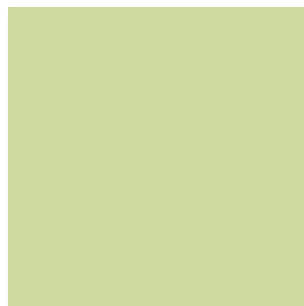


# LEUKÄMIEN

## NEUE THERAPIEN – PFLEGERISCHE UND ÄRZTLICHE ASPEKTE

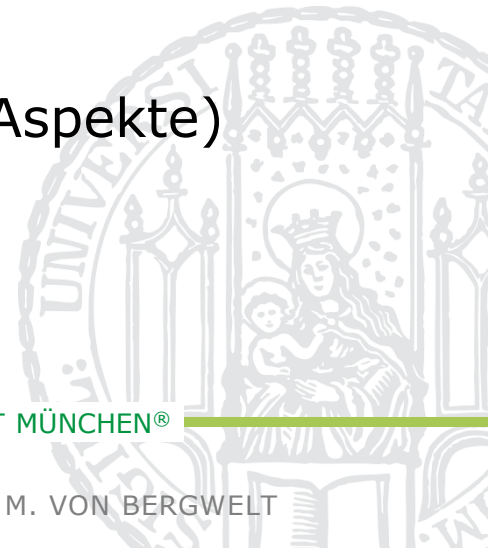
Andrea Döllel, Prof. Dr. Karsten Spiekermann

Wien, 29.09.2018 09.00 – 09:55



# GLIEDERUNG

1. Leukämien-allgemeines
2. Vorstellung der Knochenmarktransplantationseinheit am Klinikum Großhadern (Struktur & Historie, M & L21, Station L21, interdisziplinäres Team)
3. Haplo-Knochenmarktransplantation (Therapie, Pflegerische Aspekte)
4. Bispezifische Antikörper (Therapie, Pflegerische Aspekte)
5. CAR-T (Neue Therapie, Zukunftsperspektive)



# PATHOGENESE VON AKUTEN LEUKÄMIEN

Maligne Transformation von hämatopoetischen Stammzellen



Beeinträchtigung der Differenzierung  
Erhaltene Proliferationskapazität



Unterdrückung der normalen Hämatopoese



Hämatopoetische Insuffizienz

Granulozytopenie  
Thrombozytopenie  
Anämie



**LEITBEFUND: ZYTOPENIEN**

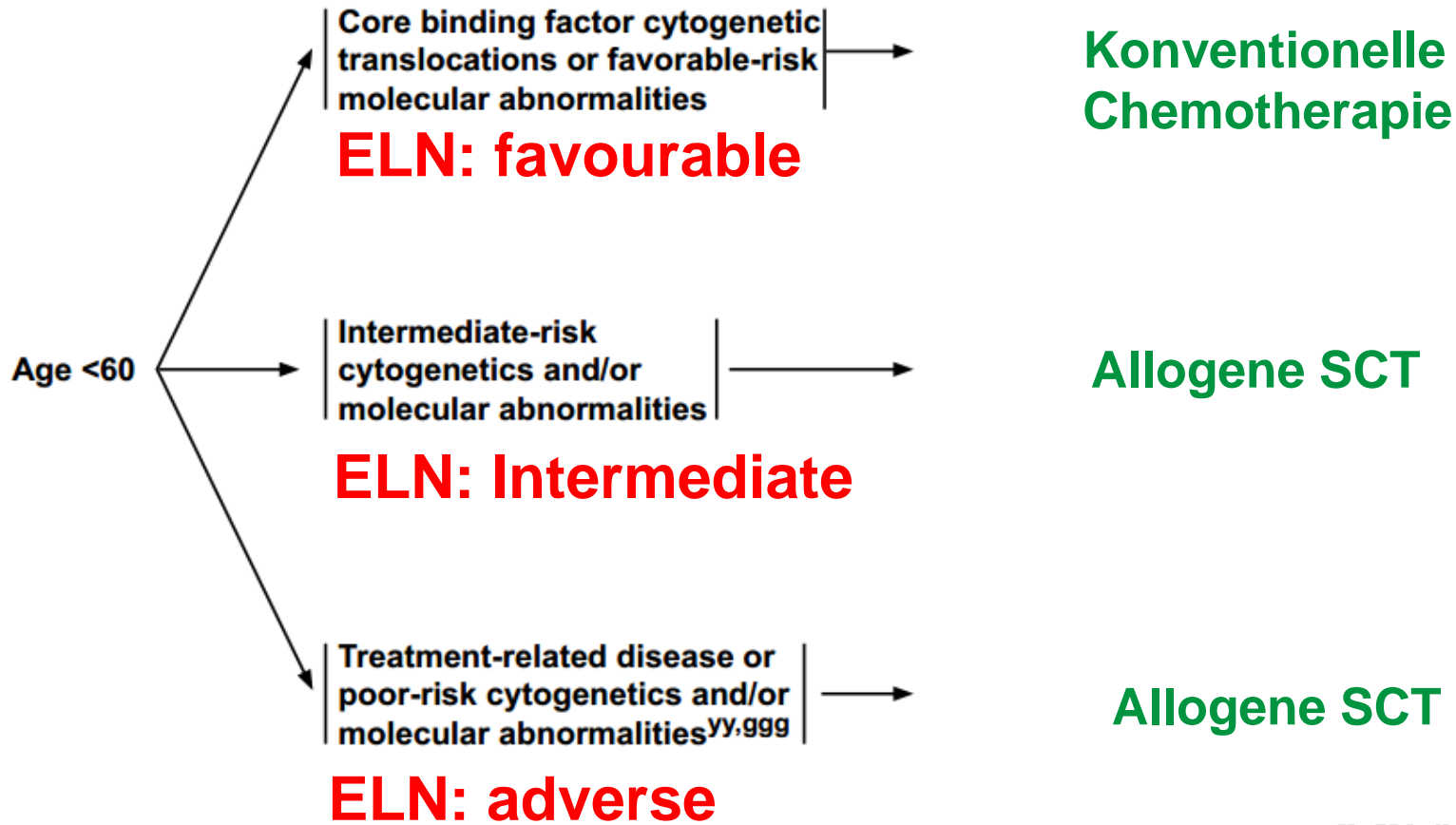
# LEUKÄMIEN - EINTEILUNG

	<b>Myeloisch</b> = nicht-lymphatisch	<b>Lymphatisch</b>
<b>Akut</b>	<b>AML</b>	<b>ALL</b>
<b>Chronisch</b>	<b>CML</b>	<b>CLL</b>

