

Gäller för: Verksamhet Barncancercentrum

Giltig från: 2025-01-09

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

Giltig till: 2027-01-07

Granskad av: Elin Öfverberg, (eliof1), Vårdenhetschef

Godkänd av: Thorsteinn Gunnarsson, (thogu14), Verksamhetschef

# SCT – Konditionering hematologiska sjukdomar

## Revideringar i denna version

Ersätter version 4. Ändringar i denna riktlinje är reviderad text avseende val av konditioneringsbehandling vid sickelcellssjukdom och thalassemi samt tillägg att både patienter med thalassemi och sickelcellssjukdom bör om möjligt genomgå SCT vid ung ålder. SCT indicerat "up-front" för patienter med allvarlig aplastisk anemi och fullt matchad registerdonator. Uppdaterade referenser.

## Syfte

Detta PM ger riktlinjer för konditioneringsbehandling av patienter med hematologiska sjukdomar.

Stamcellstransplantation är i dag den enda behandling som kan bota patienter med svåra hematologiska sjukdomar t ex sickelcellssjukdom och thalassemi. Dessa sjukdomar har en mycket varierande svårighetsgrad och det är därför viktigt att indikationerna för transplantation prövas noggrant i varje enskilt fall.

Konditioneringsbehandlingen inför transplantation av en patient med hemoglobinopati har som mål att skapa plats i benmärgen för de infunderade stamcellerna och att skapa tillräcklig immunosuppression för att förebygga rejektion av stamcellerna. Det har visats att de infunderade stamcellerna kan skapa egen plats i märgen genom en lokal GvHD-reaktion hos en immunosupprimerad patient och detta öppnar möjligheter för konditionerings-scheman med högre grad av immunosuppression och lägre grad av myeloablation än vad som traditionellt använts (1). Rejektion av märgen är en relativt vanlig komplikation vid transplantation av hemoglobinopati och måste beaktas vid val av konditionering. Faktorer som ålder på patienten, grad av järninlagring och källa till stamceller påverkar risken för rejektion.

## Arbetsbeskrivning

### Val av konditioneringsbehandling

Till patienter som transplanteras för hematologiska sjukdomar ska konditioneringen diskuteras och individualiseras för varje patient utifrån de förutsättningar som föreligger. Stamcellstransplantation med obesläktad donator bör endast genomföras på de patienter med en hög risk för allvarliga komplikationer av sin sjukdom och en väl matchad donator finns (2). De rekommendationer som lämnas här behöver ofta modifieras hos den aktuella patienten.

### Sickelcellssjukdom:

Ålder vid SCT är en viktig prediktor för överlevnad där man sett att barn under 5år har utmärkt OS och EFS medan barn över 13 år har klart sämre resultat. Till skillnad från många andra åkommor är resultaten för transplantation med ett HLA identiskt syskon signifikant bättre än med en obesläktad fullt matchad donator. Traditionellt har dessa patienter konditionerats med en myeloablativ regim

bestående av busulfan 4 mg/kg alt 120 mg/m<sup>2</sup> i 4 d) och cyklofosamid (50 mg/kg i 4d) Tillägg av ATG rekommenderas för att reducera GvHD risken. En "modernare" alternativ myeloablative konditionering är kombinationen fludarabin/thiotepa/treosulfan Denna kombination har visat sig ge mindre endotel-toxicitet och således mindre VOD risk, samt mindre risk för kramper (3) och bättre odds för bevarad fertilitet (4). Studier är gjorda med reducerad konditionering med Fludarabin för att minska toxiciteten på lång sikt. Risken för rejektion är dock högre med dessa regimer. Resultat som närmar sig de för fullt matchad register donator har publicerats för transplantation med haplo-identiska stamceller (5,6).

Konditionering med fludarabin/thiotepa/treosulfan/cyklofosamid/ATG samt en låg dos TBI har använts och man har antingen gett cyklofosamid post-SCT eller T-cells renat graftet för att minska GvHD/rejektionsrisken.

### **Thalassemi:**

Också för thalassemi är ålder en viktig faktor för ett lyckat resultat. SCT bör utföras innan 14 års ålder, och allra bäst resultat har man sett innan 7 års ålder (7). Resultaten för transplantationer med HLA matchad syskon donator och fullt matchad registerdonator skiljer sig inte signifikant (8). Vid thalassemi delas patienterna in i 3 riskgrupper beroende på sjukdomens svårighetsgrad och järninlagring.

