

Val av donator och konditioneringsterapier vid allogen HSCT, BOTbarn 13542

Innehåll

Syfte och omfattning.....	2
Termer och förkortningar	2
Val av donator.....	3
Konditioneringsterapi.....	4
Arbetsgruppers rekommendationer	4
Maligna blodsjukdomar	4
ALL, akut lymfatisk leukemi	4
AML, akut myeloisk leukemi	5
Patienter med MDS och JMML	5
KML, kronisk myeloisk leukemi	5
Lymfom	5
Icke-maligna hematologiska sjukdomar	5
Sicklecellanemi	5
Thalassemi	5
Fanconis anemi.....	6
Andra typer av medfödd benmärgssvikt	6
SAA, svår aplastisk anemi	6
Primära immundefekter	6
IEM, inborn errors of metabolism	6
Avsteg från beskriven rutin	6
Referenser	6
Dokumenthistorik	7

Syfte och omfattning

Detta PM riktar sig till läkare vid BOTbarn och beskriver rekommenderade konditioneringsterapier och val av blodstamscellskälla vid allogen HSCT för BARN <18 år.

Termer och förkortningar

ALL	Akut lymfatisk leukemi
AML	Akut myeloisk leukemi
ATG	Anti-thymocyt-globulin
BM	Benmärg
BOTbarn	Sektionen för blod- och tumörsjukdomar hos barn
Bu	Busulfan
Clo	Clofarabin
CMV	Cytomegalovirus
Cy	Cyklofosfamid
IEM	Inborn errors of metabolism
Flu	Fludarabin
ftBI	Fraktionerad helkroppsbestrålning
GvHD	Graft versus host disease
HEM	Sektionen för Hematologi
HLA	Human Leucocyte Antigen
KML	Kronisk myeloisk leukemi
MDS	Myelodisplastisches syndrom
Mel	Melfalan
NOPHO	Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology
PBSC	Perifera blodstamceller
RCC	Refractory Cytopenia of Childhood
RD	Besläktad donator
SAA	Svår aplastisk anemi
TDM	Therapeutic drug measuring, koncentrationsbestämning
Thio	Thiotepa
TNC	Totala nukleära celler

Treo	Treosulfan
URD	Obesläktad donator
VP	Etoposid

Val av donator

HLA (Human Leucocyte Antigen) typning initieras efter diskussion i läkargruppen. I första hand görs HLA-typning inom hela familjen dvs föräldrar och ev. syskon. Kompletterande HLA typning kan behövas av ev. andra närstående för att kunna bestämma vilka haplotyper patienten har ärvt. Innan HLA-typningen genomförs ska såväl vårdnadshavare som syskon vara informerade om syftet med en sådan typning och att de har rätt att avböja prover för HLA-typning, se dokument [HLA-typning patient < 18 år, syskon och föräldrar \(SOP\) 13948](#).

Finns ingen HLA-identiskt besläktad givare, söker man efter en obesläktad donator i register över frivilliga givare. Sökningen utförs av KITM efter patienten är anmäld till BMT rond samt URD sökningsremiss har skickats.

HLA-systemet är av avgörande betydelse vid transplantation och analyseras idag med DNA-baserat teknik. Val av donator baseras på resultaten av high resolution typning för HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1, -DPB1 där man strävar efter att en match på dessa antigen (10/10 match). Sökning görs av KITM och svaras ut med en rekommendation för val av givare. Valet behöver dock bekräftas av ansvarig läkare för att gå vidare i processen. Även stamcellskälla behöver meddelas.

Om man har flera donatorer väljs manlig, ung, CMV matchad och ABO-matchad donator.

Val av donator:

1. HLA:
 - a. För benmärg och perifera stamceller: vi strävar efter att 10 av 10 HLA-antigen ska vara lika mellan patient och givare (HLA-A, B, C, DRB1, DQB1). Vid vissa indikationer kan även 9/10 kan accepteras i vissa fall.
2. CMV:
 - a. Om patient är CMV pos. bör man i första hand välja en donator som är också CMV pos. före en som är CMV neg.
 - b. Om patient är CMV neg. ska man sträva efter CMV neg. donator.
3. Kön:
 - a. För en manlig patient väljs en manlig donator före en kvinnlig donator.
4. Ålder:
 - a. Ung donator (<35 år) bör väljas före äldre donator med hänsyn till sannolikheten att kunna samla in tillräckligt med stamcellerna. Donatorer över 50 år bör undvikas.
5. Stamcellskälla:
 - a. Benmärg väljs före perifera stamceller.
 - b. Navelsträngsblod är ett alternativ när:
 - i. man inte hittar någon givare för benmärg eller perifera stamceller.
 - ii. transplantationen behöver genomföras mer akut (inom 4-8 veckor). Observerar dock möjligheten för en haploidentisk givare.
 - c. Haploidentisk givare kan i vissa fall användas som donator.
6. Vid användning av navelsträngsblod:

