

EBMT 2018

(European Society for Blood and Marrow Transplantation)

2018. március 18–21., Lisszabon

Udvardy Miklós

Debreceni Egyetem, II. sz. Belgyógyászati Klinika, Hematológia Tanszék, Debrecen

Rövidítések

ADA = az enzim nevének rövidítése (adenindeamináz), mely a SCID-et okozó eltérés lényege; AML = akut myleoid leukémia; CAR-T sejt = módosított T sejt receptorú tumor és egyénspecifikus sejterápiás sejtek, ill. eljárás neve; DLBC = diffúz nagy B sejtjes agresszív lymphomák gyűjtőneve; GVHD = graft versus host betegség; haplo = HLA haploidentikus; JACIE = az európai csontvelő-transzplantáció minőségbiztosítást fejlesztő, ellenőrző, akkreditáló szervezet; MDS = myelodysplasia; MUD = donorbanki matched unrelated donor; NK = natural killer T sejt subpopulatio; PETHEMA = spanyol, ill. ibériai haematologia munkacsoport; PCR = polimeráz láncreakció; RIC = redukált intenzitású kondicionáló terápia transzplantáció előtt; SCID = fatális súlyos kombinált immunhiány; UH = ultrahangvizsgálat; VRD = velcade, revlimide, dexamethason indukciós protokoll myelomában; VTD = Velcade, thalidomide, dexamethason indukciós terápiás protokoll myelomában; VOD = főként allogén transzplantáció súlyos, rendkívül súlyos szövődménye, eredeti neve szerint veno occlusiv májbetegség, ill. capillary leakage szindróma

Az ez évi EBMT nagyon magas szakmai színvonalon, számos izgalmas témában, innovatív felfogásban, inkorporálva a hasonló típusú sejterápiákat (pl. CAR-T sejtek) is, került megrendezésre. A közismerten festői Lisszabon város kongresszusi központja méretében, áttekinthetőségében kicsit elmaradt a várakozástól, de ez nem volt olyan zavaró mértékű, ami a szakmaiságot bármiben befolyásolhatta volna

Jellemző volt most is a nagyfokú társadalmi nyitottság és érzékenység. Ennek megfelelően a betegtársaságok, de főként a szakszemélyzet önálló platformokat kaptak, akár csak a minőségbiztosítás, a JACIE akkreditáció rendszere. Voltak „Psy” névre keresztelt speciális, döntően pszichológiai szekciók. Szakmai okokból néhány par excellence gyermekhaematologiai ülészak is megrendezésre került. Sikeresek voltak a „Meet the Expert” ülések is.

Néhány érdekesség:

1. A leköszönő elnök *Mohamad Mofty* dinamizmusa és innovatív szelleme töretlen, számos szekcióban szerepelve, azok egyfajta motorjaként működött.
2. Egyre több kínai munkacsoport, vagy európai munkacsoportban szereplő kínai előadó szerepelt, kifogástalan angolsággal és mély szakmai ismeretekkel. Kína érezhetően megindult a modern, természettudományos alapú orvoslás magas szintű művelése tekintetében, igen magas technikai színvonalon dolgoznak, kutatnak, melyben inspiráló lehetett a pár évvel korábbi kínai „egyke” rendszer, s így az alternatív donor utak keresésében, mint korábban is, most is jeleskednek. Eredeti, számunkra szokatlan gondolkodásmódjukat megőrizték ugyan, de a nyugati orvostudomány eszköztudományát magas, high-tech szinten működtetve érdekes szintézis jött létre. Szerepük várhatóan egyre meghatározóbbá válhat a jövőben.
3. A gyógyszeripar jelenléte sokkal kedvezőbb benyomást tett, mint más szakmai rendezvényeinken. A szimpóziумok, de a kiállítási standok is promóciós szempontból jó és bölcs ízléssel visszafogottabbak voltak, jelentős szakmai értéket képviseltek, olyan módon, mely jobban szolgálta a konstruktív együttműködést, a betegek érdekeit, mint más nagy nemzetközi rendezvényen.
4. Sok eredeti előadás, munkacsoport-megbeszélés mellett a poszterek száma nem lett áttekinthetetlenül nagy, s ahogy ez lenni szokott, jó néhány eredeti megfigyelés, innovatív gondolat hatotta át e szekciót most is.

Kiemelt szakmai területek, melyek nagy figyelmet kaptak

Haploidentikus transzplantáció

Nagy hiba lenne ezen transzplantációs modalitásról bármilyen sommás megállapítást tenni, pedig ebből jónéhány

ott is elhangzott. Általános kritika és óvatosság azért is indokolt, mert nincs egyetlen indikációban vagy szakterületen olyan prospektív multicentrikus, randomizált tanulmány, ami valóban objektív megítélést tenne lehetővé a tekintetben, hogy a haplo avagy 10/10, vagy akár identikus testvérdonor hatékonyságát evidencia szinten, általánosságban, objektíve meg lehetne ítélni.

Akut leukémiában, nagyon gyorsan progrediáló aggresszív lymphomában valószínű az időtényező dönt a haploidentikus transzplantáció mellett, ha nincs HLA identikus testvérdonor, mert a MUD keresés még a leg-szerencsésebb adottságok mellett is több hónapos folyamat. Az összes többi pro haplo érv mögött nem áll multicentrikus prospektív tanulmány, bármennyire hihetően és hitelesen hangzanak nagy központok adatai.