#### **Riskfaktorer vid BMT av thalassemi (Lucarelli/Pesaro riskfaktorer):**

- Hepatomegali med palpabel lever >2cm nedom hö arcus i mamillarlinjen (finns/finns ej)
- Portal fibros i leverbiopsi (finns/finns ej)
- Otillräcklig effekt av kelatbehandling

Riskklasser för BMT av thalassemi (Lucarelli/Pesaro riskklasser):

Klass I - ingen av riskfaktorerna

Klass II - 1 eller 2 riskfaktorer

Klass III - 3 riskfaktorer

Patienter med thalassemi har en hög rejektions-risk pga hyperplastisk benmärg och allo-sensitivering orsakad av tidigare blodtransfusioner. Myeloablative konditionering med busulfan och cyklofosamid var länge standard men man har allt mer gått över till fludarabin-baserade alternativ som är mindre toxiska ofta i kombination med treosulfan +/- thiotepa (9,10). En positiv effekt av ATG på engraftment har påvisats både vid besläktade och obesläktade donatorer (11).

Patienter tillhörande riskgrupp 3 konditioneras enligt ett protokoll utarbetat av Lucarellis grupp och startar med en förberedande fas av hypertransfusion redan dag -45 tillsammans med intensiv cheleringsbehandling och immunosuppressiv behandling med hydroxyurea och azatioprin. Konditionering är starkt immunosuppressiv och bara delvis myeloablative. Den inleds med fludarabin dag -17 till -13 och följs av busulfan och cyklofosamid i något lägre dos än vanligt samt tillägg av alemtuzumab. Extra GvHD profylax i form av metylprednisolon ges första ca 3 veckorna (12).

### **Fanconis anemi:**

Patienter med Fanconis anemi har ökad risk för maligniteter, framförallt MDS/AML, som del av sin sjukdom och denna risk ökar ytterligare om behandling ges med alkylere och strålning. Det konditioneringsprotokoll som numera används består av fludarabin, reducerad dos cyklofosamid och/eller låg dos TBI samt ATG. Det är viktigt att sträva efter en hög celldos till dessa patienter (>5 x10<sup>7</sup> MNC/kg).

Om transplantationen utförs när patienten redan utvecklat MDS/AML är oddsen för överlevnad dramatiskt sämre.

### **Andra typer av medfödd benmärgssvikt:**

Konditioneringsbehandlingen vid andra typer av medfödda anemier som t ex Diamond-Blackfans anemi och Shwachmanns syndrom får diskuteras i varje enskilt fall då dessa sjukdomar är mycket sällsynta.

## Aplastisk anemi:

Patienter med förvärvad aplastisk anemi behandlas enligt EWOG-SAA. Om patienten har ett HLA-identiskt syskon eller om en fullt matchad registerdonator är tillgänglig rekommenderas stamcellstransplantation med en icke-myeloablativ, immunosuppressiv konditionering innehållande cyklofosamid, fludarabin och ATG (13).

## Några generella regler vid konditioneringsbehandling

- Urat ska kontrolleras på alla patienter från start av konditioneringen till och med dag -1. Om urat > 350 µmol/l, ska behandling med allopurinol sättas in.
- Under hela konditioneringen ska vätska (3 l/m<sup>2</sup>) tillföras, och urin mätas. Om otillräcklig diures bör patienten få urindrivande medel (furosemid). Under de dagar patienten får cyklofosamid ska extra NaCl och mesna (Uromitexan®) tillsättas till droppet.
- 5-HT<sub>3</sub>-antagonist enligt gängse dosering ges profylaktiskt inför cytostatika- eller strålbehandling. Tillägg av betametason kan övervägas.