- a. En navelsträngsenhet HLA typas på HLA A, B, DRB1. Vi strävar även här efter en fullmatch (6/6 match) dock accepteras även mismatchade enheter då resultaten inte påverkas lika mycket som vid BM eller PBSC transplantation.
- b. En avgörande faktor är cellmängden som beräknas i antalet totala nukleära celler (TNC) som bör ligga över $TNC\ 3,0 \times 10^7/kg$. En viss skillnad mellan HLA antigener kan kompenseras med högre celldos.

Angående blodstamcellskälla väljs i första hand benmärg och i andra hand perifera blodstamceller. Återfallsrisken är större när benmärg väljs och GvHD-risken är större om perifera blodstamceller ges. Medan man kan acceptera PBSC för behandling av maligna sjukdomar, ska man inte använda dem i första hand för behandling av icke-maligna sjukdomar, där överlevnad kan påverkas negativt om man använder perifera stamceller.

Konditioneringsterapi

Ordet "konditionering" betyder förberedning inför transplantationen. Konditionering spelar en central roll inom HSCT, och har 3 viktiga mål: 1) att skapa plats för dem nya blodstamceller, 2) att skapa tillräcklig immunosuppression för att förebygga avstötning av donatorns blodstamceller och 3) tar bort kvarvarande cancerceller.

Konditionering ges i första hand enligt studie, i andra hand enligt vårdprogram och i tredje hand enligt följande lokala rekommendationer.

Arbetsgruppers rekommendationer

NOPHO, den nordiska barnonkologiska samarbetsorganisationen, har en mängd arbetsgrupper som rekommenderar behandlingar vid olika tillstånd. Ibland har NOPHO egna behandlingsprotokoll, ibland gemensamt med andra organisationer, och ibland kan arbetsgruppen rekommendera en behandling som "best available therapy".

Arbetsgruppernas rekommendationer finns uppdaterade på NOPHOs hemsida, www.nopho.org, där lösenord krävs för åtkomst. Alla protokoll finns också i pappersformat på läkarexpedition, BOTbarn mottagningen eller på pediatrika forskningsenheten. Diagnosansvarig läkare ansvarar för att gällande protokoll uppdateras. Alla läkare på BOTbarn i Uppsala är medlemmar i NOPHO, och har åtkomst till medlemssidorna. Det har också forskningssköterskorna.

Maligna blodsjukdomar

Till patient som transplanteras för en leukemi eller en MDS utgör en myeloablativ konditionering standard. En reducerad konditionering (RIC) kan komma i fråga i vissa fall t ex i situationerna där hög transplantationsrelaterad mortalitet (TRM) förväntas.

ALL, akut lymfatisk leukemi

Vid konditionering av en patient med ALL har TBI-baserad konditionering gett bättre resultat för överlevnad och mindre återfallsrisk (data från "ALL SCT ped Forum 2012" studie) och rekommenderas i allmänhet. Vid vår enhet använder vi i "ALL SCT ped Forum 2012" studie rekommenderat standardarm för barn >4 år med fraktionerad TBI-VP (TBI 6 x 2Gy, VP 60mg/kg). Randomisering i denna studie är stängt och alla barn > 4 år får TBI-baserad konditionering.

Till patienter som transplanteras med icke-besläktat donator läggs antithymocytglobulin (ATG) till behandlingen. Till barn <4 år där TBI ger stora biverkningar väljs i stället cytostatika baserat konditionering enligt "ALL SCT ped Forum 2012" studie och behandlas med Flu-Thio-Bu (Fludarabin 150

mg/m², Thiotepa 10 mg/kg, Busulfan iv med TDM) eller Flu-Thio-Treo (Fludarabin 150 mg/m², Thiotepa 10 mg/kg, Treosulfan 42g/m²).

