

Allogene stamceltransplantatie met navelstrengbloed bij volwassenen: een overzicht

Umbilical cord blood transplantation in adults: an overview

drs. E. Dovern¹, dr. A.E.C. Broers², prof. dr. J.J. Cornelissen²

SAMENVATTING

Allogene stamceltransplantatie met navelstrengbloed is de afgelopen drie decennia uitgegroeid tot een belangrijke alternatieve stamcelbron voor volwassen patiënten met ernstige hematologische aandoeningen die een allogene stamceltransplantatie nodig hebben, maar voor wie geen geschikte levende donor kan worden geïdentificeerd. Bij kinderen wordt allogeen navelstrengbloed breder toegepast, bijvoorbeeld bij benigne aandoeningen zoals stofwisselingsziekten. Daar wordt hier verder niet op ingegaan. Dit artikel geeft een overzicht van de voor- en nadelen van het gebruik van navelstrengbloed voor allogene stamceltransplantaties bij volwassenen en factoren die van invloed zijn op de uitkomsten hiervan. Daarnaast wordt ingegaan op de ontwikkeling van dubbele navelstrengbloedtransplantaties, het verschijnsel 'graft predominance' en recente klinische studies met ex vivo geëxpandeerde navelstrengbloedproducten. Als laatste worden de klinische resultaten van navelstrengbloedtransplantaties in relatie tot andere allogene stamcelbronnen beschreven.

(NED TIJDSCHR HEMATOL 2019;16:64-72)

SUMMARY

Over the past three decades, allogeneic stem cell transplantation with umbilical cord blood has become an important alternative stem cell source for adult patients with serious hematological diseases that are in need of an allogeneic transplant but for whom no suitable living donor can be identified. In children, umbilical cord blood is also being used for the treatment of benign diseases, for example metabolic disorders. However, this review addresses the advantages and disadvantages of umbilical cord blood transplantations and factors that influence the outcome after umbilical cord blood transplantation in adults. Furthermore, the development of double umbilical cord blood transplantation, the phenomenon of 'graft predominance' and recent clinical studies with ex-vivo expanded umbilical cord blood units are described. Finally, the results of clinical studies on umbilical cord blood transplantation are reviewed and compared to the results of allogeneic stem cell transplantation with living related and unrelated donors.

INLEIDING

De eerste allogene stamceltransplantatie met navelstrengbloed ('umbilical cord blood transplantation'; UCBT) werd uitgevoerd in 1988 bij een 5-jarige jongen met fanconi-

anemie. Hierbij werd het navelstrengbloed van zijn HLA-identieke zus gebruikt.¹ In de hierop volgende drie decennia heeft navelstrengbloed zich ontwikkeld tot een belangrijke alternatieve stamcelbron voor volwassen patiënten voor wie

¹aios hematologie, ²internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Erasmus Medisch Centrum.

Correspondentie graag richten aan mw. drs. E. Dovern, aios hematologie, afdeling Hematologie, Erasmus MC, NA-823, Postbus 2040, 3000 CA Rotterdam, tel.: 010 703 31 23, e-mailadres: e.dovern@erasmusmc.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: allogene stamceltransplantatie, 'graft predominance', navelstrengbloedexpansie, navelstrengbloedtransplantatie

Keywords: allogeneic stem cell transplantation, cord blood expansion, graft predominance, umbilical cord blood transplantation

ONTVANGEN 24 AUGUSTUS 2018, GEACCEPTEERD 16 NOVEMBER 2018.

geen HLA-gematchte levende donor beschikbaar is. In de huidige navelstrengbloedbanken liggen ruim 650.000 navelstrengbloedproducten opgeslagen, die beschikbaar zijn voor direct gebruik. Tot 2016 zijn wereldwijd al ongeveer 35.000 allogene transplantaties met navelstrengbloed uitgevoerd bij volwassenen en kinderen.² In Nederland worden bij volwassenen per jaar ongeveer 30-40 navelstrengbloedtransplantaties verricht.

VOOR- EN NADELEN VAN UCBT

Navelstrengbloed als stamcelbron voor een allogene stamceltransplantatie biedt een aantal voordelen. Allereerst is de kans op het vinden van een voldoende gematchte navelstrengbloedeenheid ongeveer 95% voor alle patiënten. Dit is vooral relevant voor patiënten met een niet-Kaukasische etniciteit, voor wie de kans op een goed gematchte, onverwante levende donor aanzienlijk lager is.^{3,4} De kans op het vinden van een voldoende passende navelstrengbloedeenheid is groter, aangezien de overeenkomst in HLA minder strikt is ten opzichte van een allogene stamceltransplantatie met een levende donor (4/6, 5/6 of 6/6 match voor HLA-A, -B en DRB1). Daarnaast is het ingevroren transplantaat snel beschikbaar en is er een laag risico op overdracht van virale infecties, zoals het cytomegalovirus en het Epstein-Barrvirus. In het product zitten naïeve T-cellen, wat de kans op ernstige omgekeerde afstoting ('graft versus host disease'; GvHD) kleiner maakt. Desondanks is er wel een aangetoond antileukemisch effect ('graft versus leukemia'; GvL) en is er een vergelijkbaar recidiefrisico ten opzichte van transplantaties met andere stamcelbronnen.^{5,6} Ten slotte zijn er geen risico's verbonden aan het doneren van navelstrengbloed voor moeder of kind.

Uiteraard zijn er ook nadelen bij gebruik van navelstrengbloed als alternatieve stamcelbron. De hoeveelheid stamcellen per product is beperkt, waardoor niet voor elke volwassene een voldoende groot transplantaat beschikbaar is. Een laag aantal cellen is geassocieerd met een traag herstel van de perifere bloedwaarden en een verhoogde kans op transplantaatfalen. Door gebruik te maken van twee producten ('double umbilical cord blood transplantation'; dUCBT), kan dit probleem worden overkomen. Ook komt er meer ervaring met ex-vivo-avelstrengbloedexpansie (zie verderop in de tekst) om het aantal kernhoudende cellen per product ('total nucleated cell count'; TNC) te verhogen. Een UCBT betreft altijd een eenmalige transplantatie en er is geen donorlymfocyteninfusie beschikbaar in de post-transplantatieperiode. De tijd tot neutrofielen- en trombocytenherstel is significant langer bij gebruik van navelstrengbloed in vergelijking met allogene stamceltransplantatie met een levende donor en er is sprake van een tragere immunorestitutie

met als gevolg meer infecties.⁷⁻⁹ Individueel maatwerk ('therapeutisch drug monitoring') voor het doseren van serotherapie (ATG) brengt hierin mogelijk verandering. De kosten voor een navelstrengbloedproduct bedragen tussen 23.000-35.000 USD per eenheid.¹⁰

