

Gäller för: Verksamhet Barncancercentrum

Giltig från: 2024-04-18

Innehållsansvar: Cecilia Langenskiöld, (cecla1), Sektionschef

Giltig till: 2024-09-30

Granskad av: Elin Öfverberg, (eliof1), Verksamhetsutvecklare

Godkänd av: Thorsteinn Gunnarsson, (thogu14), Verksamhetschef

# SCT – Konditionering immunodefekter

## Revideringar i denna version

Ersätter tidigare version från 2018-02-05. Omfattande ändringar i denna version baserat på uppdaterade riktlinjer från EBMT/ESID med sex olika protokoll jämfört med tidigare fyra. Kramprofylax är ändrat från Iktorivil till Levetiracetam. Treosulfan är ej längre licenspreparat samt dosering är ändrad. Tillägg av medicinförklaringar.

## Bakgrund/Syfte

Detta PM ger riktlinjer för konditioneringsbehandling av patienter med immunodefekter.

De flesta primära medfödda immunodefekter är mycket sällsynta. Den vanligast förekommande är svår kombinerad immunodefekt (SCID), där 1–2 barn föds per år i Sverige. Andra primära medfödda immunodefekter är så ovanliga att man kan uppskatta att ett barn föds med sjukdomen vart tredje till vart femte år i Sverige. Idag känner man till mer än 400 olika primära immunodefekter. De omfattar ett brett spektrum av olika defekter i det medfödda och adaptiva immunförsvaret. Dessa sjukdomar har en mycket varierande svårighetsgrad och det är därför viktigt att indikationerna för transplantation provas noggrant i varje enskilt fall. För vissa av immunodefekterna är indikationen för transplantation självklar, t.ex. svår kombinerad immunodefekt, medan för andra varierar indikationen.

Konditioneringsbehandlingen innan transplantation av en primär immunodefekt har som mål att skapa plats för de infunderade stamcellerna i benmärgen och att skapa tillräcklig immunosuppression för att förebygga rejektion av de nya stamcellerna. De infunderade stamcellerna kan skapa egen plats i märgen genom en lokal GvHD-reaktion hos en immunosupprimerad patient och detta öppnar möjligheter att använda konditionerings-scheman med högre grad av immunosuppression och lägre grad av myeloablation än vad som traditionellt använts (1). Vissa immunodefekter, t ex SCID, kräver som regel ingen eller lågintensiv konditionering innan transplantationen. Risk för rejektion av märgen ska beaktas vid val av konditionering. Faktorer som ålder på patienten och källa till stamceller påverkar risken för rejektion.

## Arbetsbeskrivning

### Val av konditioneringsbehandling

För patienter som transplanteras för primära immunodefekter ska konditioneringen diskuteras för varje patient och individualiseras utifrån de förutsättningar som föreligger. Som bas används konditionerings-scheman från EBMT/ESID WP Inborn Errors (2). Initialt användes en myeloablativ konditionering med cyklofosamid (CY) och busulfan (BU) som bas. Denna konditionering är dock relativt toxisk och kan kompliceras av bl. a veno-ocklusiv sjukdom (VOD). Dessutom har det senaste decenniets sökande efter alternativa konditionerings-scheman visat att för de flesta primära immunodefekter uppnås bättre resultat med reducerad konditionering. I stort har därför den traditionella BU/CY-konditionering övergetts.

Den senaste versionen av EBMT/ESIDs riktlinjer anger sex konditioneringsalternativ, A-F med varierande grad av myeloablation. Protokoll A och B rekommenderas till patienter utan tidigare organotoxicitet och icke-SCID sjukdomar där full donorchimerism är önskvärd. Protokoll C och D

rekommenderas till patienter med känd organtoxicitet och/eller där man kan förväntas få gott cellanslag även med reducerad konditionering, blandchimerism är mer vanligt förekommande. Protokoll E rekommenderas till patienter med känd organtoxicitet och/eller där full myeloiskt cellanslag ej är nödvändigt. Protokoll F används huvudsakligen för patienter med DNA reparations sjukdomar där alkylereare bör ges i låga doser. Var och en har sina variationer beroende på val av donator och typ av immundefekt. För detaljer kring hur de olika protokollen används se under respektive sjukdom nedan samt referensartikel (2).

