

Gäller för: Verksamhet Barncancercentrum

Giltig från: 2025-02-18

Innehållsansvar: Cecilia Langenskiöld, (cecla1), Sektionschef

Giltig till: 2027-02-17

Granskad av: Elin Öfverberg, (eliof1), Vårdenhetschef

Godkänd av: Thorsteinn Gunnarsson, (thogu14), Verksamhetschef

# SCT – HAPLO

## Revideringar i denna version

Ersätter version 3. Tillägg under rubriken kontakter med andra enheter gällande HLA-typningsvar. I övrigt tillägg av referenser.

## Syfte

Detta PM ska klargöra hur utredning inför Haploidentisk (HAPLO) stamcellstransplantation (SCT) går till, vad som är rutin för omhändertagande av en HAPLO-donator samt vilken särskild uppföljning en HAPLO-transplantation innebär för patienten.

## Bakgrund

Vävnadstypen ärvs på vanligt sätt, d.v.s. barnet får hälften av sin uppsättning HLA-antigen från mamma och hälften från pappa. Varje sådan halva kallas för en haplotyp. Sammanlagt finns det således fyra haplotyper, två från vardera föräldern. Det betyder att det är 25 % chans att ett syskon till patienten har ärvt samma haplotyper, d.v.s. är HLA-identiskt. Detta innebär också att andra släktingar än syskon nästan aldrig har samma vävnadstyp om inte föräldrarna är släkt med varandra. För att kunna utföra en stamcellstransplantation är det önskvärt att givarens vävnadstyp (HLA-typ) passar väl ihop med mottagarens. Helst ska givare och mottagare vara HLA-identiska.

HLA-typning utförs efter diskussion i samband med BMT-möte. Föräldrar och helsyskon typas för att kunna bestämma vilka haplotyper barnet ärvt och om något av syskonen är HLA identiskt. I enstaka fall typas andra närstående. HLA-typning sker enligt PM [SCT-HLA-typning och val av donator](#).

När en HLA-identisk eller välmatchad donator inte är tillgänglig får andra alternativ övervägas, såsom haploidentisk transplantation. I vissa fall kan medicinska anledningar finnas till att HAPLO-transplantation är bästa alternativet, t. ex vid primär rejektion av tidigare allogent graft, patienter som genomgår en andra SCT eller om väntetiden att hitta en lämplig registerdonator bedöms kunna påverka patientens prognos.

Vanligtvis används en förälder som donator men även syskon eller annan släkting kan användas. Minst 5/10 match skall föreligga. Om man tillför en patient haploidentiska stamceller finns en mycket hög risk för GvHD och därför behöver någon form av T-cells depletion göras. Detta kan antingen göras ex-vivo, innan de ges till patienten, eller in-vivo där T-cellerna avlägsnas efter att stamcellerna är givna till patienten.

## Arbetsbeskrivning

### Tillvägagångssätt

HLA-typning utförs enligt PM SCT-HLA-typning och val av donator. Vid en transplantationskonferens beslutas om föräldrarna skall utredas som donatorer inför en HAPLO-transplantation. Utredning sker

med en första provtagning med lågresolutionsteknik (SSO-PCR) av klass I (HLA-A, -B, -C) och klass II (DRB1 och DQB1). Konfirmerande typning görs med medelhög/högresolutionsteknik (SSP-PCR) av klass I (HLA-A, -B, -C) och klass II (DRB1 och DQB1). HLA antikroppar hos patienten riktade mot donatorns ej matchade HLA-typer skall analyseras. Vid vissa maligna sjukdomar kontrolleras också KIR-ligand mismatch (killercell immunoglobulinlike receptors) inför val av donator då vissa KIR-genotyper kan ge en minskad återfallsrisk.

Donator väljs utifrån HLA typning, ålder och kön (mor bedöms mer fördelaktig än far) samt ev. närvaro av donatorspecifika HLA-antikroppar hos recipienten. Vid malign sjukdom tas i vissa fall hänsyn till KIR ligand mismatch.