A lymphomák tekintetében (kivéve a nagyon gyors progressiót) azért nehéz állást foglalni, mert a betegcsoport eleve nagyon heterogén. Nagy, multicentrikus retrospektív anyagokat is meggyőzően interpretáltak francia, izraeli, olasz munkacsoportok, de a betegek száma nem volt elég ahhoz, hogy lymphomatípusonként meg tudják határozni a haplo szerepét felelős módon. A német lymphoma munkacsoport próbálja előrehozni az allót DLBC-ben, de a haplo kontra 10/10 MUD vitában a pro 10/10 MUD álláspontot képviselő Norbert Schmitz meg sem várta a fiatalabb, de nagy haplotapasztalatú Luca Castagna érveit, hamarabb hagyta el rendhagyó módon az üléstermet.

Nem tudni, hogy a poszttranszplantációs, 3–4 napos 50 mg/kg cyclophosphamid-e az egyedül üdvözítő vagy legjobb eljárás, ld. pl. a pár évvel korábbi kínai haplokompozíciót.

Logikus, de nincs bizonyító adat arra, hogy a 10/10 MUD vagy identikus testvér transzplantációban a haplo-szerűen adott cyclophosphamid valóban előnyös-e. Még mindig kérdés, hogy ki is az ideális haplodonor (nem, életkor, antitestek, serologia, szülések száma).

Ismert, hogy a korai CD4 sejtszám esés miatt haplo esetekben a korai súlyos légúti fertőzés, elsősorban R-S vírus nagy fenyegetés. Jó volt látni azt a poszttert, amelyen az inhalációs vidarabin helyett arról számoltak be, hogy per os adva, iv. immunglobulinnal kombinálva is jó eredmények érhetők el. Szép eredmények vannak haplóval SCID-ben is.

Rossz prognózisú (MDS-AML, 7 monosomia stb.) AML-ben (Mohty és mások is) gyorsított RIC allotranszplantációt ajánlottak

Általában clofarabint és ARA-C-t is tartalmazó gyors cytoreduktív kezelés után pár nappal az aplasiában (nem törődve azzal, hogy van-e remissio vagy sem, egyébként is kicsi az esélye) RIC allót (dominánsan testvér vagy haplo, másra nincs is idő) végeznek, az előzetes eredményeket ígéretesnek mondva. Jó lesz az eredményeket részletesen megismerni, az eljárás ígéretes lehet egy olyan

betegcsoportnak, akinél az inductió remissio eleve rossz arányú.

Komoly figyelmet kapott a VOD kérdése

Az ursodeoxykolsav empirikus alkalmazását támogató vélemények is elhangzottak. Fontos volt a hajlamosító tényezők gondos felmérése: pl. hepatitis vírus serologia, megelőző májbetegség, VOD-ra hajlamosító terápia, az ozogamycintartalmú szereknél a 9 helyett 3 mg-os alapú dózisos frakcionált adása, obesitas, ismételt transzplantáció. Ugyancsak hangsúlyozták az UH VOD jeleinek felismerését és követését, a véna portae áramlásvizsgálatát. A vénás defibrotide a II. stádium (2,5x transzamináz, emelkedett bilirubin) esetén obligát és befogadott indikáció, de lehet, hogy a várhatóan fokozott kockázat esetén jó lenne ennél kicsit hamarabb elkezdni.

Sejtterápia, CAR-T sejtek

Nyilván napjaink slágere, mely érthetően, de nem eléggé kötődik a transzplantációs központokhoz. A retrovírus-technikával módosított CAR-T III. generációs, törzskönyvezett CAR-T sejterápia jelenleg túl költséges (gén-terápia fele vagy több, melyből a sejtet adó központ persze nem részesül), vírusos manőver kevés helyen akkreditált. A beadóközpontok véleményem szerint helytelen elképzelés alapján várhatóan nagy távolságra (akár más országokban, mint a beteg) vannak tervbe véve. Véleményem szerint magyarországnyi méretű országban legalább egy vagy két ilyen központ kellene, hogy működjön, nyilván ott ahol nagy transzplantációs, sejterápiás gyakorlat már kialakult. A nagy ár és a nagy távolság esetleg szűkítheti az indikációs kört és a betegszámot is. Nemsokára várható a T sejt nanotechnológiás módosítással előállított CAR-T sejt, ami nyilván a kapukat szélesebbre tárhatja, s az árakat lefelé szoríthatja. Figyelemre méltó egy spanyol munkacsoport, ahol saját maguk állítanak elő CAR-T sejtet, s azt saját központjukban alkalmazzák is. Még izgalmasabb az MD Anderson anyaga, melyben saját maguk állítanak elő CAR-T/NK sejtet köldökzsínórvérből. Természetesen a tanulmányokba saját betegeiket már bevonták, s az is előny, hogy ezek a sejtek csak kb. 15 napos élettartamúak (s a kezelés ismételt), ami toxicitás esetén nagy előny a törzskönyvezett CAR-T-modalitással szemben.

SCID

A veleszületett súlyos kombinált immunhiányos betegek lymphocytáiban retrovírusvektorral ADA aktivitást tud bevinni Milánóban, a San Raffaele egyetemi munkacsoport, Chiara Bonini vezetésével, s bizonyos cégtámogatással. A munka kb. 7 éve folyik, melyről a New England *Journal of Medicine*-ben is beszámoltak. Ennyi idő alatt egyszerűen alakult ki a rettegett másodlagos lymphoma,