

DLI till vuxen patient, HEM 13528

Innehåll

Innehåll.....	1
Syfte och omfattning.....	2
Termer och förkortningar.....	2
Bakgrund.....	2
Strategier för att minska toxicitet	2
Indikationer	3
Patientinformation.....	3
Beställning och ordination.....	3
Administrering	3
Förslag på doseringsschema.....	4
A. Syskondonator (HLA-identisk)	4
Manifest recidiv.....	4
MRD recidiv eller kvarvarande MRD efter HSCT, mixed chimerism.....	4
Förstärkt immunterapi vid högrisk patient för recidiv eller vid dåligt T-cells anslag.	5
B. Obesläktad donator (URD) och haplo-identisk släktingdonator	5
Manifest recidiv.....	5
MRD recidiv eller kvarvarande MRD efter SCT, mixed chimerism	5
Förstärkt immunterapi vid högrisk patient för recidiv eller vid dåligt T-cells anslag.	6
Uppföljning efter DLI	6
Profylaxbehandling efter DLI	6
Avsteg från beskriven rutin	6
Referenser	7
Relaterade dokument.....	7
Litteraturreferenser	7
Dokumenthistorik	8

Syfte och omfattning

Detta PM riktar sig till läkare vid HEM och omfattar vuxna patienter ≥ 18 år.

För barn, se [DLI indikation och dosering BARN XB1](#).

Termer och förkortningar

Dag +	Antal dagar efter HSCT (som är dag 0)
DLI	Donator lymfocyt infusion
GvHD	Graft versus Host Disease
GvL	Graft versus Leukemi
HEM	Sektionen för hematologi
HSCT	Blodstamcellstransplantation
MRD	Minimal Residual Disease (minsta dektekbara sjukdom)
SOP	Utförandebeskrivning (Standard operating procedures)
URD	Unrelated donor (obesläktad donator)

Bakgrund

Effekten av DLI (donator lymfocyt infusion) är beroende av vilken sjukdom som behandlas. Bäst evidens finns vid KML. Optimal DLI dos är inte definierad. Dos-respons effekt är bäst undersökt vid KML; med ökande doser ses ökande svar och effektiv dos korrelerar till sjukdomsstadium (molekylär, cytogenetisk sjukdom etc.) samt donator typ (URD eller syskon). Effekten av DLI kan komma först efter 2–3 mån, full effekt kan dröja ännu längre.

GvHD och aplasi är de allvarligaste bieffekterna av DLI. GvHD tycks inte vara relaterad till underliggande malignitetstyp utan till dos T-celler och tidpunkt för DLI i relation till transplantation. DLI dos 10^5 /kg dag 0 kan ge GvHD medan 10^7 /kg dag +360 kan tolereras väl. En hypotes är att inflammatoriska cytokiner, vilka produceras post transplant aktiverar alloreaktiva T-celler och sänker tröskeln för GvHD. Risk för GvHD (vid DLI) ökar vid äldre donator, kvinnlig donator till man och HLA mismatch.

Strategier för att minska toxicitet

Doseskalering DLI - i en KML studie har bulky dose regim jämförts med doseskalering. Remissionsfrekvens blev densamma men GvHD incidensen var lägre vid doseskalering.

Optimalt intervall mellan doser – definition på optimalt saknas men Mackinnon et al rekommenderar minst 3 mån mellan eskalerade doser vid stabil sjukdom.

Indikationer

1. Manifest recidiv efter HSCT
2. MRD-recidiv eller kvarvarande MRD efter HSCT
3. Mixed chimerism (framför allt sjunkande donator chimerism vid malign sjukdom)
4. Immunoterapi vid högrisk för recidiv (DLI ges för att förstärka GvL effekt)
5. Dåligt T-cellsanslag

Innan DLI ges skall immunsuppressiv terapi ha avslutats.

Tidigare svår GvHD utgör kontraindikation.

Patientinformation

[DLI, patientinformation >18 år XD446](#)

[DLI, patientinformation >18 år ENGELSKA XD496](#)

Beställning och ordination

DLI beställs elektroniskt i Cryus Watch, se [Cryus Watch – beställa stamceller och DLI AL13622](#).

Samtliga specialister och ST-läkare vid HEM har personlig inloggning (behörighet beslutas av sektionschef på HEM och administreras av läkare vid KITM Stamcellslab). Programvara finns på samtliga läkardatorer på HEM. Kontakta kvalitetsutvecklare vid behov av fler.

DLI ordinerar i läkemedelslistan i Cosmic.

Administrering

Donatorlymfocyter kan ges antingen i perifer eller central ven. Lymfocyterna kan vara färska eller frystinade. Lämplig premedicinering är till vuxna paracetamol och antihistaminpreparat. Steroider bör inte ges.

Se läkar-PM: [Infusion av hematopoietiska stamceller AL8727](#)

För kännedom, sjuksköterske-SOP: [Allogen HSCT, transplantation, även cord och DLI, barn och vuxen, SOP, HEM 12848](#).