Två typer av HAPLO-identisk transplantation finns där Barncancercentrum vanligtvis avlägsnar T-cellerna ex-vivo via s.k. alfa/beta depleterad T-cells rening (TCR $\alpha\beta$ + depletion). Vid denna teknik används perifera stamceller och via en reningsprocess avlägsnas T-cellerna. Det är först stamceller, CD34+ celler som insamlas och därefter avlägsnas de T-celler som bär på alfa-beta receptorer. Kvar blir T-celler som bär på gamma-delta receptorer (TCR $\gamma\delta$ +) och NK celler. Detta för att ha kvar GvL-effekten samt även få ett visst skydd mot infektioner. I samma reningsprocess avlägsnas också donatorns B-celler för att minska risken för PTLD. Man får därmed TCR $\alpha\beta$ + /CD19+ depleterade stamceller. Stamcellerna skördas som regel dagen innan stamcellsåtergivningen och reningsprocessen sker på kvällen/natten varefter de kan administreras till patienten. Det är inte alltid en tillräcklig cellmängd uppnås första dagen och då behöver proceduren upprepas dagen därpå.

Beroende på mängden kvarvarande T-celler beslutas om ytterligare GvHD profylax i form av mykofenolsyra, CellCept® och ev. Prograf/CyA behöver ges, v.g. se nedan gällande celldoser. Likaså mängden kvarvarande B-celler avgör om rituximab, (Mabthera®) behöver ges för att minska risken för PTLD.

- Önskad celldos:  $>15 \times 10^6$  CD34+ celler/kg (vid 50 % recovery efter depletion ger det  $7,5 \times 10^6$  CD34+ celler/kg)
- $<25\ 000$  TCR $\alpha\beta$ + T-celler/kg (recipient): ingen profylax (önskat resultat)
- $\geq 25\ 000$  men  $<100\ 000$  TCR  $\alpha\beta$ + T-celler/kg: MMF (CellCept)  $2 \times 600 \text{ mg/m}^2$  dag +1 till +28 sedan stopp utan uttrappning
- $\geq 100\ 000$  TCR  $\alpha\beta$ + T-celler/kg: Överväg att transplantera endast en del av graftet så att T-cells dos sjunker under  $100\ 000/\text{kg}$ . Om ej möjligt: starta FK/CyA snarast, CyA skall ges i enlighet med riktlinjerna för transplantation med en registergivare.
- Om B-celler  $>100\ 000$  celler/kg ges Rituximab  $375 \text{ mg/m}^2$  dag +1

Vid den andra formen av Haploidentisk transplantation avlägsnas T-cellerna in-vivo efter att man tillfört dem till patienten. Den brukar kallas *post-Cyklofosamid (post-Cy)*. Då ges stamcellerna omanipulerade och högdos Cyklofosamid ges till patienten vanligen dag +3 och +4 efter SCT för att ta bort aktiverade T-celler. Vid *post-Cy* kan såväl benmärg som perifera stamceller användas.

## Provtagning på familjemedlem inför HAPLO-SCT och donatorutredning

### HLA-typning

- Enligt rutin SCT-HLA-typning och val av donator  
4-6 ml EDTA  
Skriv High-typning inför HAPLO SCT på remissen.

### Blodgrupp samt CMV- och EBV-serologi (IgG och IgM)

### Ev. Kir-mismatch/Kir-genotyp på förälder/föräldrar

- A4-remiss för "transplantationsimmunologi" Labmedicin Skåne.  
Särskild frågeställning på remiss: Kir Genotypning.  
1 ACD-rör (gult 10 ml) eller EDTA-rör (lila 7 ml).

Provet skickas i provhylsa i vadderat kuvert tillsammans med remiss och bör nå laboratoriet inom 24 timmar från provtagning. Adress: Labmedicin Skåne, Klinisk Immunologi & Transfusionsmedicin, Transplantationslaboratoriet. Akutgatan 8, 221 22 Lund.