AML, akut myeloisk leukemi

Vid AML är standardregimen Bu-Cy-Mel (Busulfan iv med TDM, Cyclophosphamide 120 mg/kg, Melphalan 140 mg/m²) med tillägg av ATG vid icke-besläktad donator. Om patient ingår i SCRIPT-AML studie, kan man randomiseras till standardarmen Bu-Cy-Mel eller till experimentella armen Clo-Flu-Bu.

Patienter med MDS och JMML

Patienter med RCC (Refractory Cytopenia of Childhood) med hypocellulär benmärg och normal eller okänd karyotyp, eller karyotyp utan monosomy 7, utan del(7q), och med mindre än 2 abberationer, får konditionering med Flu-Treo (Fludarabin 160 mg/m², Treosulfan 42g/m²).

Patienter med RCC med normo- eller hypercellulärbenmärg och normal eller okänd karyotyp, eller karyotyp utan monosomi 7, utan del(7q), och med mindre än 2 abberationer, får konditionering med Flu-TT-Treo (Fludarabin 160 mg/m², Thiotepa 8 mg/kg, Treosulfan 42 g/m²).

Patienter med RCC och med monosomi 7, del(7q), eller med ≥ 2 abberationer, oberoende av cellularitet, konditioneras med Flu-TT-Treo (Fludarabin 160 mg/m², Thiotepa 8 mg/kg, Treosulfan 42 g/m²).

Patienter med MDS-EB, RAEB, RAEB-T, MDS-AML konditioneras med Bu-Cy-Mel (Busulfan iv med TDM, Cyclophosphamide 120 mg/kg, Melfalan 140 mg/m²).

Patients med JMML konditioneras med Bu-Cy-Mel eller Flu-TT-Treo, beroende på mutationsanalys.

Patienter som transplanteras med obesläktad donator får dessutom tillägg av ATG.

Se aktuella "Guidelines for hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in childhood MDS and JMML" (www.nopho.org)

KML, kronisk myeloisk leukemi

Barn med KML konditioneras i allmänhet med Bu-Cy.

Lymfom

För barn med Non-Hodgkin Lymfom (NHL) väljs i allmänhet samma konditionering som för ALL.

Icke-maligna hematologiska sjukdomar

Till patient som transplanteras för hematologiska sjukdomar ska konditionering diskuteras och individualiseras för varje patient utifrån de förutsättningarna som föreligger. Om HSCT med icke-besläktad donator är indicerad, diskuteras för varje enskilda fall separat. Hänsyn tas till kliniska förutsättningar och till riskerna för allvarliga komplikationer av sin sjukdom. De rekommendationerna som lämnas här behöver ofta modifieras hos den aktuella patienten.

Sicklecellanemi

Dessa patienter kan konditioneras med myeloablativ konditionering Bu-Cy (Busulfan 14-16 mg/kg, Cyklofosamid 200 mg/kg) eller med Fludarabin-beserad konditionering (t ex: Fludarabin 150 mg/m², Thiotepa 8 mg/kg, Treosulfan 42 g/m²), med tillägg av ATG.

Thalassemi

Vid behandling av patienter med thalassemi tas hänsyn till sjukdomens svårighetsgrad och järninlagring (Lucarelli/Pesaro riskfaktorer). Konditionering med Bu-Cy har varit en av dem mest använda regimen, med tillägg av Azathioprin, Hydroxyurea och Fludarabin för hög-risk patienter. Under senaste åren har man

introducerat nya konditioneringsregimer som är Treosulfan-baserade och löper lägre risk för TRM och rejektion (t ex: Fludarabin 150 mg/m², Thiotepa 8 mg/kg, Treosulfan 42 g/m²), med tillägg av ATG.

Fanconis anemi

Patienter med Fanconis anemi har ökad risk för maligniteter som del av sin sjukdom och denna risk ökar ytterligare om behandling ges med alkylere och strålning. Det konditioneringsprotokoll som numera används består av Flu-Cy (Fludarabin 150 mg/m², Cyklofosfamid 20 mg/kg) och ATG. Det är viktigt att sträva efter en hög celldos till dessa patienter.

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.

SAA, svår aplastisk anemi

Patienter med förvärvad aplastisk anemi behandlas enligt EWOG-SAA. Om patienten har en HLA-identiskt syskon, rekommenderas HSCT med en icke-myeloablative, immunosuppressiv konditionering med Cy-ATG (Cyklofosfamid 200 mg/m², ATG). Om donatorn är en icke besläktad givare, ges konditionering med Flu-Cy-ATG (Fludarabin 120 mg/m², Cyklofosfamid 120 mg/m², ATG).