Förslag på doseringsschema

A. Syskondonator (HLA-identisk)

Manifest recidiv

Högproliferativ sjukdom (akut leukemi, KML i blasttransformation, högmalignt NHL mm)

Grundförutsättning är att recidiv är cytostatikakänsligt, dvs. att terapisvar erhållits efter induktionskur given för återfall/transformation. I penifas efter nästkommande cytostatikakur kan DLI övervägas.

DLI nr 1: 10^7 /kg

DLI nr 2: 5×10^7 /kg

DLI nr 3: 10^8 /kg

Intervall mellan doser bör vara 2–3 månader.

Avsluta terapi om GvHD uppträder eller när mål för terapi nåtts.

Lågproliferativ sjukdom (KLL, KML, lågmaligna lymfom, MDS, MM mm)

Överväg initial cytostatikaterapi för att nå MRD.

DLI nr 1: 10^6 /kg

DLI nr 2: 10^7 /kg

DLI nr 3: 5×10^7 /kg

DLI nr 4: 10^8 /kg

Intervall mellan doser bör vara 3 månader.

Avsluta terapi om GvHD uppträder eller när mål för terapi nåtts.

MRD recidiv eller kvarvarande MRD efter HSCT, mixed chimerism

Högproliferativ sjukdom (akut leukemi, KML i blasttransformation, högmalignt NHL mm)

DLI nr 1: 10^7 /kg

DLI nr 2: 5×10^7 /kg

DLI nr 3: 10^8 /kg

Intervall mellan doser bör vara 3 månader.

Avsluta terapi om GvHD uppträder eller när mål för terapi nåtts.

Lågproliferativ sjukdom (ex KLL, KML, lågmaligna lymfom, MDS, MM mm)

DLI nr 1: 10^6 /kg

DLI nr 2: 10^7 /kg

DLI nr 3: 5×10^7 /kg

DLI nr 4: 10^8 /kg

Intervall mellan doser bör vara 3 månader.

Avsluta terapi om GvHD uppträder eller när mål för terapi nåtts.

Förstärkt immunterapi vid högrisk patient för recidiv eller vid dåligt T-cells anslag.

DLI nr 1: 10^6 /kg

DLI nr 2: 10^7 /kg

DLI nr 3: 5×10^7 /kg

DLI nr 4: 10^8 /kg

Intervall mellan doser bör vara 3 månader.

Avsluta terapi om GvHD uppträder eller när mål för terapi nåtts.

B. Obesläktad donator (URD) och haplo-identisk släktingdonator

Grundregel, börja en 10 potens lägre än vid syskondonatorer

Manifest recidiv

Högproliferativ sjukdom (akut leukemi, KML i blasttransformation, högmalignt NHL mm)

Grundförutsättning är att recidiv är cytostatikakänsligt, dvs. att terapisvar erhållits efter induktionskur given för återfall/transformation. I penifas efter nästkommande cytostatikakur kan DLI övervägas.

DLI nr 1: 10^6 /kg

DLI nr 2: 10^7 /kg

DLI nr 3: 5×10^7 /kg

DLI nr 4: 10^8 /kg

Intervall mellan doser bör vara 2-3 månader.

Avsluta terapi om GvHD uppträder eller när mål för terapi nåtts.

Lågproliferativ sjukdom (KLL, KML, lågmaligna lymfom, MDS, MM mm)

Överväg initial cytostatikaterapi för att nå MRD.

DLI nr 1: 10^5 /kg

DLI nr 2: 10^6 /kg

DLI nr 3: 10^7 /kg

DLI nr 4: 5×10^7 /kg

DLI nr 5: 10^8 /kg

Intervall mellan doser bör vara 3 månader.

Avsluta terapi om GvHD uppträder eller när mål för terapi nåtts.

MRD recidiv eller kvarvarande MRD efter SCT, mixed chimerism

Högproliferativ sjukdom (Akut leukemi, KML i blasttransformation, högmalignt NHL)

DLI nr 1: 10^6 /kg

DLI nr 2: 10^7 /kg

DLI nr 3: 5×10^7 /kg

DLI nr 4: 10^8 /kg

Intervall mellan doser bör vara 3 månader.

Avsluta terapi om GvHD uppträder eller när mål för terapi nåtts.

[Lågproliferativ sjukdom](#) (KLL, KML, lågmaligna lymfom, MDS, MM mm

DLI nr 1: 10^5 /kg

DLI nr 2: 10^6 /kg

DLI nr 3: 10^7 /kg

DLI nr 4: 5×10^7 /kg

DLI nr 5: 10^8 /kg

Intervall mellan doser bör vara 3 månader.

Avsluta terapi om GvHD uppträder eller när mål för terapi nåtts.

[Förstärkt immunterapi vid högrisk patient för recidiv eller vid dåligt T-cells anslag.](#)

DLI nr 1: 10^5 /kg

DLI nr 2: 10^6 /kg

DLI nr 3: 10^7 /kg

DLI nr 4: 5×10^7 /kg

DLI nr 5: 10^8 /kg

Intervall mellan doser bör vara 3 månader.

Avsluta terapi om GvHD uppträder eller när mål för terapi nåtts.

