

# RUTIN C5-1 Graft failure - benmärgssvikt

**Innehållsansvarig:** Jan-Erik Johansson, Överläkare  
**Godkänd av:** Lars Möllgård, Sektionschef  
**Denna rutin gäller för:** Verksamhet Specialistmedicin

## Revidering i denna version

Översyn av dokumentet, inga förändringar gjorda

## Revisionshistoria

rev	Giltig från	Förändring	Författare
2	2019-01	Uppdaterade referenser och diagnoskriterier.	Jan-Erik Johansson
1	2014-02	Första utgåvan av dokumentet	Mats Brune

## Granskare

Sektionen för hematologi och koagulation

Krista Vaht, Överläkare

Olle Werlenius, Överläkare

## Innehåll

1	Inledning.....	2
2	Definition/Diagnos .....	2
3	Risikfaktorer .....	2
4	Prevention .....	2
5	Handläggning.....	3
6	Poor Graft Function (PGF) .....	4
6.1	Definition.....	4
6.2	Handläggning.....	4
7	Referenser .....	4

## 1 Inledning

Graft failure (GF) förekommer i ca 1-5 % efter allo-HSCT med myeloablativ konditionering och i ca 5-30 % efter reducerad konditionering.

Ett kännetecken är att T-cellsfraktionen i blod och benmärg domineras av recipientceller som tecken på en pågående (inkomplett) eller komplett rejektion.

Vid benmärgssvikt av annan orsak (*Poor Graft Function*) föreligger också cytopeni men komplett donatorchimerism.

## 2 Definition/Diagnos

**Primär graft failure** innebär uteblivet initialt mörkanslag och definieras som ANC <  $0,5 \times 10^9/L$  på dag 28-30 efter stamcellsinfusion.

**Sekundär graft failure** innebär förlust av tidigare mörkanslag.

Orsaken till GF är oftast en *rejektion*, dvs patientens egna immunkompetenta celler har mer eller mindre fullständigt avdödat donatorns lymfocyter och stamceller.

Den kliniska bilden domineras av transfusionsbehov och infektioner. Laboratoriemässigt föreligger neutropeni (ANC < 0,5), trombocytopeni (TPK < 20/transfusionsbehov) och låga retikulocyter. Benmärgen är cellfattig. Chimerismanalys i blod eller benmärg visar hög andel ( $\geq 95\%$ ) T-celler av recipienttyp (*komplett rejektion*), eller lägre andel (*inkomplett rejektion*).

Det senare tillståndet skall inte förväxlas med stabil blandad chimerism (eng. persistent mixed chimerism) vilket är vanligt efter allo-HSCT av icke maligna sjukdomar (tex immundefekter och hemoglobinopater) och som regel inte kräver intervention.

## 3 Riskfaktorer

- HLA-mismatch
- Major AB0-mismatch (förlust av stamceller/T-celler vid dubbel buffy-coat)
- Litet innehåll av T-celler i transplantatet (t.ex cord-transplantation, T-cellsrening)
- Reducerad konditionering med otillräcklig immunsuppression.
- Vissa virusinfektioner (CMV, HHV6, parvo) och viss antiviral behandling (ganciklovir/valganciklovir)
- Låg CD34-nivå i transplantatet

## 4 Prevention

I situationer med förväntat ökad rejektionsrisk kan följande konkreta åtgärder övervägas:

- a) använda PBSC framför BM
- b) beställa och ge högre celldos (CD34 >  $8-10 \times 10^6/kg$ )
- c) ökad immunsuppression/starkare konditionering (ATG, alemtuzumab, fludarabin, TBI)

## 5 Handläggning

1. Vid komplett rejektion efter reducerad konditionering (RIC) finns det oftast kvarvarande recipientstamceller. Dessa kan regenerera och efter en tid delvis återställa viss benmärgsfunktion med livräddande produktion av granulocyter (*autologåterhämtning*). Infusion av donatorlymfocyter (DLI) är kontraindicerat eftersom kvarvarande recipientstamceller då kan slås ut.
2. Vid komplett rejektion efter myeloablattiv konditionering (MAC) är någon autolog återhämtning inte att förvänta. DLI kan försämra den kliniska situationen. Ny transplantation är i regel indicerad.
3. *Vid hotande rejektion*, dvs ökande andel recipient-Tceller och tilltagande cytopeni finns en blandad chimerism. DLI kan då övervägas både efter MAC och RIC. Inför ett sådant beslut monitoreras T-cellschimerism i perifert blod. Kompletterad rejektion skall konfirmeras med benmärgsundersökning inkluderande T-cellschimerism. I oklara fall kan vid behov kompletteras med CD34-chimerism.
  - a. Om inte utvecklingen snabbt går mot komplett rejektion och i frånvaro av betydande GVHD ges DLI. Det kliniska läget avgör celldosen, en vanlig första dos är  $5 \times 10^6$  T-celler per kg.
  - b. En mycket snabb ökning av recipient-Tceller kan signalera snar övergång till komplett rejektion. Indikationen för DLI kan då vara mer tveksam, och bör inte ges utan att man samtidigt undersöker möjligheten av en nytransplantation.
4. *En ny transplantation* är en vanskelig procedur med risk för infektioner, toxicitet och GvHD. Patienter med gott allmäntillstånd och tillgänglig donator kan vara aktuella.
  - a. *Val av donator.* Ingen säker skillnad i resultaten beroende på om tidigare eller ny donator har använts. Undantaget är när rejektionen bedöms vara immunmedierad då donatorbyte förordas. Tidsfaktorn viktig, dvs hellre samma donator om denne är omedelbart tillgänglig än en tidsödande MUD-sökning.
  - b. *Val av konditionering.* Tyngdpunkten ska här ligga på immunosuppression snarare än ren kemoterapi. Ingen allmänt accepterad regim finns, men på SU finns erfarenhet av TLI/ATG och Flu120/Thy6  
se Rutin: C3 Allo-HSCT; Konditioneringsregimer.  
  
Vid en situation med samtidigt återfall är prognosen mycket dålig och handläggningen blir i ett sådant fall individuell.

## 6 Poor Graft Function (PGF)

### 6.1 Definition

PGF kännetecknas av långvarig cytopeni i minst två cellinjer i frånvaro av återfall, och med komplett donatorchimerism. Vid *primär* PGF har kriterier för mäganslag aldrig varit uppfyllda medan så har varit fallet vid *sekundär* PGF.

### 6.2 Handläggning

I första hand letas efter ev. utlösande orsak som infektion (sepsis, CMV, parvovirus, HHV6) eller läkemedel (t ex sulfa, valganciklovir, ganciklovir, MMF). Vid svår neutropeni och/eller anemi med uttalat transfusionsbehov kan ett behandlingsförsök med G-CSF respektive epoetin- $\alpha$  prövas. Vid avsaknad av åtgärdbar utlösande orsak och progressiv/svår cytopeni kan ett behandlingsförsök med

in-vitro separerade CD34<sup>+</sup> celler övervägas. Risken att utlösa GvHD har bedömts som liten med sådan behandling men det saknas erfarenhet av behandling av patienter med svår akut GvHD (grad

III-IV).

## 7 Referenser

**GF:** Chewning J H et al. Biol Blood Marrow Transplant 2007; 13:1313-1323

Olsson R et al *Leukemia* volume29, pages1754–1762 (2015)

**PGF:** Larocca A oa. Hematologica 2006; 91:935-940