DEFINITIES VAN HERSTEL VAN HEMATOPOËSE EN HET AANSLAAN VAN EEN TRANSPLANTAAT

In de literatuur worden de termen 'recovery', 'engraftment' en 'graftfalen' soms op een onduidelijke manier door elkaar heen gebruikt. Met betrekking tot de term 'recovery' dient onderscheid te worden gemaakt tussen neutrofielenherstel (gedefinieerd als twee achtereenvolgende dagen neutrofielen $\geq 0,5 \times 10^9/l$), trombocytenherstel (gedefinieerd als twee achtereenvolgende dagen met trombocyten $\geq 20 \times 10^9/l$ zonder noodzaak tot trombocytentransfusie) en lymfocytenherstel (B-cellen, NK-cellen, T-cellen in relatie tot normaalwaarden van de gezonde populatie). 'Engraftment', het aanslaan van het transplantaat, is gedefinieerd als neutrofielenherstel met bij beenmergonderzoek donorhematopoëse $>10\%$. Van primair graft- of transplantaatfalen wordt gesproken in het geval van persisterende cytopenie (neutrofielen $<0,5 \times 10^9/l$, afhankelijkheid van erythrocyten- en trombocytentransfusies) en beenmerghypoplasië op dag 60 na transplantatie met minder dan 10% donorhematopoëse bij beenmergonderzoek. Secundair transplantaatfalen is het verliezen van donorhematopoëse na initiële 'engraftment'.

EERSTE ERVARINGEN MET UCBT BIJ VOLWASSENEN

Vanwege de beperkte TNC per navelstrengbloedeenheid en de angst voor transplantaatfalen bleef UCBT gedurende enkele jaren een behandeling die voorbehouden was aan kinderen en adolescenten. Nadat echter in 1996 de eerste UCBT bij een volwassen patiënt had plaatsgevonden, publiceerden Laughlin et al. in 2001 over 68 volwassenen die een UCBT ondergingen na myeloablatieve conditionering met één navelstrengbloedproduct ('single umbilical cord blood transplantation'; sUCBT) met een mediane TNC-dosis van $2,1 \times 10^7/kg$.^{11,12} De mediane tijd tot neutrofielenherstel was 27 dagen (13-59 dagen) en een TNC-dosis van $<1,87 \times 10^7/kg$ was geassocieerd met een langere tijd tot neutrofielenherstel. Primair transplantaatfalen trad op bij 5 van de 60 patiënten (10%) die na dag 28 nog in leven waren. De incidentie van ernstige (graad 3 en 4) acute GvHD (aGvHD) was opvallend laag met 20%.

Dit onderzoek maakte duidelijk dat navelstrengbloed ook voor de volwassen populatie een waardevolle alternatieve stamcelbron kon zijn, mits er een voldoende hoge TNC-dosis beschikbaar was; deze was immers evident gerelateerd

aan een langzamer herstel van neutrofielen en een hogere aan de behandeling gerelateerde mortaliteit ('treatment related mortality'; TRM), zoals vervolgens ook werd bevestigd door anderen.^{13,14} In tegenstelling tot de studie van Laughlin et al. werd in hierop volgende retrospectieve studies ook een relatie gevonden tussen de mate van HLA-match en transplantatie-gerelateerde gebeurtenissen.^{15,16}

DE VERDERE ONTWIKKELING VAN UCBT: FACTOREN DIE DE UITKOMST BEÏNVLOEDEN

INVLOED VAN HLA-MATCH EN TNC

Barker et al. trachtten door middel van een retrospectieve analyse van 1.061 kinderen en volwassenen met leukemie of myelodysplasie die een sUCBT ondergingen, een antwoord te geven op de volgende vragen: welke criteria zijn belangrijk bij de selectie van de navelstrengbloedenheid om de uitkomsten van UCBT te verbeteren? Is de HLA-match of de TNC-dosis de belangrijkste parameter?¹⁷ De auteurs onderzochten de gecombineerde invloed van TNC-dosis en HLA-match op 'engraftment', aGvHD, TRM, recidiefkans en overleving. De beste uitkomsten werden behaald met de transplantatie van 6/6 HLA-gematchte ('0-mismatch'; 0-MM) producten, ongeacht de TNC-dosis. Hierbij moet worden aangemerkt dat de gemiddelde TNC in deze groep $4,4 \times 10^7/\text{kg}$ bedroeg en slechts vijf producten (8,9%) een TNC-dosis van $<1,5 \times 10^7/\text{kg}$ hadden. Het best mogelijke alternatief was een 1-mismatch (1-MM)-product met een TNC-dosis van minimaal $2,5 \times 10^7/\text{kg}$ of een 2-mismatch (2-MM)-product met een TNC-dosis van minimaal $5 \times 10^7/\text{kg}$. Meer HLA-mismatches waren geassocieerd met een hogere incidentie van ernstige aGvHD en een hogere TRM, maar niet met een lagere recidiefkans. Dit laatste suggereert dat het GvL-effect onafhankelijk is van het aantal HLA-A-, -B- en -DRB1-mismatches. Op basis van deze studie werd duidelijk dat bij de selectie van het navelstrengbloedproduct een goede HLA-match even belangrijk is als de TNC-dosis; wel met de kanttekening dat een betere HLA-match niet kan compenseren voor een lage TNC-dosis.

Om het probleem van de lage TNC te overkomen zijn vervolgens meerdere studies uitgevoerd die intra-ossale infusie van navelstrengbloed onderzochten. Dit met de gedachte de tijd tot neutrofielenherstel te kunnen verkorten door de cellen direct op de juiste plaats te brengen. Geen van deze studies heeft echter een voordeel van intra-ossale toediening kunnen aantonen.¹⁸ Ook in een studie van Frassoni et al. werd intra-ossale toediening van navelstrengbloedproducten bij 32 AML-patiënten onderzocht.¹⁹ De tijd tot neutrofielenherstel was niet korter (mediaan 23 dagen), maar er was wel een lage incidentie van transplantaatfalen.

Een andere aanpak is het combineren van een UCBT met CD34⁺-cellen (dus T-cel-gedepteerd product) van een levende haplo-identieke donor (haplo-cord-SCT). In een serie met 132 patiënten die werden voorbehandeld met myeloablatieve conditionering werd een neutrofielenherstel gevonden van mediaan 11,5 dagen.²⁰ Ook Besien et al. vonden een significant sneller herstel van de perifere bloedwaarden na haplo-cord-SCT, vergeleken met dUCBT.²¹ Overigens werd het haplo-identieke transplantaat snel afgestoten door het niet-T-cel-gedepteerde navelstrengbloedtransplantaat.

