

Senast reviderat: 2025-06-19 rev 2

Dokumentet gäller för: Sektionen för Hematologi och Koagulation

Innehållsansvarig: Inger Andersson, Leg. Sjuksköterska, JACIE-kordinator

Godkänd av: Martin Stenson, Sektionschef

C11 Virusspecifika T-celler

Revideringar i denna version

- Virusspecifika T-celler skall normalt inte ges till patienter som har pågående akut eller kronisk graft-versus-hostreaktion av grad III eller IV. Virusspecifika T celler skall inte ges till patienter som har tumörsjukdom eller misstänks ha recidiv orsakade av tidigare tumörsjukdom. Behandling med ATG eller alemtuzumab i samband med hematopoietisk stamcellstransplantation kan påverka effekten av behandling med Virusspecifika T-celler om injektionen av T-celler sker mindre än 50 dagar efter stamcellstransplantationen.
- Biverkan skall anmälas både av behandlingsansvarig läkare och tillverkaren (stamcellslaboratoriet).
- Länk till Blankett för anmälan av biverkningar tillagd
- Förtydligande av tillvägagångssätt vid injektion av cellprodukt, se kapitel 4.3 *Cellinjektion*
- Nytt namn på Information och samtycke: *Donation av lymfocyter för framställning av virusspecifika T-celler.*
- Smärre språkliga ändringar och korrigeringar

Revisionshistoria

Rev	Giltig f.r.o.m	Förändring	Författare
1	2105	Ny rutin	Inger Andersson

Granskare

Elin Andersson, leg. sjuksköterska

Anna Söderstrand, leg. sjuksköterska, transplantationskoordinator (ej granskat denna version)

Sofia Frändberg, leg. Läkare Klinisk immunologi och transfusionsmedicin

Jan-Erik Johansson, leg läkare, CPD

Innehåll

1.	Syfte	2
2.	Bakgrund	2
3.	Arbetsbeskrivning och ansvarsfördelning	3
3.1	Val av donator	3
3.2	Cellulär immunitet mot CMV, EBV och adenovirus.....	3
3.3	Utredning av donator	3

4. Injektion av cellprodukt	3
4.1 Premedicinering.....	4
4.2 Identitetskontroll	4
4.3 Cellinjektion	4
4.4 Observationer.....	5
4.5 Biverkningar	5
4.6 Dokumentation	5
5. Uppföljning efter behandling med virus specifika T-celler	5
5.1 Provtagningschema	5
6. Relaterade dokument	6
7. Referenser	6

1. Syfte

Syftet med denna rutin är att ge information om indikationer, utredning, celltillförsel samt uppföljning i samband med användning av virus specifika T-celler

2. Bakgrund

Patienter som har ett försvagat immunsvår efter en allogen hematopoietisk stamcellstransplantation (allo-HSCT) drabbas ibland av svåra virusinfektioner. Cytomegalovirus (CMV), Epstein-Barr virus (EBV) och adenovirus hör till de mest allvarliga. Se följande Rutiner:

- *C5-2 Cytomegalovirus (CMV) -infektion och -sjukdom efter allo-HSCT och CAR-T cellsbehandling*
- *C5-3 Epstein Barr-virusassocierad posttransplantationslymfoproliferativ sjukdom (EBV-PTLD) och EBV reaktivering.*
- *C1-3 Infektioner och infektionsprofylax*

Tillförsel av minnes T-celler från en donator som är immun mot aktuellt virus har visats vara en effektiv behandling vid virusinfektioner som varit farmakologiskt terapirefraktära.

Virus specifika T-celler är ett läkemedel och regleras enligt Läkemedelsverkets föreskrift om läkemedel som omfattas av sjukhusundantaget (LVFS 2011:3) och insamling för tillverkningen regleras enligt läkemedelsverkets föreskrifter om hantering av mänskliga vävnader och celler avsedda för läkemedelstillverkning (LVFS 2008:12)

Virus specifika T-celler skall normalt inte ges till patienter som har pågående akut eller kronisk graft-versus-hostreaktion av grad III eller IV. Virus specifika T celler skall inte ges till patienter som har tumörsjukdom eller misstänks ha recidiv orsakade av tidigare tumörsjukdom. Behandling med ATG eller alemtuzumab i samband med hematopoietisk stamcellstransplantation kan påverka effekten av behandling med Virus specifika T-celler om injektionen av T-celler sker mindre än 50 dagar efter stamcellstransplantationen.

3. Arbetsbeskrivning och ansvarsfördelning

Behandlingsansvarig läkare i öppen- eller slutenvård kontaktar BMT-överläkare (BMT-ÖL) som i samråd med ansvarig läkare på stamcellslaboratoriet (SCL) tar beslut huruvida patient/donatorutredning skall initieras.

Vid aferes samlas minst 1×10^9 leukocyter in. Dessa celler inkuberas sedan i ett slutet system över natten med reagenser som aktiverar och renar cellerna. Inkubationen sker på stamcellslaboratoriet (SCL), Sahlgrenska Universitetssjukhuset. Efter en kvalitetskontroll ges cellerna nästkommande dag till patienten. I nuläget kan SCL ej använda frysta celler för att framställa virusspecifika T-celler.

