

Gäller för: Verksamhet Barncancercentrum

Giltig från: 2025-01-29

Innehållsansvar: Elisabeth "Lisa" Mellström, (lotme2), Specialistläkare

Giltig till: 2027-01-22

Granskad av: Elin Öfverberg, (eliof1), Vårdenhetschef

Godkänd av: Thorsteinn Gunnarsson, (thogu14), Verksamhetschef

## SCT - DLI

### Revideringar i denna version

Ersätter version 8. Ändringar i denna rutin avseende indikation för DLI där DLI ses som ett alternativ som kan övervägas vid hotande rejektion.

### Bakgrund/Syfte

Målet med detta PM är att ge information om behandling med donatorlymfocyter (DLI); hur behandlingen går till, information om skörd och infrysning samt indikationerna för behandling med DLI.

### Arbetsbeskrivning

Infusion av donatorlymfocyter (DLI) har använts som behandling av leukemirecidiv efter transplantation sedan 1990-talet. Effekten av DLI anses bero på att donatorlymfocyterna reagerar på och dödar leukemicellerna, s.k. Graft-versus-Leukemia reaction (GvL). Denna effekt är väl dokumenterad vid behandling av KML men även AML(1). Det anses att GvL spelar en viss roll också vid ALL (2,3).

Den vanligaste biverkan efter behandling med DLI är akut GvHD (aGvHD). Graden av GvHD korrelerar med den sammanlagda dosen T-celler i alla givna infusioner (3, 4). En större risk för aGvHD finns för manliga patienter som fått infusion av donatorlymfocyter från kvinnlig donator (3).

Antalet T-celler i den första infusionen som skall ges som DLI beräknas till mellan  $1 \times 10^5$ /kg och  $1 \times 10^7$ /kg beroende på vilken donator som används (lägre vid obesläktad givare än vid familjedonator). Infusionerna ges sedan med successivt ökande mängd T-celler.

Infusion av donatorlymfocyter ges idag i följande syfte efter en stamcellstransplantation:

- Behandling av påvisat recidiv
- Behandling av hotande rejektion
- Korrigering av blandchimärism i syfte att förebygga recidiv eller rejektion

Om DLI används som behandling av ett hotande eller påvisat recidiv av en malign sjukdom är effekten bättre ju tidigare behandlingen med DLI påbörjas. Patienter med återfall har bättre effekt av DLI om cytoreduktiv cytotatikabehandling ges innan (2, 3).

### Riktlinjer för infrysning av DLI

Endast perifera stamceller kan frysas för DLI. Om DLI ska frysas (ordineras på remiss till stamcellslab) görs detta i standardportioner. Om inget annat anges på remissen fryser stamcellslabb DLI enligt följande: 1 portioner med 10 ml i varje och 2 portioner med 25 ml i varje. Resten fördelas i lämpliga portioner i stora påsar.

## Indikationer för infusion av DLI

### Malign blodsjukdom

Målsättningen är att patienter med malign blodsjukdom skall bli 100% donatorchimära i samtliga cell-linjer efter SCT. Betydelsen av stigande chimärism (=ökande mängd recipient DNA) är fortfarande oklar men det anses att stigande chimärism ökar risken för recidiv av grundsjukdomen. Vid ökande mängd recipient-DNA (= stigande chimärism) med mer än 10%-enheter i något cellslag i två på varandra följande månadsprov ska chimärismen kontrolleras om inom en vecka. Om den stigande tendensen kvarstår är intervention starkt rekommenderat och DLI kan övervägas. Handläggning ska diskuteras vid nästkommande BMT-möte.

För patienter som transplanterats pga KML kan DLI även övervägas vid stigande andel bcr/abl i perifert blod vid kontroller efter transplantation (= tecken till molekylärbioologiskt recidiv). Behandling med DLI vid KML ska i de flesta fall föregås av eller kombineras med behandling med tyrosinkinashämmare.