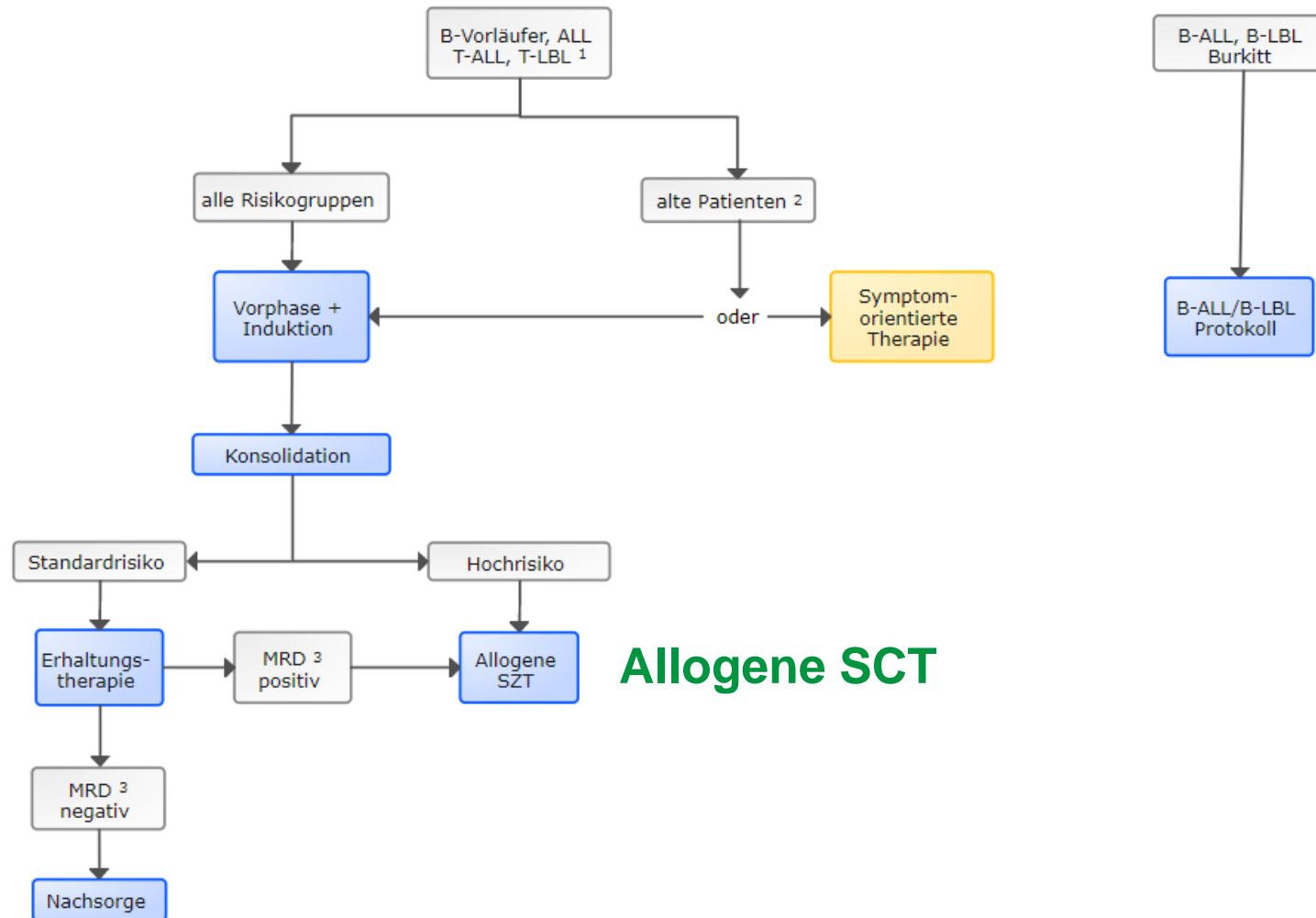
**Akute Leukämie: >20% Blasten im KM/PB**

# AML POSTREMISSION THERAPY <60 YRS.

RISK STATUS  
(See AML-A)



# ALL-PRIMÄRTHERAPIE



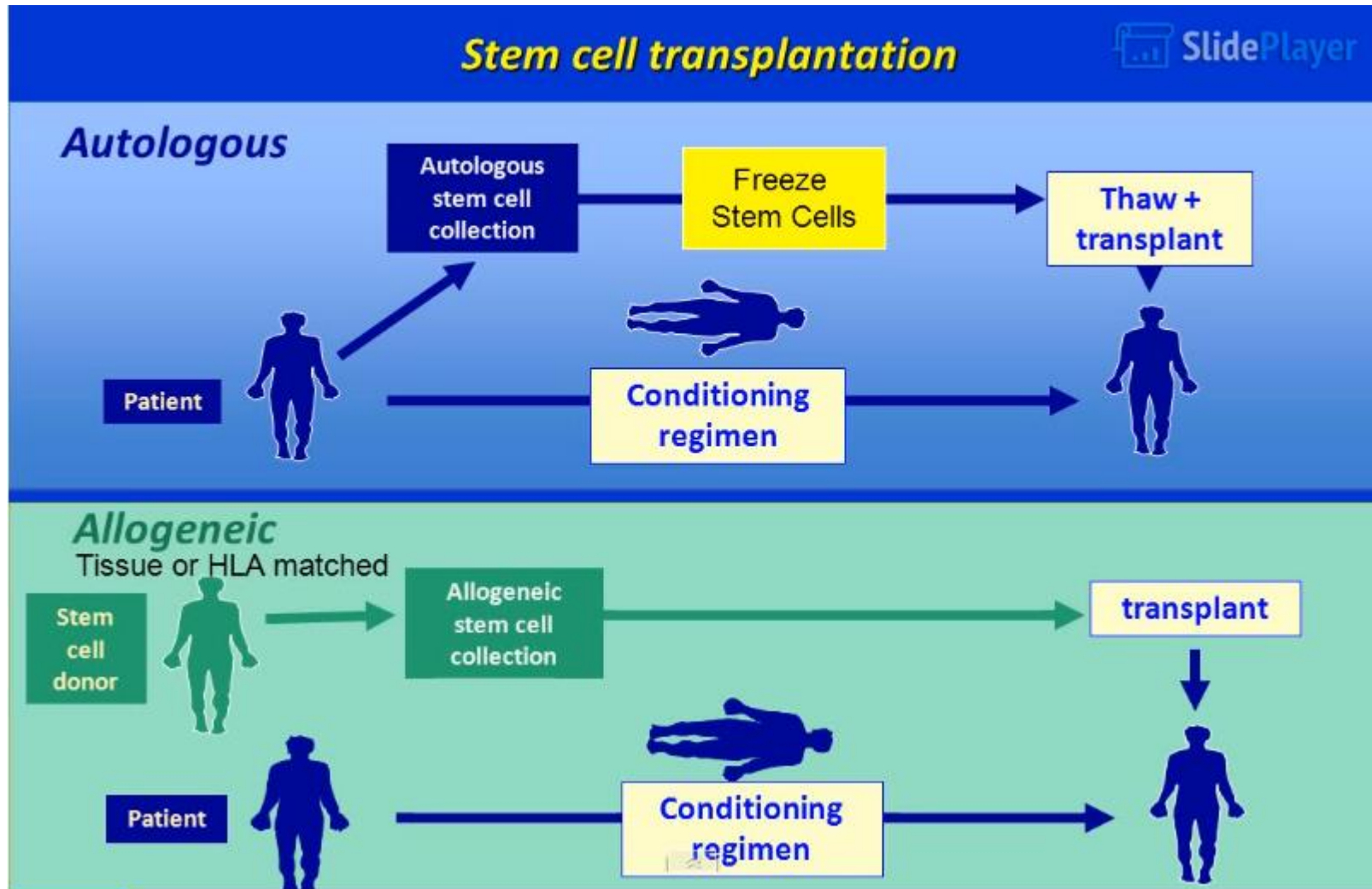
**Allogene SCT**

Onkopedia 2017

# ALLOGENE STAMMZELLTRANSPLANTATION



# STAMMZELLTRANSPLANTATION





# BAUSTEINE DER HÄMATOPOETISCHEN STAMMZELLTRANSPLANTATION

- Indikationen → Therapieergebnisse
- **HLA-Typisierung, Spendersuche und -auswahl**
- Stammzellquelle
- Konditionierungsbehandlung
- **Graft versus host disease (GvHD) Prophylaxe**
- Abstoßung, Chimärismus
- Komplikationen: GvHD, Infektionen, Nachsorge
- Rezidive nach allogener SZT, Spenderlymphozytengabe
  
- **Ziel: hämatopoetischer Chimärismus, Toleranz und Kontrolle/Eradikation ? der malignen hämatologischen Erkrankung**

