

Gäller för: Verksamhet Barncancercentrum

Giltig från: 2025-01-22

Innehållsansvar: Karin Mellgren, (karme5), Universitetssjukhusöverläkare

Giltig till: 2027-01-19

Granskad av: Elin Öfverberg, (eliof1), Vårdenhetschef

Godkänd av: Thorsteinn Gunnarsson, (thogu14), Verksamhetschef

SCT – Rejektion av stamceller och inget anslag av givna stamceller

Revideringar i denna version

Ersätter version 7 från 2022. Mindre justeringar i textmassan.

Bakgrund/Syfte

Detta PM skall ge definitioner, bakgrund och handlingsplan då märgfunktion är bristfällig eller aldrig etableras efter SCT samt vid sekundärt sviktande märgfunktion.

Arbetsbeskrivning

Vid en stamcellstransplantation oavsett om märg, blod eller navelsträngsblod används, så infunderas en blandning av olika blodceller. Färre än 0.1% av de givna cellerna är hematopoietiska stamceller. Endast dessa celler har förmåga till självförnyelse samtidigt som de kan ge upphov till alla sorters blodkroppar och det är nödvändigt att stamcellerna etablerar sig i benmärgsrummet för att detta ska kunna ske. Något bra ord på svenska för denna process finns inte utan vi talar om *take* och *anslag*. I benmärgen finns stamcellerna i en speciell nisch där den speciella mikromiljön förser stamcellerna med nödvändiga faktorer som leder till självförnyelse, tillväxt och utmognad.

Det första hindret för anslag är uppenbarligen att stamcellen måste klara resan från infusionen i CVK:n via den perifera cirkulationen och olika vävnader till benmärgsnischen. Många stamceller går förlorade redan under den resan t.ex. genom att fastna i mjälten.

Under resans gång utsätts stamcellerna för attacker från patientens immunsystem. Alla immunsystemets celler, både de som tillhör det medfödda (makrofager och NK-celler) och de som tillhör det adaptiva immunsystemet (T-celler) kan döda stamcellerna. Väl framme vid nischen i benmärgen så måste denna vara ledig, dvs. patientens stamceller måste ha dödats eller på annat sätt lämnat nischen fri. De cytostatika som ges inför transplantation har bl.a. till uppgift att skapa plats för nya stamceller. Många av de immunologiska celler som följer med transplantatet har visat sig kunna hjälpa donatorstamcellerna att etablera sig i nischen. Detta har visat sig särskilt tydligt vid transplantation av barn med svår kombinerad immundefekt och är också bakgrunden till transplantation med reducerad konditionering.

Olika faktorer spelar roll för om stamcellerna skall etablera sig beroende på om stamcellerna kommer från märg, perifert blod eller navelsträngsblod. Antalet stamceller som ges är alltid viktigt och genom att ge tillräcklig många kan man ofta kompensera för avsaknad av andra celler. Vid haploidisk transplantation selekteras vissa grupper av T-celler bort för att ha kvar andra av immunförsvarets celler som kan ge hjälp till stamcellen att etablera sig. Ett annat exempel är navelsträngsblod där både antalet stamceller och aktiva T-celler är färre än i märg och perifert blod. Vid användande av navelsträngsblod är totalantalet celler som infunderas av stor betydelse avgörande för *take* eller inte.

Riskfaktorer för märgsvikt

- Lågt antal celler mätt antingen som totalantal nukleära celler (TNC) eller CD34+-celler. För benmärg gäller TNC $<2 \times 10^8/\text{kg}$, för PBSC CD34+-celler $<2 \times 10^6/\text{kg}$ och för CBU TNC $<2.5 \times 10^7/\text{kg}$ om en HLA-identisk givare används.
- MUD om ATG inte ges
- HLA-olikhet mellan givare och mottagare. Mest tydligt är detta vid användande av navelsträngsblod där varje antigens mismatch måste kompenseras med högre celldos, samt vid haploidentisk transplantation.
- Patienter som immuniserats mot olika antigen genom upprepade blodtransfusioner med ofiltrerat blod eller genom många graviditeter
- Blodgruppsinkompatibilitet
- Reducerad konditionering t.ex. vid aplastisk anemi och hemoglobinopati.