### Intervention:

Innan DLI ska alltid benmärgsanalys med frågeställning recidiv genomföras och all immunosuppressiv behandling avslutas. Om donatorn är ett syskon och patienten inte har någon GvHD kan immunosuppressionen sättas ut omgående. Om donatorn är en icke-besläktad givare och patienten inte har någon GvHD sätts immunosuppressionen ut över ett par veckor. Tid efter transplantation och individuella faktorer spelar in för hur snabbt utsättandet kan ske och patienten ska övervakas noga under denna period med avseende på GvHD.

Om ingen förbättring syns på chimärismanalysen efter utsatt immunosuppression, d.v.s. om chimärismen fortfarande är blandad och stigande (= ökande mängd recipientceller) ges DLI i dosen  $1 \times 10^6$  CD3 + T-celler/kg om syskondonator och i dosen  $1 \times 10^5$  CD3+ T-celler/kg om obesläktad givare.

Denna behandling upprepas efter 4-6 veckor i en ökad dos om inga tecken till sjunkande chimärism (lägre antal recipientceller i perifert blod) och inga tecken till GvHD eller benmärgspåverkan finns. Mängden DLI beräknas på antal CD3+ celler per kg patient. Se tabell för doser av DLI.

### Doser DLI

DLI-infusion	Syskondonator	Obesläktad givare
Nr 1	$1 \times 10^6$ CD3+ celler/kg	$1 \times 10^5$ CD3+ celler/kg
Nr 2	$1 \times 10^7$ CD3+ celler/kg	$1 \times 10^6$ CD3+ celler/kg
Nr 3	$1 \times 10^8$ CD3+ celler/kg	$1 \times 10^7$ CD3+ celler/kg

### Icke-maligna sjukdomar

Hos patienter som transplanterats för en icke-malign sjukdom är inte alltid ett mäganslag med 100% donatorceller i samtliga cellslag nödvändigt. Dessa patienter konditionerar ofta med icke-myeloablativ konditionering och efter en sådan är blandchimärism vanlig och oftast tillräcklig för en fullgod funktion av den nya märgen. Ökad risk för rejektion av stamcellsprodukten anses dock föreligga vid ökande chimärism av främst T-celler och NK-celler. Vid ökande chimärism med >30 % i något cellslag ska patienten diskuteras avseende indikationer för intervention. Beslut om intervention ska baseras på förståelse för faktorer som underliggande sjukdom, konditionering och cellmängd i stamcellsprodukten.

Vid behandling av patienter med icke-maligna sjukdomar finns två olika strategier för intervention; antingen att behandla med förlängd immunosuppression i syfte att uppnå tolerans mellan donator och recipientceller eller att sätta ut immunosuppressionen och överväga behandling med DLI i syfte att uppnå bättre take (5).

Vanligaste interventionen är här att i ett första steg sätta ut all immunosuppressiv behandling och fortsätta följa chimerismanalys varannan vecka. Tid efter transplantation och individuella faktorer spelar in för hur snabbt utsättandet ska ske och patienten ska övervakas noga med avseende på GvHD.

Om chimärismen fortfarande är blandad och stigande (ökande mängd recipientceller) efter utsatt immunosuppression kan DLI ges i dosen  $1 \times 10^6$  CD3+ T-celler/kg om syskondonator och i dosen  $1 \times 10^5$  CD3+ T-celler/kg om obesläktad givare.

Denna behandling upprepas efter 4-6 veckor i en ökad dos om inga tecken till sjunkande chimärism (lägre antal recipientceller i perifert blod) och inga tecken till GvHD eller benmärgspåverkan finns. Se tabell för doser av DLI.

#### Doser DLI

DLI-infusion	Syskondonator	Obesläktad givare
Nr 1	$1 \times 10^6$ CD3+ celler/kg	$1 \times 10^5$ CD3+ celler/kg
Nr 2	$1 \times 10^7$ CD3+ celler/kg	$1 \times 10^6$ CD3+ celler/kg
Nr 3	$1 \times 10^8$ CD3+ celler/kg	$1 \times 10^7$ CD3+ celler/kg

### Förnyad provtagning på donatorn

I samband med insamling av celler för DLI måste förnyad provtagning ske på donatorn. Detta då provtagningen inte får göras tidigare än 30 dagar innan injektionen av cellprodukten. De prover som ska kontrolleras är; HIV och Hepatit serologi, Treponema pallidum, anti HTLV I och II samt EBV, CMV och toxoplasmos.