Verder wordt in veel centra standaard G-CSF toegepast na allogene transplantatie van navelstrengbloed om de tijd tot 'engraftment' te versnellen.

GEREDUCEERDE CONDITIONERING

Gereduceerde of minder intensieve conditionering werd al langer toegepast bij kwetsbare patiënten die een allogene stamceltransplantatie ondergingen met stamcellen van een levende donor. Bij gereduceerde conditionering moet de patiënt uitsluitend profiteren van het immunologisch graft-versus-ziekte-effect en heeft de conditionering zelf geen of weinig aandeel in het bestrijden van de ziekte. De TRM bij ouderen en bij patiënten met comorbiditeit is lager door minder toxiciteit als gereduceerde conditionering wordt gegeven. Vanwege de lagere TNC bij navelstrengbloedtransplantaties ten opzichte van transplantaties met stamcellen van levende donoren was men echter bang voor hoge percentages transplantaatfalen als gereduceerde conditionering zou worden toegepast.

Barker et al. onderzochten de mogelijkheid om een UCBT uit te voeren met een gereduceerde conditionering in plaats van myeloablatieve conditionering.²² In deze pilotstudie werden 22 patiënten behandeld met cyclofosfamide 50 mg/kg, fludarabine 200 mg/m² en 2 Gy totale lichaamsbestraling ('total body irradiation'; TBI). GvHD-profylaxe bestond uit ciclosporine en mycofenolaatmofetil. De cumulatieve incidentie van donor-'engraftment' was 94% (95%-betrouwbaarheidsinterval (BI) 84-100%), waaruit bleek dat ook na gereduceerde conditionering de alloreactieve T-cellen uit het navelstrengbloed in staat zijn om donor-'engraftment' te bewerkstelligen. In een grotere vervolgstudie onderzochten Brunstein et al. hetzelfde gereduceerde conditioneringsregime bij 110 patiënten.²³ Vijfendertig procent van de patiënten kreeg naast ciclosporine en mycofenolaatmofetil ook nog anti-thymocytenglobuline (ATG) toegediend. De mediane TNC was $3,7 \times 10^7/\text{kg}$ (85% kregen een dUCBT) en neutrofielenherstel was 92% na mediaan 12 dagen bij gebruik van 'granulocyte colony stimulating factor' (G-CSF). Primair en secundair transplantaatfalen trad op bij respectievelijk 7 en 8 patiënten. De cumulatieve incidentie van aanhoudend donor-'engraft-

ment' was 85%. Het percentage ernstige aGvHD en chronische GvHD (cGvHD) was respectievelijk 22% en 23%. De TRM was 26% na drie jaar. 'Overall survival' (OS) en 'event-free survival' (EFS) na drie jaar waren respectievelijk 45% en 38%. Na een jaar was bij alle levende patiënten sprake van volledig enkeldonorchimerisme. Concluderend was er in deze studie met gereduceerde conditionering sprake van een snel neutrofielenherstel, een lage TRM en een overleving die vergelijkbaar was met andere stamcelbronnen.

Baron et al. verrichtten een retrospectieve studie waarin zij de resultaten vergeleken van UCBT na gereduceerde of myeloablatieve conditionering bij 894 AML-patiënten.²⁴ Vergeleken met myeloablatieve conditionering hadden ontvangers van een gereduceerde conditionering een vergelijkbare incidentie van neutrofielenherstel en GvHD, maar een hogere incidentie van recidieven en een lagere TRM, wat resulteerde in een vergelijkbare leukemievrije overleving en OS.

Voor patiënten die op basis van leeftijd en/of comorbiditeit niet in aanmerking komen voor myeloablatieve conditionering is een UCBT met gereduceerde conditionering thans een valide mogelijkheid gebleken en 'standard of care' geworden.

ALLOGENE STAMCELTRANSPLANTATIE MET TWEE NAVELSTRENGBLOEDPRODUCTEN

Allogene transplantatie met twee navelstrengbloedeenheden werd ontwikkeld om meer volwassenen een voldoende groot transplantaat te kunnen aanbieden. Barker et al. beschreven 21 patiënten die een dUCBT kregen na myeloablatieve conditionering.²⁵ Neutrofielenherstel trad op bij alle evalueerbare patiënten na mediaan 23 dagen zonder G-CSF. Dit was significant korter in vergelijking met historische controles van dezelfde onderzoeksgroep. Op dag 100 na transplantatie was bij alle patiënten sprake van enkeldonorchimerisme. Ook Ballen et al. en Brunstein et al. vonden redelijke 'engraftment'-percentages van 85% na dUCBT.^{23,26}

Vervolgens zijn verschillende pogingen gedaan om te onderzoeken of dUCBT beter is in vergelijking tot sUCBT. Scardavou et al. vergeleken retrospectief de uitkomsten van sUCBT (n=106) met dUCBT (n=303) bij volwassenen.²⁷ De mediane TNC-dosis was $3,5 \times 10^7/\text{kg}$, maar ten minste $2,5 \times 10^7/\text{kg}$ in de sUCBT-groep en $4,5 \times 10^7/\text{kg}$ in de dUCBT-groep. Er was geen significant verschil in neutrofielenherstel, TRM, recidiefkans en OS. In de periode 2002-2004 werd iets meer aGvHD gevonden in de dUCBT-groep, mogelijk omdat er toen minder ATG werd gebruikt. Een andere studie bij volwassen patiënten was een niet-gerandomiseerd, prospectief onderzoek (n=50) waarbij sUCBT werd vergeleken met dUCBT.²⁸ Indien voor de patiënt een product met een TNC van $>2,5 \times 10^7/\text{kg}$ beschikbaar was, werd een sUCBT uitgevoerd en anders een dUCBT. De conditio-

nering bevatte fludarabine, cyclofosfamide, 2 Gy TBI en ATG. Er was tussen beide groepen geen significant verschil in neutrofielenherstel, 'engraftment', driejaars-EFS, -OS of incidentie van GvHD. Wel was er een significant lagere recidiefkans bij de patiënten die een dUCBT hadden gekregen (30,4% versus 59,3%), hetgeen een sterker GvL-effect suggereert bij dUCBT. Een observatie die ook werd beschreven door Verneris et al.²⁹ Recentelijk werd een grote retrospectieve studie gepubliceerd van Baron et al. met gegevens van 435 AML- en ALL-patiënten.³⁰ In de multivariate analyse werd geen verschil in overleving, recidiefkans, GvHD of TRM gevonden tussen dUCBT en sUCBT. De enige prospectieve en gerandomiseerde studie is gepubliceerd door Wagner et al.³¹ Dit betrof echter een studie met kinderen en adolescenten. In deze populatie (n=224) was er geen significant verschil in ziektevrije overleving, neutrofielenherstel, TRM, recidiefkans of infecties. sUCBT was geassocieerd met een lagere incidentie van ernstige acute en chronische GvHD en een beter trombocytenherstel. Volgens de auteurs was de hogere incidentie van GvHD in de dUCBT mogelijk verantwoordelijk voor het vertraagde trombocytenherstel.