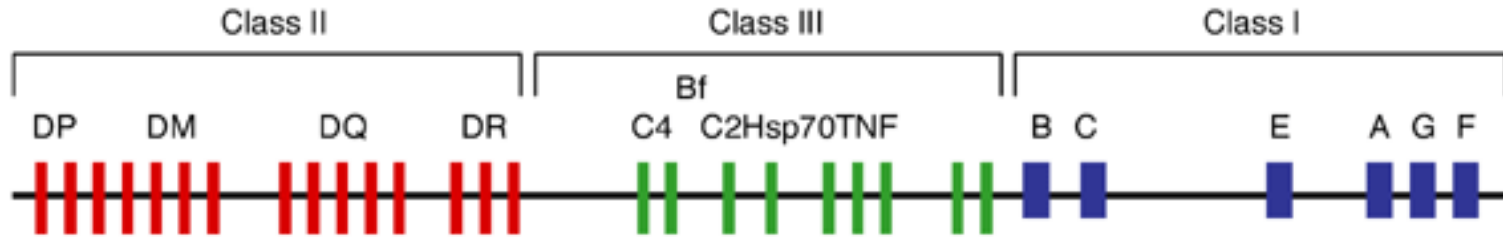


# HLA-LOCI

Chromosome 6



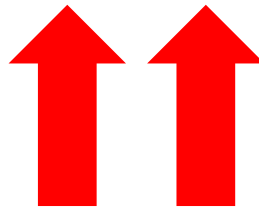
HLA region  
6p21.1-21.3



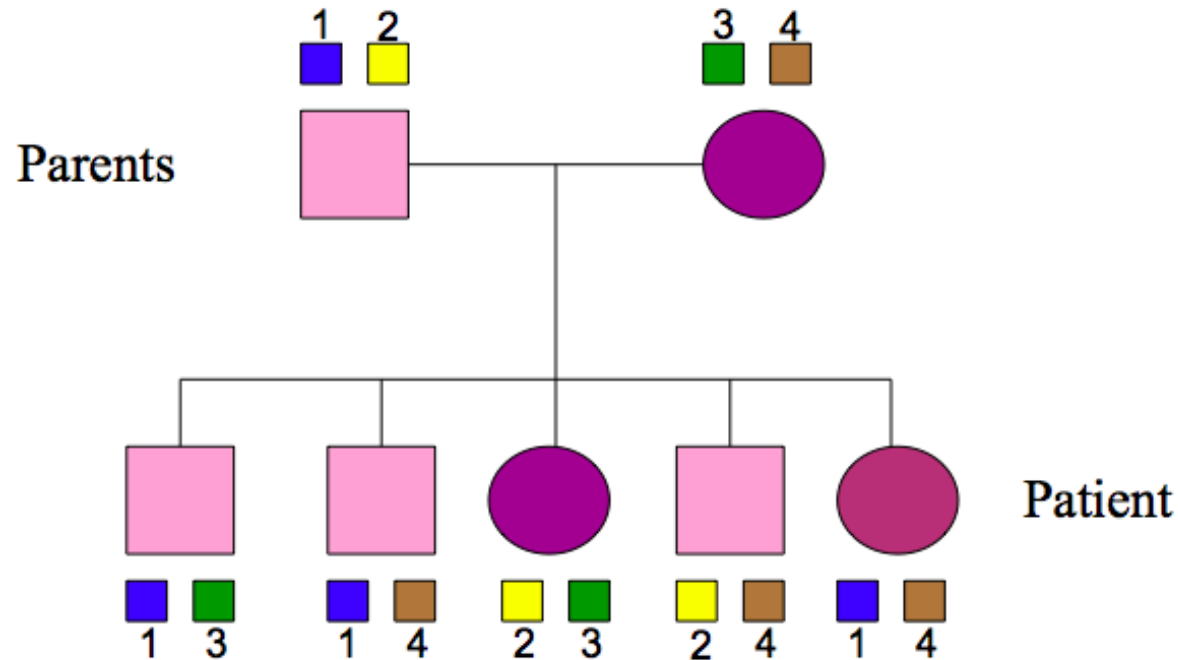
A, B, C, DRB1  
8/8 match



A, B, C, DRB1,  
DQB1  
10/10 match



# ZIEL HLA-IDENTER FAMILIENSPENDER



**25% HLA-ident**  
50% haploident  
25% HLA-different

# UNRELATED (MUD) VS. HAPLOIDENTICAL DONOR

	<b>MUD</b>	<b>Haplo</b>
Donor availability	20%-80% <sup>18</sup>	>95%
Time to graft acquisition	Slower	Faster
Time between collection and infusion	Longer	Shorter
Ease of repeat donations	Harder	Easier