## Kunskapsöversikt

1. Handbook on Haematopoietic Stem Cell Transplantation. The EBMT Handbook 2019/2024 e-book ISBN 978-3-031-44080-9
2. Julie Kanter, Robert I. Liem, Françoise Bernaudin, Javier Bolaños-Meade, Courtney D. Fitzhugh, Jane S. Hankins, M. Hassan Murad, Julie A. Panepinto, Damiano Rondelli, Shalini Shenoy, John Wagner, Mark C. Walters, Teonna Woolford, Joerg J. Meerpohl, John Tisdale; American Society of Hematology 2021 guidelines for sickle cell disease: stem cell transplantation. *Blood Adv* 2021; 5 (18): 3668–3689
3. Foell J, Kleinschmidt K, Jakob M, Troeger A, Corbacioglu S. Alternative donor: αβ/CD19 T-cell-depleted haploidentical hematopoietic stem cell transplantation for sickle cell disease. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2020;13(2):98–105
4. Faraci M, Diesch T, Labopin M, Dalissier A, Lankester A, Gennery A, Sundin M, Uckan-Cetinkaya D, Bierings M, Peters AMJ, Garwer M, Schulz A, Michel G, Giorgiani G, Gruhn B, Locatelli F, Giardino S, Uyttebroeck A, Riolland F, Itäla-Remes M, Dreger P, Shaw PJ, Bordon V, Schlegel PG, Mellgren K, Moraleta JM, Patrick K, Schneider P, Jubert C, Lawitschka A, Salooja N, Basak GW, Corbacioglu S, Duarte R, Bader P, Pediatric and Transplant Complications Working Parties of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Gonadal function after busulfan compared with treosulfan in children and adolescents undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplant. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019;25(9):1786–91.
5. de la Fuente J, Dhedin N, Koyama T, Bernaudin F, Kuentz M, Karnik L, Socié G, Culos KA, Brodsky RA, DeBaun MR, Kassim AA. Haploidentical bone marrow transplantation with post-transplantation cyclophosphamide plus thiotepa improves donor engraftment in patients with sickle cell anemia: results of an international learning collaborative. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019;25(6):1197–209.
6. Foell J, Schulte JH, Pfrstinger B, Troeger A, Wolff D, Edinger M, Hofmann P, Aslanidis C, Lang P, Holler E, Eggert A, Corbacioglu S. Haploidentical CD3 or αβ T-cell depleted HSCT in advanced stage sickle cell disease. *Bone Marrow Transplant.* 2019;54(11):1859–67
7. Baronciani D, Angelucci E, Potschger U, et al. Hemopoietic stem cell transplantation in thalassemia: a report from the European Society for Blood and Bone Marrow Transplantation Hemoglobinopathy Registry, 2000–2010. *Bone Marrow Transplant.* 2016;51:536–41.
8. Li C, Mathews V, Kim S, George B, Hebert K, Jiang H, Li C, Zhu Y, Keesler DA, Boelens JJ, Dvorak CC, Agarwal R, Auletta JJ, Goyal RK, Hanna R, Kasow K, Shenoy S, Smith AR, Walters MC, Eapen M. Related and unrelated donor transplantation for β-thalassemia major: results of an international survey. *Blood Adv.* 2019;3(17):2562–70
9. Bernardo ME, Zecca M, Piras E, Vacca A, Giorgiani G, Cugno C, Caocci G, Comoli P, Mastronuzzi A, Merli P, La Nasa G, Locatelli F. Treosulfan-based conditioning regimen for

allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in patients with thalassaemia major. Br J Haematol. 2008;143(4):548–51.

10. Bernardo ME, Piras E, Vacca A, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia major: results of a reduced-toxicity conditioning regimen based on the use of treosulfan. Blood. 2012;120:473–6.
11. Bernaudin F, Socie G, Kuentz M, et al. Long-term results of related myeloablative stem cell transplantation to cure sickle cell disease. Blood. 2007;110:2749–56.
12. Sodani P et al. New approach for bone marrow transplantation in patients with class 3 thalassemia younger than 17 years. Blood 2004;104:1201-
13. EWOG-SAA: Consensus for the treatment of SAA, Version 1.7., 21.03.2023

## 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.

## Granskare/arbetsgrupp

Cecilia Langenskiöld, Överläkare, Barncancercentrum.

# Information om handlingen

**Handlingstyp:** Riktlinje

**Gäller för:** Verksamhet Barncancercentrum

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

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

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

**Dokument-ID:** SU9774-1570060579-154

**Version:** 8.0

**Giltig från:** 2025-01-09

**Giltig till:** 2027-01-07