mangel an zirkulierendem Plasmin durch dessen Bindung an Streptokinase erklärbar.

Antikoagulatorische Therapie

Heparin

fraktioniert/unfraktioniert
sofortiger Wirkungseintritt
kurze Wirkdauer

Therapiekontrolle: PTT

Antidot: Protamin

Cave: HIT

Cumarine

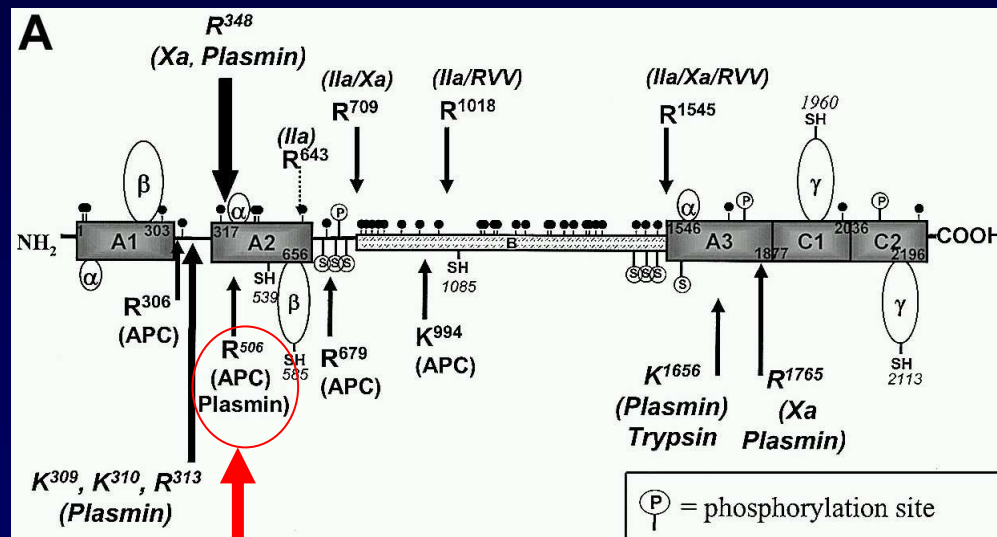
langsamer Wirkungseintritt
lange Wirkdauer (HWZ: 44 Std. – 7 Tage)

Therapiekontrolle: Quick, INR

Antidot: Vit. K, PPSB

Cave: Arzneimittelinteraktionen, Ernährung

APC-Resistenz / Faktor V- Leiden



Arg506Gln

Heterozygotenfrequenz ~5%

Heterozygote
~7-fach erhöhtes Risiko

Homozygote
~80-fach erhöhtes Risiko

Hyperviskositätssyndrom

Ursachen

1. Hyperzellularität:
 - a) Myeloproliferative Syndrome:
CML, PV, OMF, ET
 - b) hochzelluläre akute Leukämien
 - c) lymphoproliferative Erkrankungen

2. Hyperproteinämien
Multiples Myelom, Immunozytom

3. Flüssigkeitsmangel

Hyperviskositätssyndrom

Klinik

- Durchblutungsstörungen
im arteriellen und venösen Schenkel
(Infarkte, Insulte, Thrombosen, z.B.
Priabismus)
- Arterielle Hypertonie