(Efterföljande provtagning på tilltänt HAPLO-donator sköts av hematologen under donatorutredningen)

## Provtagning på patient inför HAPLO-SCT

Provtagning på patienten sker enligt checklistan *Utredning inför allogen SCT*. HLA-typning med *high resolution* inför HAPLO samt HLA-antikroppar måste tas i ett tidigt skede då dessa analyser tar lång tid samt att Hematologen behöver ha svar på dessa i samband med ett godkännande av donatorn. Svar på HLA-antikroppar tar alltid minst en vecka.

## Kontakter med andra enheter:

- WMDA-remiss skrivs av transplantationsansvarig läkare på Barncancercentrum och skickas till BMT-överläkare på Sektionen för Hematologi och koagulation (Hema SU/S) inför utredning, information och skörd av utvald familjedonator. Till WMDA-remissen ska HLA-typnings svar på donator och recipient bifogas om sådana finns.
- Transplantationskoordinator på Hema SU/S sköter kontakten med Aferesmottagning och Stamcellslab.
- Telefonkontakt med stamcellslab från Barncancercentrum eftersom det vid alfa-beta depleterad HAPLO-transplantation krävs en viss framförhållning då lab behöver beställa hem reagenser)

## Ansvarsfördelning

- Provtagning av föräldrar inför donatorutredning sker av Barncancercentrums SCT-koordinatorer. (Enligt s.2 HLA-typning för HAPLO (önska high resolution).
- Utredning och information inför donation samt skörd av blodstamceller sköts av Hema SU/S.
- Ordination och förskrivning av G-CSF inför perifer stamcellsaferes sköts av Hema SU/S.
- Barncancercentrum anger på WMDA-remisser önskat cellantal. Hema SU/S för in denna uppgift på *Remiss och tillvarataganderapport till stamcellslab* inför skörd
- Ordination, Transplantation av allogena HSC faxas till stamcellslab med önskemål om alfa-beta depletion (Allogene HSC TCR $\alpha\beta$ + depletion) när detta är aktuellt.
- Perifer stamcellsaferes sköts polikliniskt på Hema SU/S. Vid benmärgsskörd är donator inlagd på avd 141 i minst två dygn från och med dag innan donation.
- När perifer stamcellsaferes är avslutad överlämnas stamcellerna till Stamcellslab för cellräkning och ev. start av TCR $\alpha\beta$ + depletion.
- Vid benmärgsskörd hanterar Stamcellslab cellprodukten under hela skörden, benmärg aspireras av två läkare enligt rutin Hema SU/S.
- Stamcellslab meddelar cellmängd efter skörd. Vid perifer stamcellsaferes tas beslut om ytterligare en dags aferes behövs.
- Barncancercentrum hämtar cellerna på Stamcellslab när de är klara.
- Stamcellslab meddelar cellproduktens slutgiltiga innehåll av kvarvarande T- och B-celler till ansvarig barnonkolog på Barncancercentrum så att beslut kan tas om ev. immunsuppression behöver ges till patienten.
- Stamcellerna administreras på Barncancercentrum enligt rutin [SCT-Färska stamceller](#)

## Uppföljning

Uppföljning sker enligt PM [SCT-Uppföljning efter allogeen SCT](#) med vissa tillägg. Efter en HAPLO-transplantation tar det längre tid för immunförsvaret att återhämta sig, ofta upp till ett år om man gör en alfa-beta depleterad haploidentisk transplantation. Under framför allt första tiden finns en ökad risk för virusinfektioner. Kontroll av PCR-CMV, EBV och Adeno sker därför 2 gånger i veckan från dag 0. Se Checklistorna *Provtagning allogeen: första månaden efter SCT* och *Provtagning Allogeen: vid veckokontroller i öppenvården* Barncancercentrums sida på intranätet med lista för styrande och stödjande dokument.

Vid ev. virusreakivering bör behandling sättas in, v.g. se PM [SCT-Virusinfektioner](#). Isoleringsfasen brukar också oftast bli betydligt längre p.g.a. den långsamma återhämtningen. Immunåterhämtningen kontrolleras via utökad immunbristpanel vid varje månadskontroll.