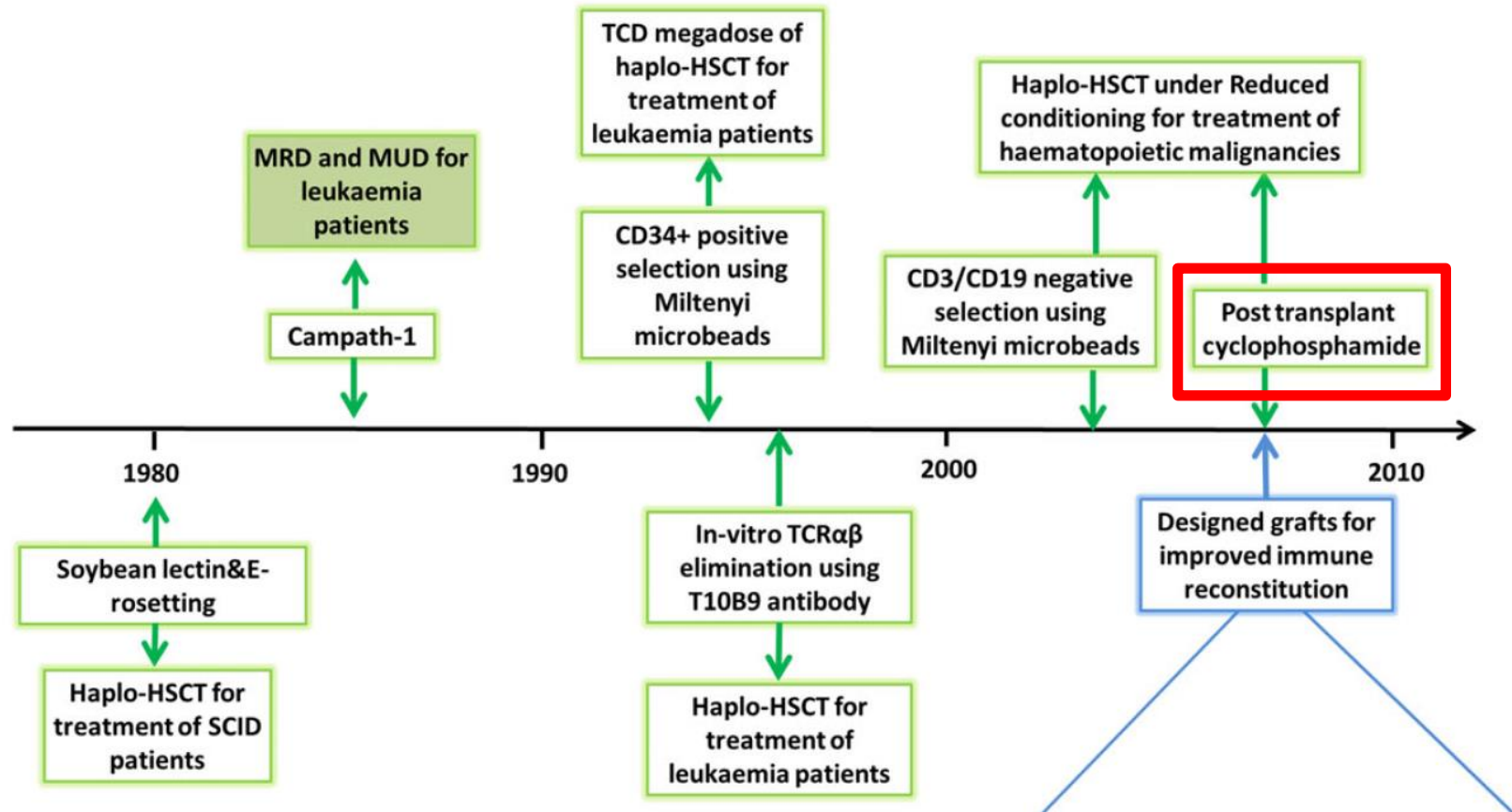
**Fuchs EJ Blood Advances 2017**

KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN®

MEDIZINISCHE KLINIK III

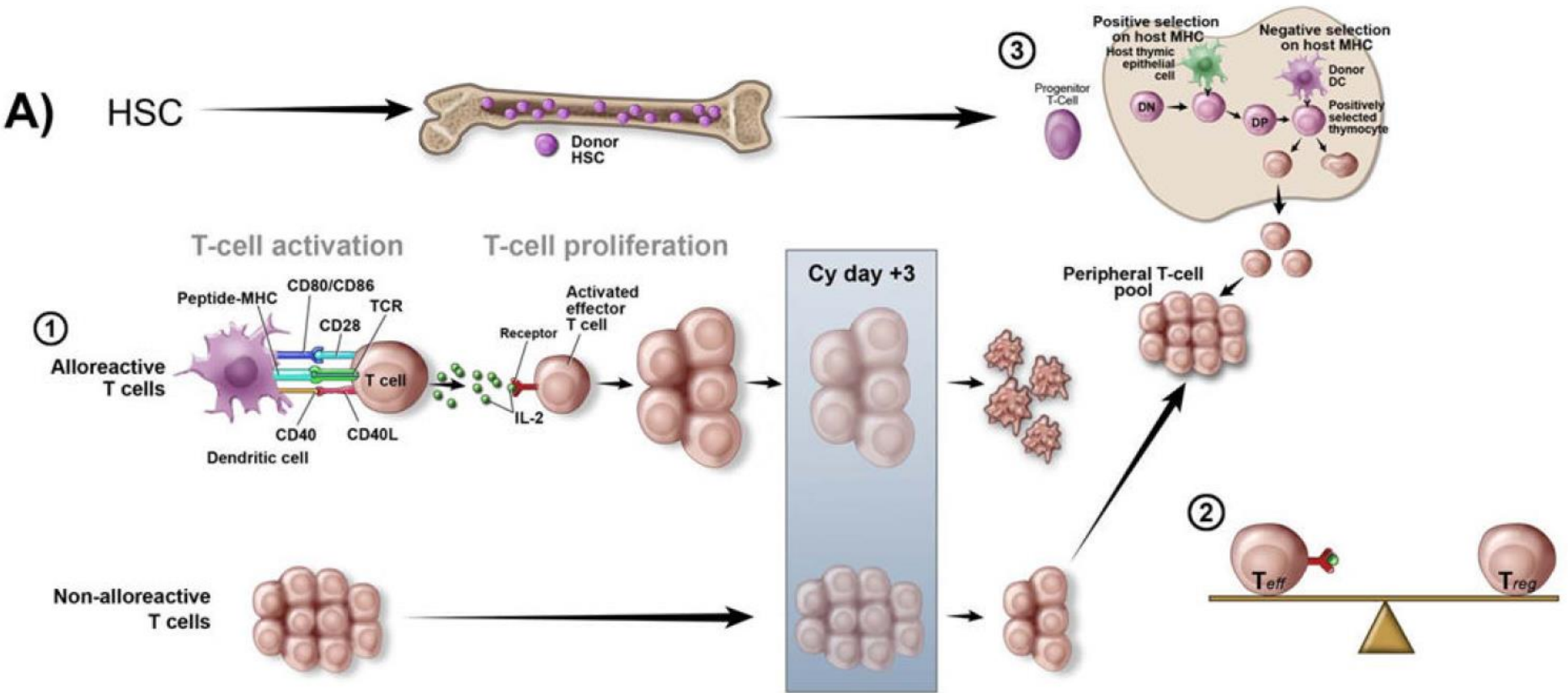
DIREKTOR: PROF. DR. DR. M. VON BERGWELT

# METHODEN DER T-ZELL-DEPLETION



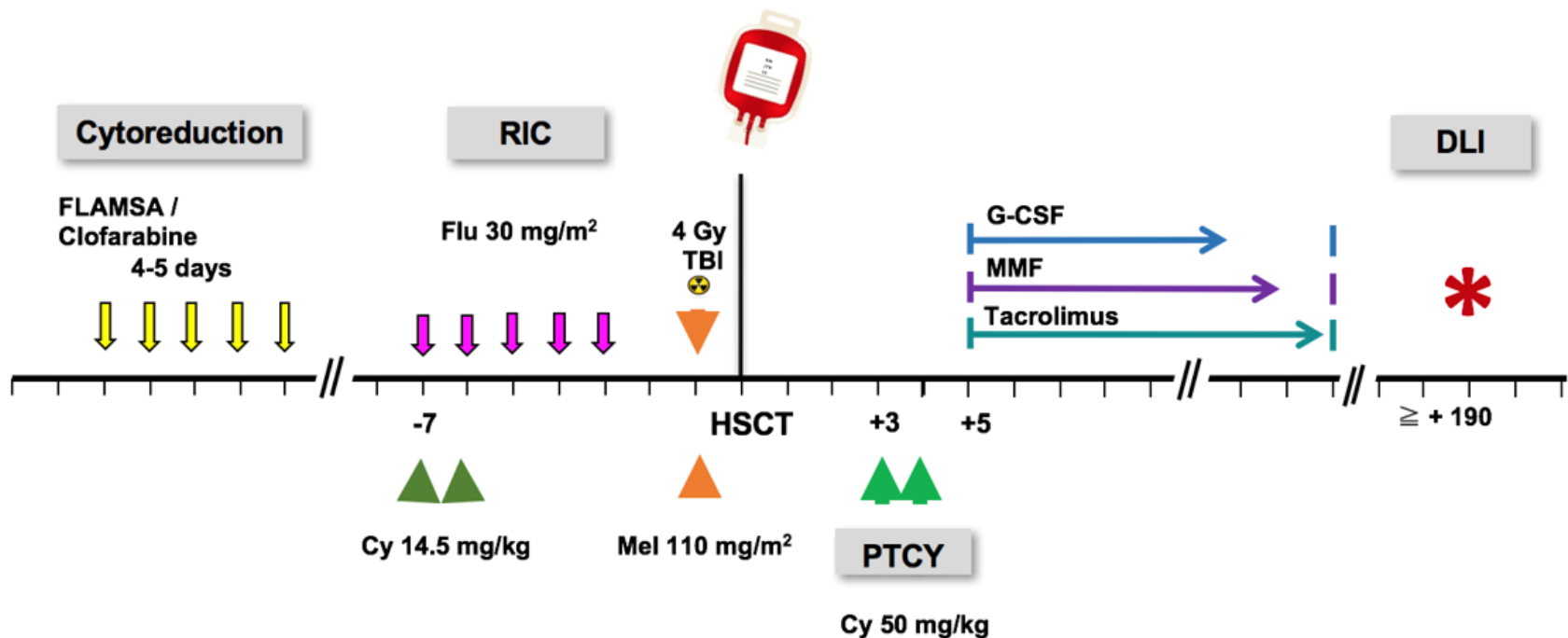
Or-Geva N BrJH 2016

# TRANSPLANTATIONSTOLERANZ DURCH CYCLOPHOSPHAMID



Lutznik Sem Oncol 2012

# Sequential HLA-haploidentical transplantation utilizing post-transplantation cyclophosphamide for GvHD prophylaxis in high-risk and relapsed/refractory AML/MDS



Abbreviations: Flu, fludarabine; Cy, cyclophosphamide; Mel, melphalan; G-CSF, granulocyte-colony stimulating factor; MMF, mycophenolate mofetil; PTCY, post-transplantation cyclophosphamide; TBI, total-body irradiation; *RIC*, reduced intensity conditioning