3.1 Val av donator

Vid beslut om behandling med virusspecifika T-celler kontaktas stamcellsdonatorn, (MRD) eller alternativ haploidentisk donator av transplantationskoordinatör för information och provtagning enligt punkt 3.2.

3.2 Cellulär immunitet mot CMV, EBV och adenovirus

Läkare från SCL ansvarar för utvärdering av förekomst av antigenspecifika T celler.

Personer som utreds som donatorer till CMV-, EBV-, Adeno-infekterade patienter skall som regel uppvisa förekomst av IgG antikroppar mot det virus som är indikation för behandlingen. Därefter bestäms donatorns cellulära immunitet (förekomst av virusspecifika T-celler i perifert blod) mot CMV, EBV och adenovirus. För adenovirus kan det vara av värde att undersöka cellulär immunitet även om serologin är negativ. Utvärdering av cellulär immunitet sker med samma viruspeptidrepertoar som används för cellstimulering vid tillverkning.

För att en donator skall anses bära på T-celler som är specifika mot CMV, EBV eller adenovirus krävs att mer än 0.01% av antigen-specifika CD4 eller CD8 positiva celler uttrycker IFN-g efter stimulering med respektive peptidblandning, samt att frekvensen är mer än dubbelt så hög efter stimulering jämfört med prover som inkuberats utan viruspeptider.

Förekomst av cellulär immunitet mot CMV, EBV och adenovirus säkerställs enligt ovan av klinisk immunologi innan skörd sker. Transplantationskoordinatör kontaktar klinisk immunologi för planering av provtagning och analys (tel. 24 703). Dessa prover tas i samband med utredningen. Transplantationskoordinatör meddelar sedan SCL att analysen är bokad så att SCL:s läkare kan bevaka och tolka svaret för rapport till patientansvarig läkare på hematologen

3.3 Utredning av donator

Läkare från SCL meddelar BMT-ÖL om lämplig donator. Därefter utreds lymfocytdonator på samma sätt som stamcellsdonator enligt Rutin *A6 Donatorutredning* med tillägg av information om läkemedelsframställning enligt LVFS 2008:12 5 kap 2 §.

I de fall där stamcellsdonation följs av T-cellsdonation avgör BMT-ÖL om delar av utredning kan uteslutas med anledning av det.”

4. Injektion av cellprodukt

Då virusspecifika T-celler räknas som ett läkemedel måste skriftligt samtycke från patienten finnas innan behandling.

4.1 Premedicinering

Ansvarig läkare ordinerar och ansvarig sjuksköterska administrerar:
Tablett desloratadin 5 mg och tablett paracetamol 1g, 1 timme före cellinfusion.

4.2 Identitetskontroll

Cellinjektionen ska vara ordinerad och signerad av BMT-ÖL på stamcellsordinationsblanketten "*Ordination Infusion av virusspecifika T-celler*".

Ansvarig sjuksköterska: Be patienten säga namn och personnummer och kontrollera att det överensstämmer med angiven patientidentitet på "*Ordination Infusion av virusspecifika T-celler*".

Ansvarig sjuksköterska och BMA från SCL: Kontrollera att patientidentitet och donatoridentitet överensstämmer med "*Ordination Infusion av virusspecifika T-celler*".

Ansvarig sjuksköterska: Kontrollera patientens identitet mot etiketten på sprutan innan injektionen startas.

4.3 Cellinjektion

Cellerna och dokument för identitetskontroll lämnas till avdelningen av personal från SCL.

Ansvarig läkare eller hematologbakjour skall kontaktas när cellinjektionen påbörjas och kunna nås under hela proceduren. Vid komplikationer kontakta i första hand ansvarig läkare på avdelningen. Vid akuta komplikationer ska läkare kontakta MIG (2 88 88). Vid akuta situationer som kräver omedelbar bedömning kontaktas hjärt-larm (3 90 90).

Blodprov för utökad immunbristpanel skall tas innan injektion – skriv: innan injektion av virusspecifika T-celler i Labbest. Remiss skrivs ut i Labbest. (Om provet tas en fredag måste det nå klinisk immunologi innan kl. 13.00)

Ansvarig sjuksköterska ansvarar för att lämna dokumentet gällande frisläppning av cellprodukt till läkare för kontroll och signatur och faxa detta papper till SCL innan injektion.