Uppföljning efter DLI

Kontroll av blodstatus, lever- och elstatus med 2–4 veckors intervall i minst 3 mån efter DLI dos. Om DLI givits pga. mixed chimerism tas ny chimerismanalys 4 veckor efter DLI dos.

Monitorering med PCR för CMV och EBV i blod behövs inte rutinmässigt.

Profylaxbehandling efter DLI

Pneumocystis profylax samt herpes profylax under och minst 3 mån efter avslutad DLI. Dosering som vid allogen HSCT.

Immunsuppression skall inte ges profylaktiskt.

Avsteg från beskriven rutin

Vid avsteg från beskriven rutin bör orsaken dokumenteras i patientjournal i Cosmic.

Referenser

Alla dokument med ID-nummer finns tillgängliga via Region Uppsalas dokumentplattform DocPlus <http://publikdocplus.regionuppsala.se/> där inget annat anges. Alla dokument med ändelse HEM är skapade av sektionen för Hematologi. Länkar hämtade 2019-04-08 där inget annat anges.

Relaterade dokument

[Allogen HSCT, transplantation, även cord och DLI, barn och vuxen SOP, HEM 12848](#)

[Cryus Watch – beställa stamceller och DLI AL13622](#). Framtagen av KITM stamcellslab. Finns i Centuri. Dokumentet kan inte öppnas utanför Region Uppsalas nätverk. Kontakta Ansvarig (se sidhuvud på första sidan) för hjälp.

[DLI indikation och dosering BARN XB1](#) Framtagen av sektionen för Blod- och tumörsjukdomar (BONK). Finns i Centuri. Dokumentet kan inte öppnas utanför Region Uppsalas nätverk. Kontakta Ansvarig (se sidhuvud på första sidan) för hjälp.

[DLI, patientinformation >18 år, HEM XD446](#) Finns i Centuri. Dokumentet kan inte öppnas utanför Region Uppsalas nätverk. Kontakta Ansvarig (se sidhuvud på första sidan) för hjälp.

[DLI, patientinformation >18 år ENGELSKA, HEM XD496](#) Finns i Centuri. Dokumentet kan inte öppnas utanför Region Uppsalas nätverk. Kontakta Ansvarig (se sidhuvud på första sidan) för hjälp.

[Infusion av hematopoietiska stamceller AL8727](#) Framtagen av KITM stamcellslab. Finns i Centuri. Dokumentet kan inte öppnas utanför Region Uppsalas nätverk. Kontakta Ansvarig (se sidhuvud på första sidan) för hjälp.

Litteraturreferenser

Peggs, K.S., Thomson, K., Daniel, P. et al. Dose-escalated donor lymphocyte infusions following reduced intensity transplantation: toxicity, chimerism, and disease responses. *Blood* 2004;103(4):1548-56.

Makinnon, S., Papadopoulos, E.B., Caabasi, M.H. et al. Adoptive immunotherapy evaluating escalating doses of donor leukocytes for relapse of chronic myeloid leukemia after bone marrow transplantation: separating graft versus leukemia response from graft versus host disease. *Blood* 2004;83:3377-83.

Deol, A. & Luma, G.L. Tumour Review. Role of donor lymphocyte infusions in relapsed hematological malignancies after stem cell transplantation revisited. *Cancer Treatment Reviews*, 2010;36,528–38.

Roddie, C & Peggs, K.S. Donor lymphocyte infusion following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation *Expert Opin. Biol. Ther.* 2011;11(4):473-87.

Bar M, Sandmaier B M, Inamoto Y et al. Donor lymphocyte infusion for relapsed hematological malignancies after allogeneic hematopoietic cell transplantation. Prognostic relevance of the initial CD3+ T cell dose. *Biol Bone Marrow transplantation* 2013;9:949-957

Zeidan A M, Forde P M, Symons H et al HLA-haploidentical donor lymphocyte infusions for patients with relapsed haematologic malignancies after related HLA-haploidentical bone marrow transplantation. *Biol Bone Marrow transplantation* 2014;20:314-318.

Ghiso A, Raiola AM, Gualandi F et al. DLI after haploidentical BMT with post-transplant CY. *Bone Marrow Transplantation* 2015;50:56-61.

Dokumenthistorik

Version	Orsak / ändring	Datum
1 XD202	Författare: Kristina Carlson (öl) Granskare: Merete Adegunle (kvalitetsutvecklare), Martin Höglund (öl), Janet Lundqvist (ssk), Anette Skoglund (AC), Lena Svärd (ssk) Kompetensansvarig: Kvalitetsutvecklare för e-post	2011-12-13
2	Tillägg omfattning, barn-dokument, beställning, patientinformation, administrering, DLI vid haplo, uppdatering referenser. Granskare: Kristina Carlson, Merete Adegunle	2016-02-22
1 13528	Länk till dokumentet i DocPlus	2017-01-02
2	Innehåll överflyttat till DocPlus. Länkar uppdaterade. Ej faktagranskad.	2017-09-11
3	DLI ordinerar i Cosmic.	2018-06-19