**Fracaroli Am J Hem 2018**

KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN®

MEDIZINISCHE KLINIK III

DIREKTOR: PROF. DR. DR. M. VON BERGWELT

# Sequential HLA-haploidentical transplantation utilizing post-transplantation cyclophosphamide for GvHD prophylaxis in high-risk and relapsed/refractory AML/MDS

**Table 1:** Patient, donor and transplant characteristics of sequential haplo-HSCT

Characteristics	Patients	%
Total number of patients	33	100
Patient age, years		
Median	58	-
Range	32 – 71	-
Sex		
Male	17	52
Female	16	48
Diagnosis		
AML de novo	26	79
Secondary AML	2	6
Therapy related AML	2	6
MDS	3	9
Disease status at time of sequential conditioning		
Active disease	33	100
Relapsed	18	55
Refractory	7	21
Untreated / Upfront	8	24

**Fracaroli Am J Hem 2018**

KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN®

MEDIZINISCHE KLINIK III

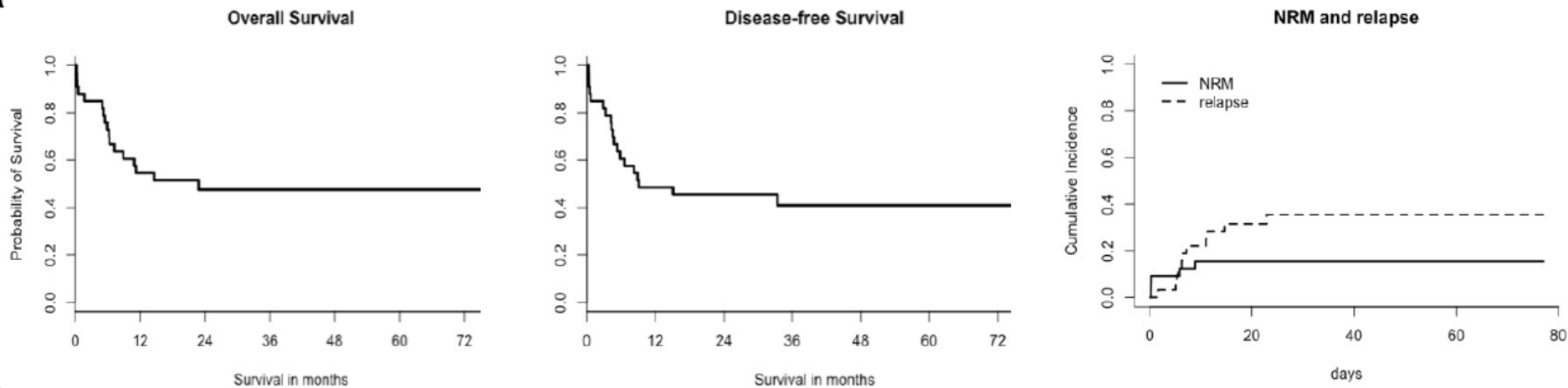
DIREKTOR: PROF. DR. DR. M. VON BERGWELT





# Sequential HLA-haploidentical transplantation utilizing post-transplantation cyclophosphamide for GvHD prophylaxis in high-risk and relapsed/refractory AML/MDS

**A**



**Fraccaroli Am J Hem 2018**

KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN®

MEDIZINISCHE KLINIK III

DIREKTOR: PROF. DR. DR. M. VON BERGWELT

# 1. Vorstellung der Knochenmarktransplantationseinheit am Klinikum Großhadern – Struktur & Historie

Seit 1979 werden am Klinikum hämatopoetische Transplantationen durchgeführt.

Zuerst im Haupthaus mit geringer Bettenanzahl





# 1. Vorstellung der Knochenmarktransplantationseinheit am Klinikum Großhadern – M & L21

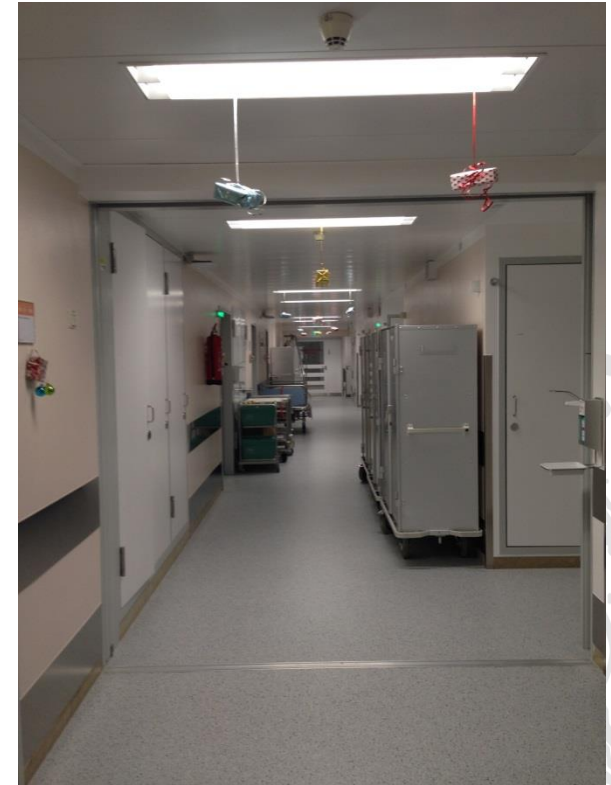
- Stationen mit sogenannter Umkehrisolation
- Die Station darf nur über eine Schleuse betreten werden.
- 24 Bettenkapazität je 12 pro Station
- Einzelzimmer mit integriertem Bad
- In jedem Zimmer besteht die Möglichkeit einer zentralen intensivmedizinischen Überwachung



# 1. Vorstellung der Knochenmarktransplantationseinheit am Klinikum Großhadern – Station L21



# 1. Vorstellung der Knochenmarktransplantationseinheit am Klinikum Großhadern – Station L21





# 1. Vorstellung der Knochenmarktransplantationseinheit am Klinikum Großhadern – Station L21



# 1. Vorstellung der Knochenmarktransplantationseinheit am Klinikum Großhadern – Station L21





# 1. Vorstellung der Knochenmarktransplantationseinheit am Klinikum Großhadern – Station L21



# 1. Vorstellung der Knochenmarktransplantationseinheit am Klinikum Großhadern – Station L21



# 1. Vorstellung der Knochenmarktransplantationseinheit am Klinikum Großhadern – Interdisziplinäres Team

## Bestehend aus:

- Pflegeteam mit einem Stellenplan von 24 Planstellen
- Ärztliches Team
- Physiotherapeuten
- Psychoonkologie
- Seelsorge
- Diätassistenten
- Leukämiehilfe



## 2. Haplo-Knochenmarktransplantation – Pflegerische Aspekte

### Komplikationen in der Konditionierungsphase bei Chemo- und Antikörpertherapie sowie in der Aplasiephase

- Fieber
- Sepsis
- Mukositis
- Hautexantheme
- Lyell-Syndrom



## 2. Haplo-Knochenmarktransplantation – Pflegerische Aspekte

Sepsis ist die häufigste und gefürchtetste Komplikation bei KMT

Durch:

- Immunsuppression
- Eintrittspforte z.B. ZVK, BDK sowie Hautdefekte jeglicher Art

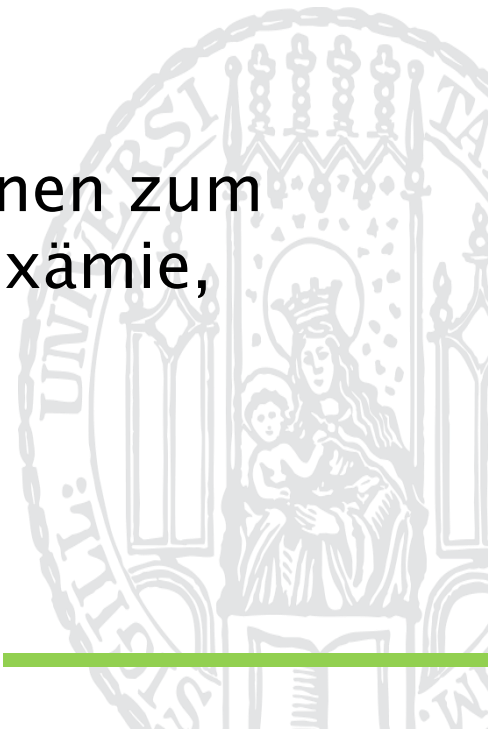


## 2. Haplo-Knochenmarktransplantation – Pflegerische Aspekte

### Symptome:

- Fieber
- Tachypnoe
- Tachykardie
- Hypotonie

Hinweis auf Organfunktionsstörungen, können zum Beispiel sein: Bewusstseinsstörungen, Hypoxämie, verminderte Urinausscheidung uvm.