Tillvägagångssätt:

- Informera patienten om proceduren.
- Faxe signerad kopia av frisläppning av cellprodukt till SCL.
- Se till att patienten har en välfungerande infart, kontrollera backflöde.
- Koppla en 3-vägs kran till infarten.
- Vid cellinfusion ställs stort krav på aseptiskt handhavande
- Sjuksköterska som ger injektionen ska använda plastförkläde, rena handskar på nyspritade händer samt klorhexidinspritindränkta kompresser runt injektionskopplingar.
- Läkemedel att ha i beredskap: hydrokortison (Solu-Cortef), klemastin (Tavegyl), epinefrin (Adrenalin), furosemid, metoklopramid (Primperan).
- Koppla en 3-vägs kran till infarten med 100ml spoldropp natriumklorid i ena membranet och cellprodukten i andra.
- Starta cellinjektionen enskilt utan att blandas med andra läkemedel. Injektionstiden är ca 5min.
- När injektionen är given, öppna trevägs kranen mot spoldroppet med natriumklorid och skölj genom slangarna samt skölj injektionssprutan så alla celler kommer patienten till godo. Sprutan sköljs genom att dra då upp NaCl från pågående spoldropp och injicera.

4.4 Observationer

Blodtryck, puls, syrgasmättnad, andningsfrekvens och kroppstemperatur precis innan injektion och 2ggr/timme t.o.m. 3 timmar efter avslutad injektion.

Patienten bör vid poliklinisk procedur stanna på avdelningen/mottagningen 3 timmar efter injektionen.

4.5 Biverkningar

Biverkningsprofilen är som regel mild. Det vanligaste rapporterade symtomet vid infusion är feber. Det saknas säkra belägg för allvarliga långtidsbiverkningar inklusive GVHD.

Misstänkta biverkningar rapporteras av behandlingsansvarig läkare till BMT-ÖL som i samråd med ansvarig läkare på SCL tar beslut om anmälan till Läkemedelsverket. En sådan eventuell anmälan skall ske utan dröjsmål. Biverkan skall anmälas både av behandlingsansvarig läkare och tillverkaren (stamcellslaboratoriet).

4.6 Dokumentation

Sjuksköterska dokumenterar tid för infusion av celler, mängd (volym + antal celler) samt eventuella reaktioner i ordinarie omvårdnadsrapport.

5. Uppföljning efter behandling med virus specifika T-celler

Virusnivåer i blodet följs med PCR-teknik två gånger per vecka, eller enligt läkarordination. Utökad immunbristpanel skall kontrolleras efter infusion av cellprodukt enligt schemat nedan. Prov skall tas för cellulär immunitet (förekomst av virus specifika T-celler) mot EBV, CMV och adenovirus när patienten är virusfri, när antalet CD3+ celler stiger märkbart i perifert blod eller senast 1 månad efter behandling, samt även 3 månader efter behandling (se provtagningsschema punkt 5.2)

Provtagning och analys av cellulär immunitet planeras i samråd med klinisk immunologi (tel. 24 703) och kräver att prov tas i heparinrör (grön kork)

5.1 Provtagningsschema

Tid efter behandling	Provtagning	Prover
Vecka 1–4	Utökad immunbristpanel	Veckovis (vecka 1, 2, 3, 4)
Senast vecka 4	Cellulär immunitet	Enstaka prov efter kontakt med klinisk immunologi, tel. 24 703
Vecka 5–12	Utökad immunbristpanel	Varannan vecka (vecka 6, 8, 10, 12)
Månad 3	Cellulär immunitet	Enstaka prov efter kontakt med klinisk immunologi, tel. 24 703
Månad 3–6	Utökad immunbristpanel	Varje månad (månad 4, 5, 6)
Månad 6–12	Utökad immunbristpanel	Varannan månad (månad 8, 10, 12)

6. Relaterade dokument

Information och samtycke – Behandling med virusspecifika T-minnesceller Donatorinformation och samtycke och Donation av lymfocyter för tillverkning virusspecifika T-celler
Rutin A6 Donatorutredning

Rutiner från stamcellslab:

- Kvalitetsplan, GMP hantering och frisläppning av ATMP cellprodukter
- Virusspecifika T-celler CCS-IFN system CliniMACS® Prodigy
- Ordination Infusion av virusspecifika T-celler
- Produktresumé - Virusspecifika T-celler

Blankett för biverksanmälan finns som bilaga till:

[Vägledning till Läkemedelsverkets föreskrifter \(LVFS 2011:3\) om läkemedel som omfattas av sjukhusundantag | Läkemedelsverket](#)

7. Referenser

- EBMT handbook 2024 [EBMT Handbook | EBMT](#)
- Blyth E et al. Donor-derived CMV-specific T cells reduce the requirement for CMV-directed pharmacotherapy after allogeneic stem cell transplantation. *Blood*. 2013 May 2;121(18):3745-58. doi: 10.1182/blood-2012-08-448977. Epub 2013 Feb 22. PMID: 23435462.
- J Feucht et al. Adoptive T-cell therapy with hexon-specific Th1 cells as a treatment of refractory adenovirus infection after HSCT, *Blood* 2015 Volume 125(12)
- Simmons HZ, Bazzell AF, Dains JE. Adverse Effects of Virus-Specific T-Cell Therapy: An Integrative Review. *J Adv Pract Oncol*. 2019;10(2):120–131.
- Kaeuferle T, Krauss R, Blaeschke F, Willier S, Feuchtinger T. Strategies of adoptive T-cell transfer to treat refractory viral infections post allogeneic stem cell transplantation. *J Hematol Oncol*. 2019;12(1):13.