Primära immundefekter

För patienter som transplanteras för primära immundefekter ska konditionering diskuteras vidare för varje patient och individualiseras utifrån de förutsättningar som föreligger. Som bas används konditioneringsregimen från EBMT/ESID Guidelines for HSCT for primary immunodeficiencies.

IEM, inborn errors of metabolism

Mucopolysackaridoser (ex Hurler), leukodystrofier och en stor grupp övriga IEM, mycket sällsynta sjukdomar som Niemann-Pick, Osteopetros, ADA-deficiency och Gaucher – indikationer för HSCT förändras snabbt, och man bör konsultera nationella eller nordiska SCT-arbetsgruppen.

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. Länkar hämtade 2023-01-03 där inget annat anges.

[Konditioneringsregimer och val av blodstamcellskälla vid allogen HSCT VUXNA, HEM 13543](#)

Rekommendationer NOPHO arbetsgrupper: www.nopho.org

Guidelines for hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in childhood MDS and JMML (www.nopho.org)

[EBMT Handbook, 6th Edition](#). (2012). Hämtad den 3 jan 2023 från www.esh.org

[EBMT/ESID Guidelines for haematopoietic stem cell transplantation for primary immunodeficiencies 2017](#)

Angelucci E, Matthes-Martin S, Baronciani D, Bernaudin F, Bonanomi S, Cappellini MD, Dalle JH, Di Bartolomeo P, de Heredia CD, Dickerhoff R, Giardini C, Gluckman E, Hussein AA, Kamani N, Minkov M, Locatelli F, Rocha V, Sedlacek P, Smiers F, Thuret I, Yaniv I, Cavazzana M, Peters C; *Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia major and sickle cell disease: indications and management recommendations from an international expert panel*. EBMT Inborn Error and EBMT Paediatric Working Parties. *Haematologica*. 2014 May;99(5):811-20. doi: 10.3324/haematol.2013.099747

Bacigalupo A. *Alternative donor transplants for severe aplastic anemia*. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2018 Nov 30;2018(1):467-473. doi: 10.1182/asheducation-2018.1.467.

Bacigalupo A. *How I treat acquired aplastic anemia*. *Blood*. 2017 Mar 16;129(11):1428-1436. doi: 10.1182/blood-2016-08-693481. Epub 2017 Jan 17. Review.

de la Fuente J, Baruchel A, Biondi A, de Bont E, Dresse MF, Suttorp M, Millot F; International BFM Group (iBFM) Study Group Chronic Myeloid Leukaemia Committee. *Managing children with chronic myeloid leukaemia (CML): recommendations for the management of CML in children and young people up to the age of 18 years*. *Br J Haematol*. 2014 Oct;167(1):33-47. doi: 10.1111/bjh.12977.

Lucarelli G, Galimberti M, Polchi P, Angelucci E, Baronciani D, Giardini C, Andreani M, Agostinelli F, Albertini F, Clift RA. *Marrow transplantation in patients with thalassemia responsive to iron chelation therapy*. *N Engl J Med*. 1993 Sep 16;329(12):840-4.

Sevilla J, Fernández-Plaza S, Diaz MA, Madero L; Paediatric Disease Working Party of the EBMT. *Bone Marrow Transplant*. 2005 Mar;35 Suppl 1:S17-21. Review

Dokumenthistorik

Författare

Natalja Jackman, specialistläkare, Blod- och tumörsjukdomar hos barn, VO Barnsjukhuset.

Datum

- | | |
|------------|--|
| 2017-01-02 | Dokument (XD518) flyttat från Centuri till DocPlus. Författare: Johan Arvidson (öl BONK)
Granskare: Kristina Carlson (programansvarig öl HEM), Merete Adegunle (kvalitetsutvecklare) Kompetensansvarig: Kvalitetsutvecklare för e-post. |
| 2020-01-17 | Överfört innehåll. Tillagt Val av donator. Borttaget kontaktuppgifter till NOPHO förutom ordförande. Omfattande uppdatering konditionering. Uppdaterat länkar. Författarskap övertagits av Natalja Jackmann. Granskare: Se elektronisk versionshistorik. |
| 2022-11-11 | Natalja Jackman har granskat dokumentet pga utgången datum. Uppdatering av länkar. Ändrat dokumentansvarig till sc Josefine Palle (tidigare öl Honar Cherif). |