## 2. Haplo-Knochenmarktransplantation – Pflegerische Aspekte

### Therapie:

- Erregererminimierung- /behandlung
  - > Breitbandantibiotika, nach Erregernachweis spezifisches Antibiotika
- Intensivmedizinische Therapie
  - > Volumengabe, Sauerstoffgabe, Kontrolle Vitalparameter sowie des Blutbildes
- befallene Organe behandeln
  - > evtl. Nierenersatzverfahren, Beatmung etc.



## 2. Haplo-Knochenmarktransplantation – Pflegerische Aspekte

### Graft- versus- Host Disease (GvHD)

#### Defintion:

Ist eine systemische entzündliche Erkrankung, die bei 30–60% der Patienten nach allogener und haploider Blutstammzelltransplantation oder Knochenmarktransplantation auftritt.

Hauptmanifestationsstellen im Körper sind Darm, Haut und Leber.



## 2. Haplo-Knochenmarktransplantation – Pflegerische Aspekte

Grundsätzlich wird unterschieden in:

- klassische akute GvHD bis Tag 100
- „late-onset“ akute GvHD (nach 100 Tagen)
- persistierende und rekurrende akute GvHD
- ebenso als Spätfolge die **chronische GvHD**

Ursache:

Die akute GVHD entsteht, wenn T-Zellen des Spenders Gewebe des Empfängers als fremd erkennen und schädigen.



## 2. Haplo-Knochenmarktransplantation – Pflegerische Aspekte

### Darm-GvHD:

Typische klinische Zeichen der Darm-GvHD sind

- massive Diarrhoen
- in Verbindung mit schmerzhaften abdominellen Krämpfen

Der Darm ist nicht mehr in der Lage dazu Nahrung aufzuschlüsseln und zu verdauen, häufig ist mit einem Gewichtsverlust zu rechnen.

Die Patienten sind durch den Flüssigkeitsverlust sowie Keimwanderung durch die Darmmembranen mit nachfolgender Sepsis akut gefährdet.



## 2. Haplo-Knochenmarktransplantation – Pflegerische Aspekte

Aussehen des Stuhlgangs bei Darm-GvHD:

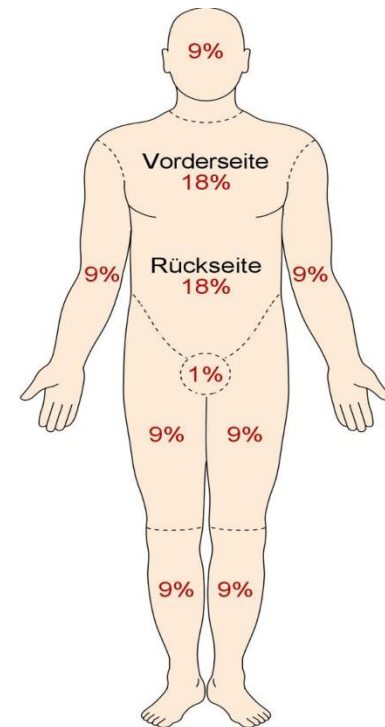


## 2. Haplo-Knochenmarktransplantation – Pflegerische Aspekte

### Haut-GvHD:

Zeigt sich meist durch ein rotes, erhabenes Exanthem „Streuselkuchenoptik“, das häufig durch Juckreiz begleitet wird.

Als Erstes manifestiert es sich an Stellen, die kontinuierlich Licht ausgesetzt sind: wie Dekolleté, Nacken, Unterarme und Gesicht.

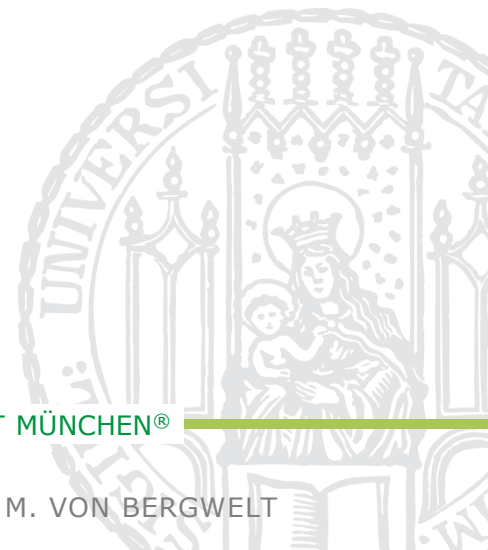


## 2. Haplo-Knochenmarktransplantation – Pflegerische Aspekte

Aussehen Haut-GvHD:

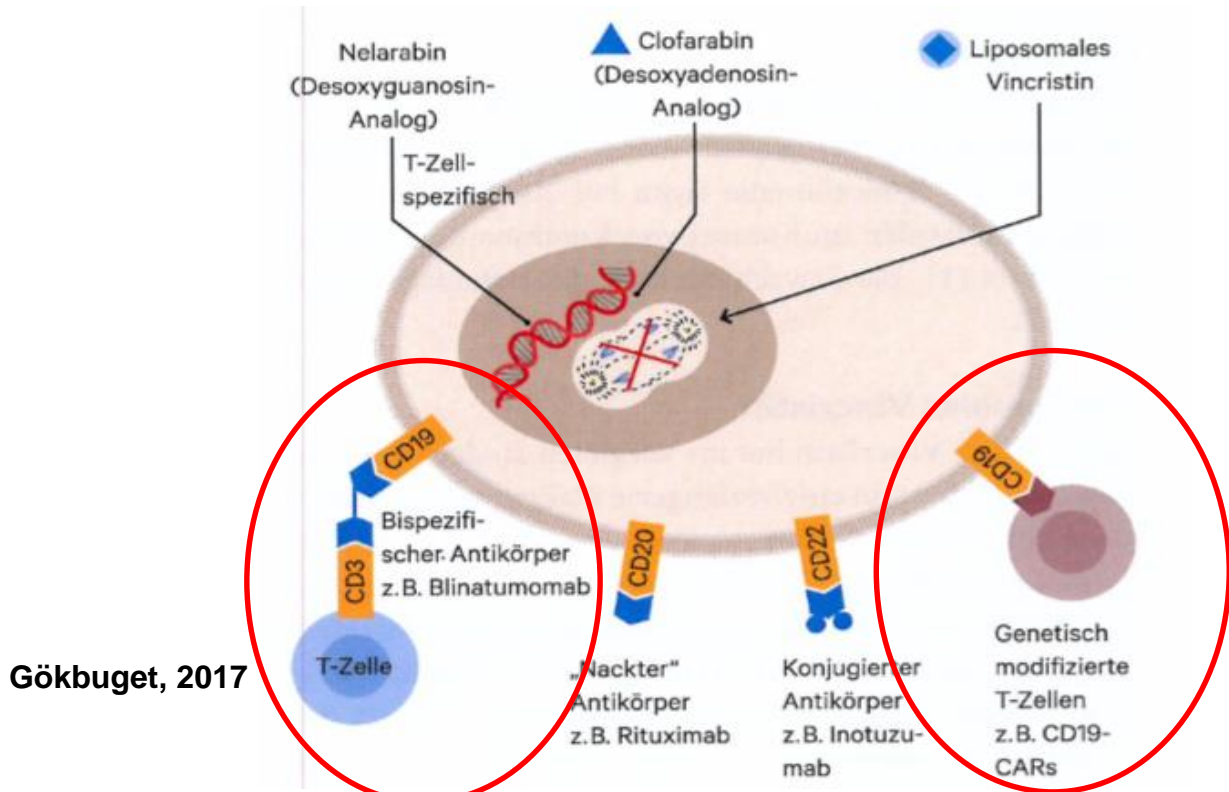


# BISPEZIFISCHE ANTIKÖRPER





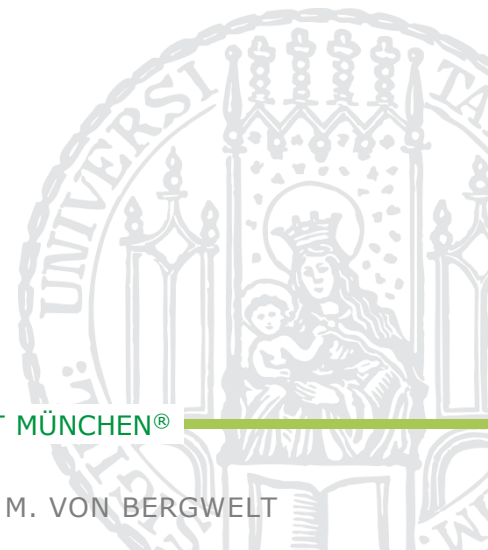
# ALL WIRKUNGSMECHANISMEN NEUER SUBSTANZEN



Zulassung (D)	Blinatumumab	Rituximab	Inotuzumab	CD19 CAR-T
Primärtherapie				
Rezidiv/Refraktär	+		+	(+ FDA)

## 2. BISPEZIFISCHE ANTIKÖRPER – PFEGERISCHE ASPEKTE

- Fieber
- neurologische Überwachung
  - Pupillenkontrolle
  - Schriftkontrolle
- Hypotonie

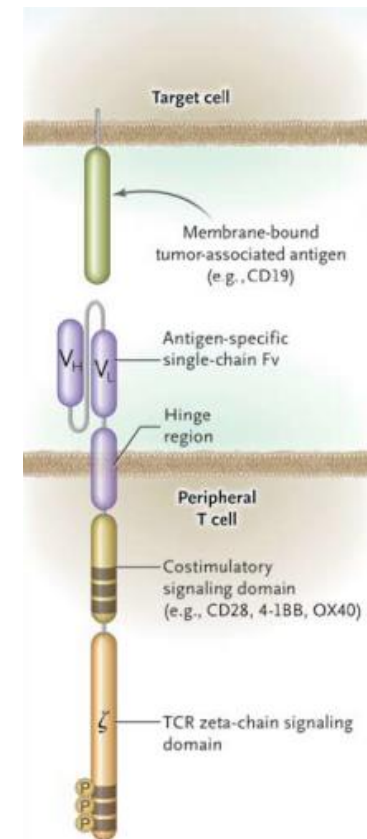
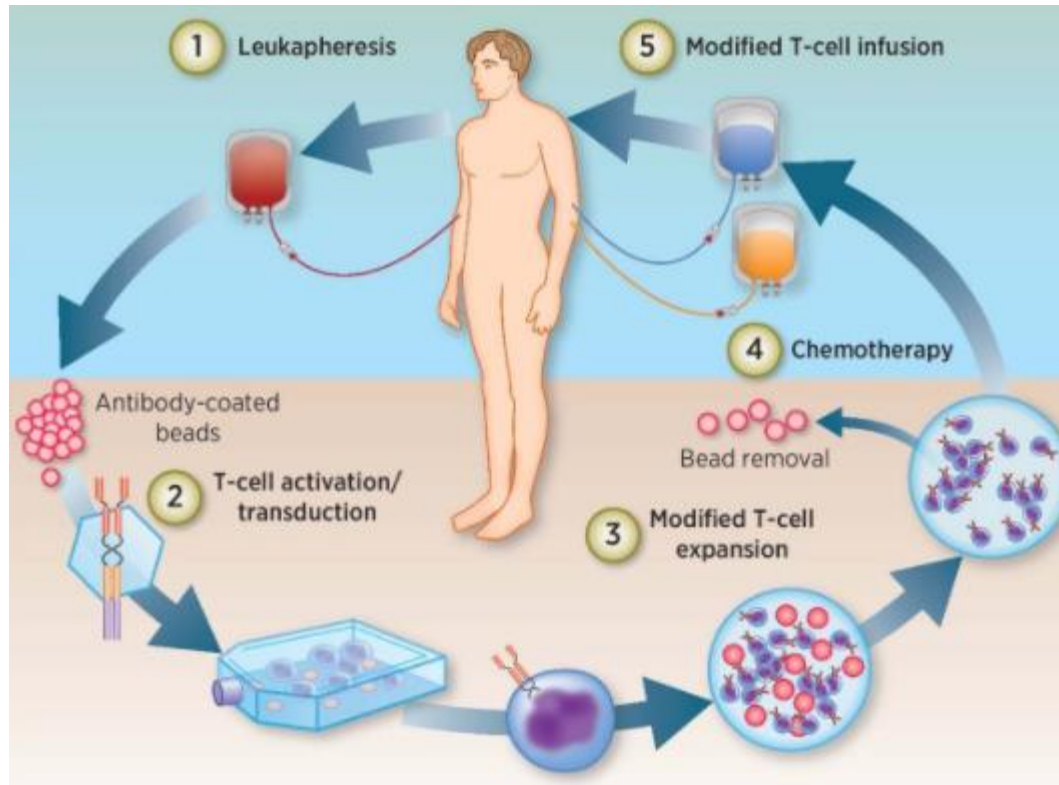




# CAR-T ZELLEN



# CHIMERIC ANTIGEN RECEPTOR T-CELLS CAR-T ZELLEN



ORIGINAL ARTICLE

## Chimeric Antigen Receptor T Cells for Sustained Remissions in Leukemia

Shannon L. Maude, M.D., Ph.D., Noelle Frey, M.D., Pamela A. Shaw, Ph.D.,  
Richard Aplenc, M.D., Ph.D., David M. Barrett, M.D., Ph.D.,  
Nancy J. Bunin, M.D., Anne Chew, Ph.D., Vanessa E. Gonzalez, M.B.A.,  
Zhaohui Zheng, M.S., Simon F. Lacey, Ph.D., Yolanda D. Mahnke, Ph.D.,  
Jan J. Melenhorst, Ph.D., Susan R. Rheingold, M.D., Angela Shen, M.D.,  
David T. Teachey, M.D., Bruce L. Levine, Ph.D., Carl H. June, M.D.,  
David L. Porter, M.D., and Stephan A. Grupp, M.D., Ph.D.