IvIG substitution ges enligt rutin [SCT-Intravenös immunoglobulin](#) om IgG <4 g/l.

Patienterna revaccineras enligt PM [SCT – Vaccination efter SCT](#) och specifikt Vaccinations schema. Vaccination påbörjas då B-cellerna börjar återhämta sig vilket vanligtvis tar längre tid än vid MSD/MUD.

## 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

The EBMT Handbook, Haematopoietic Cell Transplantation and Cellular Therapies. 2019, 2024 Revised edition. ISBN 978-3-031-44080-9

M Maschan, L Shelikhova, M Ilushina, E Kurnikova, E Boyakova, D Balashov, M Persiantseva, Y Skvortsova, A Laberko, Y Muzalevskii, A Kazachenok, S Glushkova, V Bobrynina, V Kalinina, Y Olshanskaya, D Baidildina, G Novichkova, and A Maschan. (2016) "TCR-alpha/beta and CD19 Depletion and Treosulfan-based Conditioning Regimen in Unrelated and Haploidentical Transplantation in Children with Acute Myeloid Leukemia." *Bone Marrow Transplantation* 51.5: 668-674. Web.

Bertaina, Alice, Angela Pitisci, Matilde Sinibaldi, and Mattia Algeri. (2017) "T Cell-Depleted and T Cell-Replete HLA-Haploidentical Stem Cell Transplantation for Non-malignant Disorders." *Current Hematologic Malignancy Reports* 12.1: 68-78. Web.

Lang, Peter, Teltschik, Heiko-Manuel, Feuchtinger, Tobias, Muller, Ingo, Pfeiffer, Matthias, Schumm, Michael, Ebinger, Martin, Schwarze, Carl P., Gruhn, Bernd, Schrauder, Andre, Albert, Michael H., Greil, Johann, Urban, Christian, and Handgretinger, Rupert. (2014) "Transplantation of CD3/CD19 Depleted Allografts from Haploidentical Family Donors in Paediatric Leukaemia." *British Journal of Haematology* 165.5: 688-698. Web.

Airoldi, Irma, Bertaina, Alice, Prigione, Ignazia, Zorzoli, Alessia, Pagliara, Daria, Cocco, Claudia, Meazza, Raffaella, Loiacono, Fabrizio, Lucarelli, Barbarella, Bernardo, Maria Ester, Barbarito, Giulia, Pende, Daniela, Moretta, Alessandro, Pistoia, Vito, Moretta, Lorenzo, and Locatelli, Franco. (2015) "γδ T-cell Reconstitution after HLA-haploidentical Hematopoietic Transplantation Depleted of TCR-αβ /CD19 Lymphocytes." *Blood* 125.15 : 2349-2358. Web.

Ruggeri L, Eikema DJ, Bondanza A, Noviello M, van Biezen A, de Wreede LC, Crucitti L, Vago L, Ciardelli S, Bader P, Koc Y, Locatelli F, Veelken JH, Gruhn B, Evans P, Chabannon C, Toubert A,

OBS! Utskriven version kan vara ogiltig. Verifiera innehållet.

Velardi A. Mother Donors Improve Outcomes after HLA Haploidentical Transplantation: A Study by the Cellular Therapy and Immunobiology Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Transplant Cell Ther.* 2022 Apr;28(4):206.e1-206.e6. doi: 10.1016/j.jtct.2022.01.001. Epub 2022 Jan 10. PMID: 35017118.

## Granskare/arbetsgrupp

Malin Olsson, barnsjuksköterska, Barncancercentrum.

Anna Söderstrand, transplantationskoordinator, avd 141, Sektionen för hematologi och koagulation.

# Information om handlingen

**Handlingstyp:** Rutin

**Gäller för:** Verksamhet Barncancercentrum

**Innehållsansvar:** Cecilia Langenskiöld, (cecla1), Sektionschef

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

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

**Dokument-ID:** SU9774-1570060579-146

**Version:** 5.0

**Giltig från:** 2025-02-18

**Giltig till:** 2027-02-17