Vid cellprodukt från obesläktad donator sker konfirmerande provtagning enligt rutin.

### Injektion av cellprodukten

Patienten premedicineras som inför en stamcellstransplantation med SoluCortef intravenöst ca 30 minuter innan injektion. Under injektionen ska samma övervakning ske som vid injektion av frysta eller färska stamceller (se PM SCT-Frysta stamceller respektive SCT-Färskastamceller). Extra vätska kan ges. Patienten bör stanna på avdelningen 3 timmar i samband med DLI.

### Infusionskomplikationer

Det ska alltid finnas en operationsberättelse i patientjournalen för varje genomförd DLI. Alla infusioner skall rapporteras till stamcellslaboratoriet på samma protokoll som medföljer stamcellsprodukten i samband med transplantation, oavsett om komplikation uppstått vid infusionen eller ej.

### Uppföljning efter behandling med DLI

Efter behandling med DLI ska patienten följas med provtagning för chimärismstatus i perifert blod en gång per månad eller oftare. Kontroll av blodstatus, diff och andra relevanta prover bestäms av ansvarig läkare.

### Ansvar

Gäller för all personal på Barncancercentrum. Ansvar för spridning och implementering har VEC. Verksamhetschefen ansvarar för att de rutiner och riktlinjer som verksamheten kräver finns tillgängliga och att verksamheten arbetar enligt SOSFS 2011:9.

## Uppföljning, utvärdering och revision

Innehållsansvarig är ansvarig för revision. Medvetet avsteg från rutinen dokumenteras i Melior om rutinen är kopplad till patient. Övriga orsaker till avsteg från rutinen rapporteras i MedControlPro.

## Kunskapsöversikt

1. Toprak, Selami Koçak. "Donor Lymphocyte Infusion in Myeloid Disorders." *Transfusion and Apheresis Science* 57.2 (2018): 178-86. Web.
2. Castagna, Sarina, Bramanti, Perseghin, Mariotti, and Morabito. "Donor Lymphocyte Infusion after Allogeneic Stem Cell Transplantation." *Transfusion and Apheresis Science* 54.3 (2016): 345-55. Web.
3. M Tomblyn and HM Lazarus. Donor lymphocyte infusions: the long and winding road: how should it be traveled? *BMT*, 2008;18th aug:1-11
4. Dazzi F, Szydlo RM, Craddock C, et al. Comparison of a single-dose and escalating-dose regimens of donor lymphocyte infusions for relapse after allografting for chronic myeloid leukaemia. *Blood* 2000;95:67-71
5. Fozza C, Szydlo RM, Abdel-Rehim MM, et al. Factors for graft-versus-host disease after donor lymphocyte infusions with escalating dose regimen: lack of association with cell dose. *Br J Haematol* 2007;136:833-836
6. Ozyurek E, Cowan MJ, Koerper MA et al. Increasing mixed chimerism and the risk of graft loss in children undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for non-malignant disorders. *BMT* 2008;42:83-91

## Granskare/arbetsgrupp

Cecilia Langenskiöld, Transplantationsansvarig överläkare, Barncancercentrum

# Information om handlingen

**Handlingstyp:** Riktlinje verkställighet

**Gäller för:** Verksamhet Barncancercentrum

**Innehållsansvar:** Elisabeth "Lisa" Mellström, (lotme2),  
Specialistläkare

**Granskad av:** Elin Öfverberg, (eliof1), Vårdenhetschef

**Godkänd av:** Thorsteinn Gunnarsson, (thogu14),  
Verksamhetschef

**Dokument-ID:** SU9774-1570060579-140

**Version:** 9.0

**Giltig från:** 2025-01-29

**Giltig till:** 2027-01-22