Samenvattend is een transplantatie met twee navelstrengbloedeenheden veilig, uitvoerbaar en biedt het de mogelijkheid om een allogene stamceltransplantatie bij een volwassen patiënt uit te voeren als er geen groot genoeg product beschikbaar is. Een dUCBT zorgt mogelijk voor minder rejectie (transplantaatfalen), maar verkort de tijd tot 'engraftment' niet. Verder is er geen aangetoonde overlevingswinst bij dUCBT ten opzichte van een sUCBT met een TNC $>2,5 \times 10^7/\text{kg}$.

ENKELDONORCHIMERISME NA DUCBT: 'GRAFT PREDOMINANCE'

Bij nagenoeg alle uitgevoerde transplantaties met een dubbel navelstrengbloedproduct overleeft slechts een van beide navelstrengbloedeenheden en wordt de andere eenheid afgestoten ('non-engrafting unit'). Een verschijnsel dat 'graft predominance' wordt genoemd. In een aantal studies is getracht het mechanisme achter dit fenomeen op te helderen.

Ramirez et al. voerden een retrospectieve analyse uit van 262 patiënten die een dUCBT ondergingen.³² Op dag 100 na transplantatie was er bij 97% van de patiënten sprake van volledig enkeldonorchimerisme. De auteurs keken vervolgens in een multivariate analyse naar factoren die van invloed konden zijn op 'graft predominance', zoals TNC-dosis, CD34⁺-T-cel- en CD3⁺-T-celdosis, HLA-match, geslacht, AB0-match, volgorde van infusie en celviabiliteit. De enige onafhankelijke, voorspellende factor in deze studie bleek de CD3⁺-T-celdosis en bij gereduceerde conditionering tevens de HLA-match. Ook in een andere studie met 60 patiënten was een hogere CD3⁺CD8⁺-T-celdosis significant geassocieerd met 'graft pre-

dominance'.³³ Gutman et al. vonden in een studie met 14 patiënten dat alloreactieve CD8⁺-T-cellen afkomstig van de dominante eenheid geassocieerd waren met overleving van de dominante eenheid.³⁴ Zij slaagden erin bij 9 van de 10 patiënten een CD8⁺-T-celrespons (productie van IFN- γ) tegen de 'non-engrafting unit' aan te tonen. Bij drie patiënten met 'mixed' chimerisme was deze respons afwezig. De Nederlandse HOVON 106-studie heeft laten zien dat alloreactieve CD4⁺-T-cellen een belangrijke rol spelen.³⁵ Dit betrof een niet-gerandomiseerde, prospectieve fase 2-studie met 53 patiënten, die 'engraftment' en 'recovery' na dUCBT onderzocht. Patiënten kregen een gereduceerde conditionering met cyclofosfamide, fludarabine en 2 x 2 Gy TBI. De mediane TNC van de individuele eenheden was 2,7 x 10⁷/kg en de mediane dosis TNC per patiënt was 5,4 x 10⁷/kg. De meeste patiënten (36%) kregen een 4/6 + 4/6 HLA-match. Primair transplantaatfalen trad op bij een van de 53 patiënten. Dominantie van de uiteindelijk overlevende eenheid trad al op dag 11 na de transplantatie op. Verder werd een snelle reductie van chimerisme van de afgestoten navelstrengbloedeenheden naar <5% op dag 18 na transplantatie gezien. TNC-dosis, het aantal CD34⁺, T- of NK-cellen of de HLA-match hadden geen voorspellende waarde voor 'graft predominance'. Vroeg volledig donor-CD4⁺-T-celchimerisme van de dominante eenheid was wel voorspellend voor uiteindelijke 'graft predominance'. Hieruit voortkomend werd de hypothese geformuleerd dat allo-reactieve HLA-klasse II allel-specifieke CD4⁺-T-cellen van de aangeslagen eenheid verantwoordelijk waren voor rejectie van de andere eenheid. Er zijn immers bij een UCBT meer HLA-klasse II dan klasse I mismatches aanwezig vanwege de selectie op HLA-A, -B en -DRB1-match. Lamers et al. bevestigden deze hypothese door te laten zien dat HLA-klasse II allel-specifieke CD4⁺-T-cellen vanuit de overlevende graft aantoonbaar waren na transplantatie en met relatief hoge frequentie vroeg na transplantatie.³⁶ Deze konden zowel klasse II gemismatchte navelstrengbloedprogenitorcellen als ook primair leukemische cellen herkennen en toonden vervolgens T-celeffectoractiviteit in de vorm van degranulatie en productie van IFN- γ . Nog een andere hypothese is dat NK-cel-allo-activiteit, gemedieerd door interacties tussen 'killer cell immunoglobulinlike'-receptor (KIR) en HLA, verantwoordelijk is voor 'graft predominance' van de winnende eenheid.³⁷ KIR-ligand-mismatches zouden mogelijk ook van invloed zijn op de incidentie van recidieven en leukemievrije overleving, hetgeen echter niet onomstreden is aangetoond.³⁸ Dát er een interactie tussen de twee concurrerende navelstrengbloedeenheden bestaat is een feit, maar de exacte mechanismen hierachter zijn nog niet volledig opgehelderd, evenals de impact van deze interactie op de klinische uit-