Definition

Take definieras som den första dagen av tre konsekutiva med neutrofila granulocyter $>0.5 \times 10^9/\text{l}$ och stabil donorchimerism. Nästa steg är trombocyttransfusionsoberoende och TPK $>50 \times 10^9/\text{l}$ utan trombocyttransfusion de sista 7 dagarna.

Primär svikt (rejektion eller ingen märgfunktion etablerad)

- Märg och perifera stamceller: Ingen *take* = granulocyter <0.5 dag +28 eller tecken till autologt återhämtande av märgfunktionen
- Navelsträngsblod: Ingen *take* av granulocyter dag +42 eller tecken till autologt återhämtande av märgfunktionen och partiell svikt om trombocyter <50 dag +180

Sekundär svikt

- Förlust av märgfunktion helt eller delvis när som helst efter att granulocyter stabilt varit >0.5 och trombocyter >50 . Hotande svikt föregås av ökande andel recipienta celler i blodet, mätt med chimerism--analys.

Åtgärd

Vid *primär svikt* kan som regel inget göras. Det handlar istället om att veta om vilka riskfaktorer som en viss patient har och profylaktiskt försöka anpassa konditioneringen till situationen.

I vissa fall kan man försöka "fylla på" genom att ge mer benmärg eller perifera stamceller utan ny konditionering. Men i de flesta fall handlar det om att förbereda för en re-transplantation.

För att upptäcka *sekundär svikt* följs chimerismstatus regelbundet efter transplantationen. Ibland sker en akut rejektion även lång tid efter transplantationen och då handlar det om att förbereda för re-transplantation.

Ofta kan dålig märgfunktion i form av låga perifera blodvärden och stigande antal recipientceller i perifert blod följas under längre tid. I dessa fall kan den hotande rejektionen ofta behandlas med DLI (Donor lymphocyte infusions, se PM SCT-DLI) eller infusion av mer märg från donatorn utan någon ny konditionering.

Då risken för rejektion vid vissa benigna sjukdomar, t ex Thalassemi, är relativt stor har vi på som rutin att inför SCT göra en autolog back-up på patientens egna stamceller i de fall vi använder en obesläktad donator. Vid primär rejektion kan då denna användas för att snabbt förbättra patientens perifera värden och därmed minska risken för infektioner

Ansvar

Gäller för all personal på Barncancercentrum. Ansvar för spridning och implementering har avdelningschefen. 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 ansvarar för uppföljning/revision av innehållet i riktlinjen.

Medvetet avsteg från rutinen dokumenteras i Melior om rutinen är kopplad till patient. Övriga orsaker till avsteg från rutinen rapporteras i MedControlPRO.

Kunskapsöversikt

1. Kurtzberg J, Prasad VK, Carter SL, et al. Results of the Cord Blood Transplantation Study (COBLT): clinical outcomes of unrelated donor umbilical cord blood transplantation in pediatric patients with hematological malignancies. *Blood* 2008; 112:4318–4327.
2. Mattsson J, Ringdén O, Storb R. Graft failure after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008;14(1 Suppl 1):165-70.
3. Shizuru JA, Bhattacharya D, Cavazzana-Calvo M. The biology of allogeneic hematopoietic cell resistance. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010;16(1 Suppl):S2-7

Granskare/arbetsgrupp

Cecilia Langenskiöld, Transplantationsansvarig överläkare, Barncancercentrum

Information om handlingen

Handlingstyp: Riktlinje verkställighet

Gäller för: Verksamhet Barncancercentrum

Innehållsansvar: Karin Mellgren, (karme5),
Universitetssjukhusöverläkare

Granskad av: Elin Öfverberg, (eliof1), Vårdenhetschef

Godkänd av: Thorsteinn Gunnarsson, (thogu14),
Verksamhetschef

Dokument-ID: SU9774-1570060579-166

Version: 9.0

Giltig från: 2025-01-22

Giltig till: 2027-01-19