

# Successful usage of fludarabine for treatment of partial immunologic hematopoietic graft rejection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in pediatric patients

Alexandra E. Burya, Kirill I. Kirgizov, Veronica V. Konstantinova, Ekaterina A. Prinstanskova, Natalia V. Sidorova, Bazarma B. Purbueva, Olesya S. Fink, Andrey A. Bologov, Elena V. Skorobatoва

BMT Department, Russian Children's Research Hospital, Moscow, Russia

Contact: Dr. Alexandra E. Burya

E-mail: burya.a.e@gmail.com

## Introduction

There are no any widely accepted recommendations for management of immunologic graft rejection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT). A number of possible approaches increase therapeutic risk due to high toxicity and severe side effects. Our aim was to evaluate the Fludarabine-based immunodepletion therapy followed by donor lymphocytes infusion (DLI) for treatment of early immunological hematopoietic graft rejection after allo-HSCT.

## Patients and methods

Efficacy of Fludarabine therapy has been tested in BMT Department of the Russian Children Research Hospital. Seven patients at early terms after allo-HSCT were selected (6 patients with non-depleted graft, and one case of haploidentical HSCT with TcR  $\alpha/\beta$ /CD19-depleted graft), treated from 2008 to 2016. Diagnoses: 2 patients with acute myeloid leukemia; 2, with aplastic anemia; 1, with MPS type I (Hurler syndrome); 1, with neuromyelitis optica (Devic's disease); 1, with osteopetrosis. Treatment indications were as follows: decreased donor chimerism (common or/and restricted by CD34+ and CD3+) less than 95% at 1...6 months after HSCT. All the patients were transfusion-dependent at the moment of therapy (four patients were transfusion-dependent permanently after HSCT, and three required transfusions after the chimerism shift). The regimen used consisted of lymphocyte depletion therapy with fludarabine (150 mg/m<sup>2</sup> for 5 days in one patient, and 90 mg/m<sup>2</sup> for 3 days in other patients) followed by DLI on

day 3 after the fludarabine treatment. Average dose of donor lymphocytes was  $7.25 \times 10^5$  cells/kg, number of DLIs was 1 to 6 (depending on individual patient's characteristics). Chimerism control was performed on day +30 after DLI. The average observation period was 3.5 years (10 months to 8 years).

## Results

Five patients developed complete donor chimerism 1 month after DLI, and became transfusion independent. There were no any serious complications or side effects of the therapy. All patients who responded to the treatment have maintained complete donor cell engraftment during entire observation period. Two patients rejected their grafts despite treatment and will be transplanted again.

## Conclusion

Our study shows that post-HSCT monotherapy with fludarabine followed by DLI is an effective and safe approach to therapy of partial immunological graft rejection, and may resolve a transfusion dependency.

## Keywords

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, graft rejection, fludarabine, donor lymphocytes infusion.

# Успешное использование флюдарабина в пост-трансплантационной терапии частичного иммунологического отторжения гемопоэтического трансплантата у детей

Александра Е. Буря, Кирилл И. Киргизов, Вероника В. Константинова, Екатерина А. Пристанкова, Наталья В. Сидорова, Базарма Б. Пурбуева, Олеся С. Финк, Андрей А. Бологов, Елена В. Скоробогатова

Российская детская клиническая больница (РДКБ), Москва, Россия

## Введение

В настоящий момент не существует общепринятых подходов терапии иммунологического отторжения трансплантата гемопоэтических стволовых клеток. Многие из используемых подходов увеличивают риск осложнений, связанных с токсичностью. Целью работы была оценка эффективности иммунодеплетивной терапии флюдарабином с последующей инфузией донорских лимфоцитов (DLI) в лечении ранней фазы иммунологического отторжения трансплантата.

## Материалы и методы

Работа была выполнена на базе отделения трансплантации костного мозга РДКБ. В исследование было включено 7 пациентов на ранних сроках после проведенной аллогенной трансплантации (6 пациентов с недеплетированным трансплантатом и 1 пациент с после гаплогенной трансплантации с TcRaβ деплетированным трансплантатом), получавших лечение в 2008 – 2016 гг. Распределение по диагнозам: 2 пациента – ОМЛ; 2 пациента – апластическая анемия; 1 пациент – мукополисахаридоз I типа (синдром Гурлер); 1 пациент – оптикомиелит Девика; 1 пациент – остеопетроз. Терапия осуществлялась в случае снижения ниже 95% любого из показателей донорского химеризма, общего либо линейного (CD34+, CD3+) в течение 1-6 месяцев после трансплантации. У всех пациентов отмечалась трансфузионная зависимость (4 пациента получали трансфузии во время всего посттрансплантационного периода, у 3 пациентов – зависимость появилась после сдвига химеризма). Для коррекции состояния флюдарабин вводился в дозе 150 мг/м<sup>2</sup> за 5 дней (1 пациент) и 90 мг/м<sup>2</sup> за 3 дня (6 пациентов). Инфузия донорских лимфоцитов

выполнялась на +3 день после введения флюдарабина. Средняя доза вводимых донорских лимфоцитов составила 7,25×10<sup>5</sup> клеток/кг, кратность DLI составила 1-6 раз (в зависимости от индивидуальных терапевтических целей). Последующий контроль химеризма выполнялся на +30 день от DLI. Средний период наблюдения после лечения составил 3,5 года (10 мес. – 8 лет).

## Результаты

После введения флюдарабина с последующей DLI у 5 из 7 пациентов отмечалось нарастание количества донорских клеток до 99%, трансфузионная зависимость была купирована. У всех пациентов, достигших терапевтического ответа, он сохранялся весь дальнейший период наблюдения. Значимых осложнений терапии выявлено не было. Двое пациентов несмотря на терапию отторгли трансплантат. Пациентам будет выполнена повторная трансплантация.

## Заключение

Показано, что посттрансплантационное введение флюдарабина с последующей DLI является эффективным и безопасным способом для терапии частичного иммунологического отторжения гемопоэтического трансплантата и купирования трансфузионной зависимости.

## Ключевые слова

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, отторжение трансплантата, флюдарабин, инфузии донорских лимфоцитов.