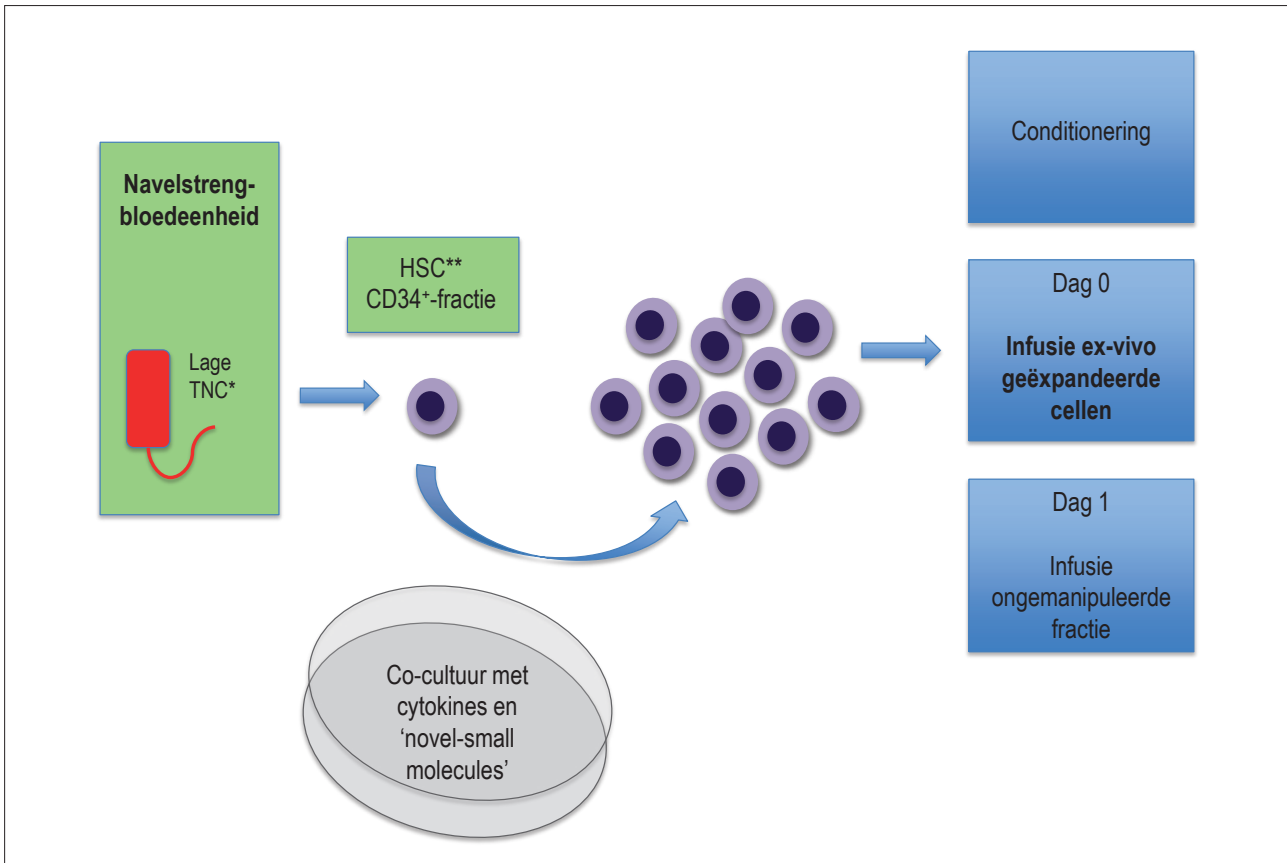
komsten na dUCBT. Mogelijk is wel dat de graft-versus-graftinteractie bijdraagt aan het graft-versus-ziekte-effect en hierdoor minder recidieven optreden, zoals beschreven in de studie van Kindwall et al. en ook meer GvHD na dUCBT in vergelijking met sUCBT, zoals gevonden door Wagner et al. en Scaradavou et al.^{27,28,31}

EX-VIVO-NAVELSTRENGBLOEDEXPANSIE

Zoals eerder in dit overzicht beschreven, is een geringe TNC-dosis vaak de limiterende factor voor het gebruik van een enkele navelstrengbloedeenheden bij volwassenen. Het doel van navelstrengbloedexpansie is dan ook het ex vivo vermeerderen van hematologische stam- en voorlopercellen. Hiervoor wordt gebruikgemaakt van hematopoëtische groeifactoren zoals 'stem cell factor' (SCF), 'FMS-like tyrosine kinase 3 ligand' (Flt3L), 'thrombopoietin' (TPO) of G-CSF. Hieraan worden zogenoemde 'novel small molecules' zoals Notch-ligand, StemRegenin-1 (SR-1) of 'nicotinamide and non-cultured T cell fraction' (NiCord) toegevoegd, waardoor de differentiatie van de hematopoëtische stamcellen wordt geremd, hetgeen tezamen met de hematopoëtische groeifactoren resulteert in een expansie van met name progenitorcellen (zie *Figuur 1*).

Wagner et al. behandelden 17 patiënten met zowel een onbehandelde navelstrengbloedeenheden als met een ex vivo SR-1-geëxpandeerd product.³⁹ Het aantal CD34⁺-cellen werd gemiddeld met 330 (67-848) keer vermenigvuldigd. 'Engraftment' trad op bij alle 17 patiënten; bij 11 van de 17 patiënten was de hematopoëse na transplantatie afkomstig van het gemanipuleerde product, resulterend in een significant sneller neutrofielenherstel in vergelijking met de overige zes patiënten (respectievelijk 11 versus 23 dagen) en historische controles. Vergelijkbare resultaten werden gezien in twee andere fase 1-studies met respectievelijk 10 en 11 patiënten met NiCord- en Notch-ligand-geëxpandeerde producten.^{40,41} 'Graft predominance' van de geëxpandeerde navelstrengbloedeenheden trad in deze studies op bij respectievelijk 8 van 9 en 8 van 10 engrafted patiënten.^{40,41}

Recentelijk hebben Cohen et al. een klinische studie uitgevoerd, waarin 16 patiënten een met UM171 geëxpandeerd navelstrengbloedproduct kregen toegediend.⁴² Voordeel van dit nieuwere middel is een kortere tijd tot expansie (zeven dagen). De mediane tijd tot neutrofielenherstel was 19 dagen. In de post-transplantatieperiode traden weinig infecties op, patiënten waren snel koortsvrij (mediaan na zeven dagen) en de opnameduur was mediaan 11 dagen korter vergeleken met historische controles met niet-geëxpandeerde navelstrengbloedtransplantaties van dezelfde groep. Een ander voordeel van 'cord blood'-expansie is volgens de auteurs de lagere minimumeis voor de TNC-dosis van het oorspron-



FIGUUR 1. Schematische weergave van navelstrengbloedexpansie. De CD34⁺-fractie van de navelstrengbloedeenschap wordt geselecteerd en ex vivo bewerkt. Naast hematopoëtische groeifactoren zoals ‘stem cell factor’ (SCF), ‘FMS-like tyrosine kinase 3 ligand’ (Flt3L), ‘thrombopoietin’ (TPO) of G-CSF worden zogenoemde ‘novel small molecules’ zoals Notch-ligand, StemReginin-1 (SR-1) of ‘nicotinamide and non-cultured T cell fraction’ (NiCord) toegevoegd, waardoor enerzijds de proliferatie wordt gestimuleerd en anderzijds de differentiatie van de hematopoëtische stamcellen wordt geremd, hetgeen resulteert in expansie van met name progenitorcellen. Na conditionering wordt zowel de gemanipuleerde CD34⁺-fractie als de ongemanipuleerde fractie geïnfundeed in de patiënt.