NCT01626495 and NCT01029366

### N=30 Kinder/Erwachsene

- CR: 90%
- Ereignisfreies Überleben: 67% (6 Monate)

NEJM 371; 16, 2014

## GLOBAL REGISTRATION TRIAL OF EFFICACY AND SAFETY OF CTL019 IN PEDIATRIC AND YOUNG ADULT PATIENTS WITH RELAPSED/REFRACTORY (R/R) ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA (ALL): UPDATE TO THE INTERIM ANALYSIS

Jochen Buechner

ELIANA; NCT02435849

N=68 pts infused with CTL019

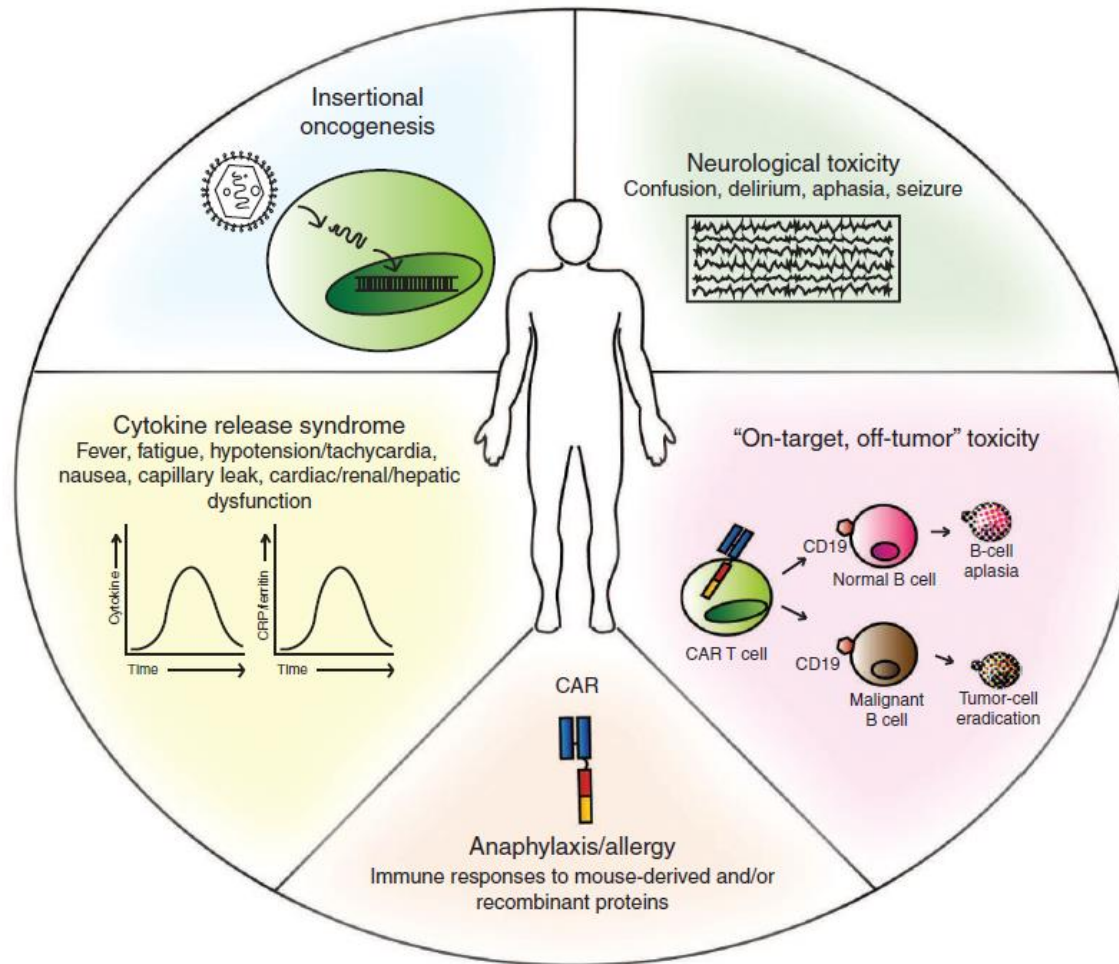
50 of whom were followed for ≥6 mo.

### Internationale Phase-II-Zulassungsstudie ELIANA

- CR-/CRi-Rate (N=63): 83% (alle MRD-)
- Rezidivfreies Überleben: 75% (6 Monate)
- Gesamtüberleben: 79% (12 Monate)
- **CRS in 78% of pts (21% grade 3; 27% grade 4)**
- no CRS-associated deaths occurred.
- 38% of pts received tocilizumab for treatment of CRS with or without other anti-cytokine therapy.

EHA abstract S476, 2017

# CAR-T TOXIZITÄT



Bonifant CL Oncolytics, 2016

# CAR-T TOXIZITÄT

48%

Table 2 | Grading of cytokine-release syndrome (CRS)

Symptom or sign of CRS	CRS grade 1*	CRS grade 2 <sup>‡</sup>	CRS grade 3 <sup>‡</sup>	CRS grade 4 <sup>‡</sup>
<i>Vital signs</i>				
Temperature $\geq 38^\circ\text{C}$ (fever)	Yes	Any	Any	Any
Systolic blood pressure $< 90$ mmHg (hypotension)	No	Responds to IV fluids or low-dose vasopressors	Needs high-dose or multiple vasopressors <sup>§</sup>	Life-threatening
Needing oxygen for $\text{SaO}_2 > 90\%$ (hypoxia)	No	$\text{FiO}_2 < 40\%$	$\text{FiO}_2 \geq 40\%$	Needing ventilator support

Neelapu SS Nat Rev Clin Oncol. 2018 Jan;15(1):47-62

Elevated: IFN $\gamma$ , IL6, sgp130, and sIL6R

IFN $\gamma$ , IL13, and MIP1 $\alpha$ , had sensitivity 100%; specificity 96%

Teachey, D.T., Cancer Discov 6, 664–679, 2016.

# THERAPIE CRS

Table 3 | Recommendations for the management of cytokine-release syndrome (CRS)

CRS grade	Symptom or sign	Management
Grade 1	Fever or organ toxicity	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acetaminophen and hypothermia blanket for the treatment of fever</li> <li>• Ibuprofen can be used as second treatment option for fever, if not contraindicated</li> <li>• Assess for infection using blood and urine cultures, and chest radiography</li> <li>• Empiric broad-spectrum antibiotics and filgrastim if neutropenic</li> <li>• Maintenance intravenous (IV) fluids for hydration</li> <li>• Symptomatic management of constitutional symptoms and organ toxicities</li> <li>• Consider tocilizumab 8 mg/kg* IV or siltuximab 11 mg/kg IV for persistent (lasting &gt;3 days) and refractory fever</li> </ul>
Grade 2	Hypotension	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IV fluid bolus of 500–1,000 ml of normal saline</li> <li>• Can give a second IV fluid bolus if systolic blood pressure (SBP) remains &lt;90 mmHg</li> <li>• Tocilizumab 8 mg/kg* IV or siltuximab 11 mg/kg IV for the treatment of hypotension that is refractory to fluid boluses; tocilizumab can be repeated after 6 h if needed</li> <li>• If hypotension persists after two fluid boluses and anti-IL-6 therapy, start vasopressors, consider transfer to intensive-care unit (ICU), obtain echocardiogram, and initiate other methods of haemodynamic monitoring</li> <li>• In patients at high-risk<sup>‡</sup> or if hypotension persists after 1–2 doses of anti-IL-6 therapy, dexamethasone can be used at 10 mg IV every 6 h</li> <li>• Manage fever and constitutional symptoms as in grade 1</li> </ul>
	Hypoxia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Supplemental oxygen</li> <li>• Tocilizumab or siltuximab ± corticosteroids and supportive care, as recommended for the management of hypotension</li> </ul>
	Organ toxicity	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Symptomatic management of organ toxicities, as per standard guidelines</li> <li>• Tocilizumab or siltuximab ± corticosteroids and supportive care, as indicated for hypotension</li> </ul>

Neelapu SS Nat Rev Clin Oncol. 2018 Jan;15(1):47-62



# ZULASSUNGSSTATUS



BLA 125646

Tisagenlecleucel

## 1. PROPOSED INDICATION

The proposed indication for tisagenlecleucel is for the treatment of pediatric and young adult patients 3 to 25 years of age with relapsed/refractory (r/r) B-cell acute lymphoblastic leukemia (ALL).

FDA , 2017



Our Company    Our Focus

**Novartis receives first ever FDA approval for a CAR-T cell therapy, Kymriah(TM) (CTL019), for children and young adults with B-cell ALL that is refractory or has relapsed at least twice**

Novartis, 30.08.2017

VIELEN DANK FÜR IHRE AUFMERKSAMKEIT!



KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN®

MEDIZINISCHE KLINIK III

DIREKTOR: PROF. DR. DR. M. VON BERGWELT



# MEDIZINISCHE KLINIK III (2018)



KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN®

MEDIZINISCHE KLINIK III

DIREKTOR: PROF. DR. DR. M. VON BERGWELT