* TNC=‘total nucleated cell count’, ** HSC=hematopoëtische stamcel.

kelijke product. Hierdoor kan voor sommige patiënten een beter HLA-gematcht product worden gekozen. In de studie van Cohen et al. was dit voor 11 van 16 patiënten het geval en was er op dag 40 na transplantatie slechts een geval van aGvHD graad 3-4 opgetreden. De TRM na 40 dagen was nul. Ook in Nederland zal in de nabije toekomst gebruik worden gemaakt van ex vivo geëxpandeerde navelstrengbloedeenschap. Wij voorzien in eerste instantie beperkte toepassing in studieverband teneinde te valideren dat geëxpandeerde navelstrengbloedeenschap niet alleen goede ‘engraftment’ en ‘recovery’ bewerkstelligen, maar ook gepaard gaan met minder toxiciteit en een lagere TRM. Indien deze vragen gunstig kunnen worden beantwoord, dan voorzien wij een bredere toepassing, waarbij nog steeds moet worden uitgegaan van de bestaande (inter)nationale navelstrengbanken, waaruit de te expanderen eenheden zullen worden betrok-

ken. Er zijn ook commerciële bedrijven die geëxpandeerde navelstrengbloedeenschap willen verkopen. Hierbij moet worden gedacht aan een manipulatie en verkoop zoals momenteel is ontwikkeld bij CAR-T-cellen. Mits de kosten reëel blijven, lijkt dit ons een goede ontwikkeling. Overigens zal toepassing in die tweede fase ook bij voorkeur in studieverband dienen plaats te vinden om de verschillende stamcelbronnen/typen donoren goed tegen elkaar te kunnen afwegen.

VERGELIJKING VAN RESULTATEN NA NAVELSTRENGBLOEDTRANSPLANTATIES MET ANDERE STAMCELBRONNEN

Er zijn meerdere grote, retrospectieve studies gepubliceerd waarin de uitkomsten na UCBT worden afgezet tegen de uitkomsten na allogene stamceltransplantatie met gematchte

levende verwante donoren ('sibling donor'; SIB) en meer of minder gematchte onverwante donoren ('matched unrelated donor'; MUD en 'mismatched unrelated donor'; MMUD). Gerandomiseerde, prospectieve studies zijn tot op heden niet beschikbaar.

Brunstein et al. bestudeerden de uitkomsten van 536 patiënten na allogene stamceltransplantatie met myeloablatieve conditioning met verschillende donoren (SIB (n=204), 8/8 HLA-match MUD (n=152), 7/8 HLA-match MMUD (n=52) en 4-6/6 HLA-match dUCB (n=128)).⁷ De leukemievrije overleving na vijf jaar was niet significant verschillend voor alle stamcelbronnen (dUCBT 51%, SIB 33%, MUD 48%, MMUD 38%) in de multivariate analyse. De TRM was significant hoger in de dUCBT-groep, maar de recidiefkans significant lager. Neutrofielen- en trombocytenherstel was trager in de dUCBT-groep. Er trad minder aGvHD op ten opzichte van MMUD en MUD, maar niet ten opzichte van een SIB. De cumulatieve incidentie van cGvHD was het laagst in de dUCBT-groep.

Een andere grote studie was de studie van Eapen et al., waarin de uitkomsten van 1.525 volwassen patiënten met acute leukemie werden vergeleken.⁸ De patiënten werden allogene getransplanteerd met sUCB (n=165), 8/8 HLA-match MUD en 7/8 HLA-match MMUD met perifere bloedstamcellen (n=888) of beenmergstamcellen (n=472). De leukemievrije overleving was niet significant verschillend voor alle groepen. Ook in deze studie was de TRM hoger na UCBT vergeleken met een 8/8 HLA-gematchte donor. De mediane tijd tot neutrofielen- en trombocytenherstel was 24 en 52 dagen na sUCBT, 14 en 19 dagen na perifeer bloed MUD/MMUD en 19 en 28 dagen na beenmerg MUD/MMUD. De incidentie van aGvHD en cGvHD was het laagst bij sUCB-ontvangers.

Uit een in 2016 in de *New England Journal of Medicine* verschenen retrospectieve studie komt een aantal interessante observaties naar voren. Milano et al. vergeleken de resultaten van 582 patiënten met AML en MDS na dUCBT (n=140), na allogene stamceltransplantatie met een MUD (10/10 HLA-match; n=344) of MMUD (9/10 HLA-match; n=98).⁴² Het recidiefrisico was significant hoger bij zowel een 10/10 als een 9/10 HLA-gematchte onverwante donor ten opzichte van de groep patiënten met een navelstrengbloeddonor. Daarnaast was het risico op overlijden bij patiënten met een positieve 'minimal residual disease' (MRD) status pre-transplantatie significant hoger bij een 9/10 HLA-match-donor in vergelijking met een navelstrengbloeddonor. De overleving was dan ook beter in de dUCBT-groep vergeleken met de 9/10 HLA-gematchte MMUD-groep. Ten opzichte van de 10/10 HLA-gematchte MUD was er geen significant verschil in overleving. Op basis van deze studie lijkt een UCBT dus

een hele goede donorkeuze, als er geen SIB of minimaal 10/10 HLA-gematchte onverwante donor beschikbaar is. Een mogelijke verklaring voor de betere uitkomsten na UCBT bij patiënten met een positieve MRD-status zou, gezien de snelle beschikbaarheid van navelstrengbloed, de kortere tijdsduur tot transplantatie kunnen zijn.

Versluis et al. analyseerden de gegevens van 6.545 volwassen 'poor-risk' AML-patiënten en onderzochten de impact van het soort donor op de uitkomsten na allogene stamceltransplantatie.⁴⁴ Ruim de helft van de patiënten (n=3.511) werden getransplanteerd met een SIB versus 10/10 HLA-gematchte MUD (n=1959), 9/10 HLA-gematchte MMUD (n=549), navelstrengbloed (n=333) en haplo-identieke donor ('Haplo'; n=193). In de multivariate analyse werd de beste OS gevonden na allogene stamceltransplantatie met een SIB, 10/10 MUD of Haplo. TRM was significant lager na SIB-transplantatie, vergeleken met alle alternatieve donoren. Een SIB of 10/10 HLA-gematchte MUD blijven volgens de auteurs dan ook de donoren van voorkeur. Indien geen van deze beiden beschikbaar is, kan worden gekozen voor een 9/10 MMUD, UCB of Haplo-donor (zie ook hieronder).

DE ANDERE ALTERNATIEVE STAMCELBRON: HAPLO-IDENTIEKE DONOREN

In de hierboven beschreven analyse van Versluis et al. verschilde de OS na Haplo niet van de OS na allogene stamceltransplantatie met een SIB.⁴⁴ De NRM was $26 \pm 3\%$ na Haplo en $29 \pm 6\%$ na UCBT versus $15 \pm 1\%$ na SIB-transplantatie. Een allogene stamceltransplantatie met een Haplo lijkt op basis van deze resultaten een erg veelbelovend alternatief als geen gematchte levende donor beschikbaar is en wordt de laatste jaren ook steeds meer toegepast. Het valt echter op te merken dat het aantal Haplo-patiënten slechts 2,9% van alle geanalyseerde patiënten betrof. Op basis van deze studie alleen kan niet de conclusie worden getrokken dat een transplantatie met een Haplo altijd moet worden verkozen boven een UCBT of een 9/10 HLA-gematchte MUD.

Ook Ruggeri et al. onderzochten de uitkomsten na UCBT en Haplo in een grote groep AML- (n=918) en ALL-patiënten (n=528).⁴⁵ UCBT resulteerde in een langere tijd tot neutrofielenherstel en hogere incidentie van transplantaatfalen (8% Haplo versus 16% UCBT bij AML-patiënten). Aan de andere kant was UCBT geassocieerd met minder cGvHD en er was geen significant verschil in recidiefkans, TRM of leukemievrije overleving. Brunstein et al. vonden een vergelijkbare leukemievrije eenjaarsoverleving, namelijk 46% na RIC-dUCBT en 48% na RIC-Haplo-transplantatie.⁴⁶ De TRM was weliswaar hoger na UCBT (24%) versus Haplo (7%), echter de recidiefkans was lager na UCBT (31%) versus Haplo (45%).

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1** UCBT is, ook bij volwassen patiënten, een goed alternatief als er geen gematchte verwante of goed gematchte (10/10 HLA) onverwante levende donor beschikbaar is.
- 2** De kans op het vinden van een voldoende gematchte navelstrengbloedeenschap is groot en de kans op aGVHD is kleiner ten opzichte van levende donoren.
- 3** Een belangrijk nadeel van UCBT is trager herstel van perifere bloedwaarden en meer infecties, met als gevolg een hogere TRM dan na familie (SIB)-donoren.
- 4** Als er geen groot genoeg navelstrengbloedproduct beschikbaar is, wordt overgegaan tot dUCBT.
- 5** Bij dUCBT treedt vrijwel altijd 'graft predominance' op.

CONCLUSIE

Allogene stamceltransplantatie met navelstrengbloed is de afgelopen drie decennia uitgegroeid tot een belangrijke en veelvuldig gebruikte alternatieve stamcelbron, ook voor volwassen patiënten voor wie geen goed gematchte levende donor beschikbaar is. Het belangrijkste voordeel van navelstrengbloed is dat er voor bijna alle patiënten een voldoende gematchte navelstrengbloedeenschap kan worden gevonden. Dit komt, omdat voor een UCBT een minder goede HLA-match noodzakelijk is. Een nadeel van navelstrengbloedtransplantaties is echter de langere tijd tot 'engraftment', waardoor meer (vooral infectieuze) complicaties kunnen ontstaan. De minimale TNC voor volwassenen is vastgesteld op $>2,5 \times 10^7/\text{kg}$ en indien er geen groot genoeg product beschikbaar is, wordt overgegaan tot een dUCBT, waarbij twee producten worden gegeven. dUCBT geeft geen overlevingsvoordeel ten opzichte van sUCBT wanneer een voldoende grote enkele eenheid beschikbaar is. Bij dUCBT treedt vrijwel altijd 'graft predominance' op, hetgeen betekent dat een product aanslaat en uitgroeit, terwijl het andere product wordt afgestoten. Nederlandse studies die het mechanisme achter 'graft predominance' onderzochten, suggereren een belangrijke rol van alloreactieve HLA-klasse II allelspecifieke CD4⁺-T-cellen van de overblijvende eenheid. Voor de toekomst lijkt ex-vivo-navelstrengbloedexpansie een veelbelovend alternatief voor dUCBT en de eerste klinische studies met ex vivo geëxpandeerde navelstrengbloedproducten zijn inmiddels uitgevoerd.

Retrospectieve studies die de resultaten van UCBT vergelijken met de uitkomsten na allogene stamceltransplantaties met onverwante levende donoren laten doorgaans een hogere TRM en een significant langere tijd tot 'engraftment' zien in de UCBT-groep, maar een lagere recidiefkans en een lagere

kans op GvHD, hetgeen resulteert in redelijk vergelijkbare overlevingscurves. Ten opzichte van suboptimaal (<10/10 HLA-match) gematchte onverwante donoren is er mogelijk zelfs een overlevingsvoordeel als navelstrengbloed als alternatieve donor wordt gebruikt.

REFERENTIES

1. Gluckman E, et al. Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical-cord blood from an HLA-identical sibling. *N Engl J Med* 1989;321:1174-8.
2. Ballen KK, et al. Umbilical cord blood donation: public or private? *Bone Marrow Transplant* 2015;50:1271-8.
3. Barker JN, et al. Availability of cord blood extends allogeneic hematopoietic stem cell transplant access to racial and ethnic minorities. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16:1541-8.
4. Anasetti C. Use of alternative donors for allogeneic stem cell transplantation. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2015;2015:220-4.
5. Eapen M, et al. Outcomes of transplantation of unrelated donor umbilical cord blood and bone marrow in children with acute leukaemia: a comparison study. *Lancet* 2007;369:1947-54.
6. Laughlin MJ, et al. Outcomes after transplantation of cord blood or bone marrow from unrelated donors in adults with leukemia. *N Engl J Med* 2004;351:2265-75.
7. Brunstein CG, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for hematologic malignancy: relative risks and benefits of double umbilical cord blood. *Blood* 2010;116:4693-9.
8. Eapen M, et al. Effect of graft source on unrelated donor haemopoietic stem-cell transplantation in adults with acute leukaemia: a retrospective analysis. *Lancet Oncol* 2010;11:653-60.
9. Bejanyan N, et al. Delayed immune reconstitution after allogeneic transplantation increases the risks of mortality and chronic GVHD. *Blood Adv* 2018; 2:909-22.
10. Bart T. Cost effectiveness of cord blood versus bone marrow and peripheral blood stem cells. *Clinicoecon Outcomes Res* 2010;2:141-7.

11. Laporte JP, et al. Cord-blood transplantation from an unrelated donor in an adult with chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 1996;335:167-70.
12. Laughlin MJ, et al. Hematopoietic engraftment and survival in adult recipients of umbilical-cord blood from unrelated donors. *N Engl J Med* 2001;344:1815-22.
13. Gluckman E, et al. Results of unrelated umbilical cord blood hematopoietic stem cell transplant. *Transfus Clin Biol* 2001;8:146-54.
14. Cohen YC, et al. Factors affecting mortality following myeloablative cord blood transplantation in adults: a pooled analysis of three international registries. *Bone Marrow Transplant* 2011;46:70-6.
15. Rubinstein P, et al. Outcomes among 562 recipients of placental-blood transplants from unrelated donors. *N Engl J Med* 1998;339:1565-77.
16. Wagner JE, et al. Transplantation of unrelated donor umbilical cord blood in 102 patients with malignant and nonmalignant diseases: influence of CD34 cell dose and HLA disparity on treatment-related mortality and survival. *Blood* 2002;100:1611-8.
17. Barker JN, et al. Combined effect of total nucleated cell dose and HLA match on transplantation outcome in 1061 cord blood recipients with hematologic malignancies. *Blood* 2010;115:1843-9.
18. Ramirez PA, et al. Going straight to the point: intra-BM injection of hematopoietic progenitors. *Bone Marrow Transplant* 2010;45:1127-33.
19. Frassoni F, et al. Direct intrabone transplant of unrelated cord-blood cells in acute leukaemia: a phase I/II study. *Lancet Oncol* 2008;9:831-9.
20. Kwon M, et al. Haplo-cord transplantation using CD34+ cells from a third-party donor to speed engraftment in high-risk patients with hematologic disorders. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20:2015-22.
21. Van Besien K, et al. Reduced intensity haplo plus single cord transplant compared to double cord transplant: improved engraftment and graft-versus-host disease-free, relapse-free survival. *Haematologica* 2016;101:634-43.
22. Barker JN, et al. Rapid and complete donor chimerism in adult recipients of unrelated donor umbilical cord blood transplantation after reduced-intensity conditioning. *Blood* 2003;102:1915-9.
23. Brunstein CG, et al. Umbilical cord blood transplantation after nonmyeloablative conditioning: impact on transplantation outcomes in 110 adults with hematologic disease. *Blood* 2007;110:3064-70.
24. Baron F, et al. RIC versus MAC UCBT in adults with AML: a report from Eurocord, the ALWP and the CTWP of the EBMT. *Oncotarget* 2016;7:43027-38.
25. Barker JN, et al. Transplantation of 2 partially HLA-matched umbilical cord blood units to enhance engraftment in adults with hematologic malignancy. *Blood* 2005;105:1343-7.
26. Ballen KK, et al. Double unrelated reduced-intensity umbilical cord blood transplantation in adults. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007;13:82-9.
27. Scaradavou A, et al. Double unit grafts successfully extend the application of umbilical cord blood transplantation in adults with acute leukemia. *Blood* 2013;121:752-8.
28. Kindwall-Keller TL, et al. Prospective study of one- vs. two-unit umbilical cord blood transplantation following reduced intensity conditioning in adults with hematological malignancies. *Bone Marrow Transplant* 2012;47:924-33.
29. Verneris MR, et al. Relapse risk after umbilical cord blood transplantation: enhanced graft-versus-leukemia effect in recipients of 2 units. *Blood* 2009;114:4293-9.
30. Baron F, et al. Single- or double-unit UCBT following RIC in adults with AL: a report from Eurocord, the ALWP and the CTWP of the EBMT. *J Hematol Oncol* 2017;10:128.
31. Wagner JE Jr, et al. One-unit versus two-unit cord-blood transplantation for hematologic cancers. *N Engl J Med* 2014;371:1685-94.
32. Ramirez P, et al. Factors predicting single-unit predominance after double umbilical cord blood transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2012;47:799-803.
33. Milano F, et al. Correlation of infused CD3+CD8+ cells with single-donor dominance after double-unit cord blood transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19:156-60.
34. Gutman JA, et al. Double unit cord blood transplantation: who wins-and why do we care? *Chimerism* 2010;1:21-2.
35. Somers JA, et al. Rapid induction of single donor chimerism after double umbilical cord blood transplantation preceded by reduced intensity conditioning: results of the HOVON 106 phase II study. *Haematologica* 2014;99:1753-61.
36. Lamers CH, et al. CD4+ T-cell alloreactivity toward mismatched HLA class II alleles early after double umbilical cord blood transplantation. *Blood* 2016;128:2165-74.
37. Rettman P, et al. Impact of graft-versus-graft natural killer cell alloreactivity on single unit dominance after double umbilical cord blood transplantation. *Transplantation* 2017;101:2092-101.
38. Willemze R, et al. Is there an impact of killer cell immunoglobulin-like receptors and KIR-ligand incompatibilities on outcomes after unrelated cord blood stem cell transplantation? *Best Pract Res Clin Haematol* 2010;23:283-90.
39. Wagner JE Jr, et al. Phase I/II trial of StemRegenin-1 expanded umbilical cord blood hematopoietic stem cells supports testing as a stand-alone graft. *Cell Stem Cell* 2016;18:144-55.
40. Delaney C, et al. Notch-mediated expansion of human cord blood progenitor cells capable of rapid myeloid reconstitution. *Nat Med* 2010;16:232-6.
41. Horwitz ME, et al. Umbilical cord blood expansion with nicotinamide provides long-term multilineage engraftment. *J Clin Invest* 2014;124:3121-8.
42. Cohen S. Single UM171 expanded cord blood transplant is feasible, safe and permits transplantation of better HLA-matched cords with very low transplant related mortality. *Blood* 2017;130:658.
43. Milano F, et al. Cord-blood transplantation in patients with minimal residual disease. *N Engl J Med* 2016;375:944-53.
44. Versluis J, et al. Alternative donors for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in poor-risk AML in CR1. *Blood Adv* 2017;1:477-85.
45. Ruggeri A, et al. Comparison of outcomes after unrelated cord blood and unmanipulated haploidentical stem cell transplantation in adults with acute leukemia. *Leukemia* 2015;29:1891-900.
46. Brunstein CG, et al. Alternative donor transplantation after reduced intensity conditioning: results of parallel phase 2 trials using partially HLA-mismatched related bone marrow or unrelated double umbilical cord blood grafts. *Blood* 2011;118:282-8.