	M
A	Busulfan AUC=85-95 mg*h/L Fludarabin 160 mg/m <sup>2</sup>
B	Treosulfan 30-42 g/m <sup>2</sup> Fludarabin 150-160 mg/m <sup>2</sup> Thiotepa 8-10 mg/kg
C	Busulfan AUC=60-70 mg*h/L Fludarabin 160-180 mg/m <sup>2</sup>
D	Treosulfan 30-42 g/m <sup>2</sup> Fludarabin 150-160 mg/m <sup>2</sup>
E	Fludarabin 150-160 mg/m <sup>2</sup> Mefalan 140 mg/m <sup>2</sup>
F	Fludarabin 150-160 mg/m <sup>2</sup> Cyklofosamid 20-40 mg/kg

Protokoll	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0
<b>A</b>								
Busulfan (AUC 85-95) kan vb ges dag -6 till -3			x	x	x	x		
Fludarabin 4x40 mg/ m <sup>2</sup> )			x	x	x	x		
<b>B</b>								
Treosulfan (3x10-14 g/m <sup>2</sup> )			x	x	x			
Fludarabin (5x30 mg/m <sup>2</sup> )		x	x	x	x	x		
Thiotepa (1x8/2x5 mg/kg)		x						
<b>C</b>								
Busulfan (AUC 60-70)			x	x	x	(x)		
Fludarabin (5-6x30 mg/m <sup>2</sup> )	(x)	x	x	x	x	x		
<b>D</b>								
Treosulfan (3x10-14 g/m <sup>2</sup> )			x	x	x			
Fludarabin (5x30 mg/m <sup>2</sup> )		x	x	x	x	x		
<b>E</b>								
Melfalan (5x140/2x70 mg/m <sup>2</sup> )						x		
Fludarabin (5x30 mg/m <sup>2</sup> )		x	x	x	x	x		
<b>F</b>								
Cyclfosamid (4x5 mg/kg)			x	x	x	x		
Fludarabin (5x30 mg/m <sup>2</sup> )		x	x	x	x	x		

**Kommentar:**

Treosulfan doseras utifrån kroppsyta <0,5m<sup>2</sup>: 3x10 g/m<sup>2</sup>, 0,5-1,0 m<sup>2</sup>: 3x12 g/m<sup>2</sup> samt >1 m<sup>2</sup>: 3x14 g/m<sup>2</sup>

Det finns en ökad risk för EBV-PTLD vid användning av ATG i protokoll C och D

Seroterapi rekommenderas vid användning av obesläktad donator och kan övervägas även vid HLA-identiskt syskon.

## Val av donator

Högupplöst typning på allelnivå, HLA-A, -B, -C och DRB1, DQB1 ska göras på alla donatorer. I första hand väljs ett HLA-identiskt eller 1 antigen olik syskon om ett sådant finns. Genetisk utredning av en familjedonator bör göras för att utesluta att syskonet har samma sjukdom. Vid vissa sjukdomar kan bärarskap accepteras. Obesläktad registerdonator med 10/10 match och navelsträngsblod är alternativa donatorkällor. Även haploidentisk transplantation med mismatchad familjedonator blir allt vanligare. Specifika riktlinjer för denna typ av transplantation finns längre ner i denna riktlinje.

## Särskilda synpunktioner på specifika sjukdomar

Här tas bara upp några av de specifika immunbristsjukdomarna, för övriga hänvisas till EBMTs/ESIDs riktlinjer. Exempel på sjukdomar som *inte* tas upp är strålningskänsliga kombinerade immundefekter och ADA-SCID.

### SCID

Dessa patienter ska transplanteras med bästa tillgängliga donator snarast och utan fördröjning. Det är en heterogen grupp med sjukdomar med flera typer av genförändringar som påverkar olika steg i T-cells mognaden. B-lymfocyter och NK celler kan vara olika mycket påverkade och delas in utifrån affekterade cellinjer.

T-B-NK-: ADA, PNP, AK2

T-B+NK-: JAK3, IL2RG

T-B-NK+: RAG1/2, DCLRE1C, LIG4, PRKDC, NHEJ1 (cemunos/XLF)

T-B+NK+: IL7RA, CD3 (D, E, Z), CD45, CORO1A

Val av konditionering beror på vilken donator som finns tillgänglig samt på vilken typ av SCID patienten har. I många fall behöver ingen konditionering ges och inte heller någon GvHD profylax. I de fall då ingen konditionering ges vid MUD rekommenderas seroterapi som GvHD profylax. Patienter med Omenns syndrom och andra hypomorfa mutationer, sk "leaky" SCID behöver konditioneras oavsett donator. Svåra infektioner eller organotoxicitet innan SCT kan också påverka val av konditionering. Vid ADA-brist SCID finns även enzymterapi samt genterapi som alternativ till HSCT.

I första hand väljs ett HLA identiskt syskon om ett sådant finns. I annat fall används en välmatchad obesläktad donator men även haploidentisk transplantation och navelsträngsblod som stamcellskälla är alternativ för att inte fördröja transplantationen. Benmärg används i första hand som stamcellskälla om MSD eller MUD, PBSC vid TCR $\alpha\beta$  depletion. Generellt rekommenderas inte att HSCT utföres innan 6-8 veckors ålder pga farmakokinetik, toxicitet och läkemedelstolerans. Maternella T-celler behöver kontrolleras innan transplantationen då dessa kan ge klinisk GvHD. Tidig seroterapi och immunsuppression kan användas för behandling.

	MSD/MRD	MUD/MMUD/MMFD
JAK3, IL2R $\gamma$ (T-B+NK-)	Ingen kond/C/D	C/D
RAG1/2, DCLRE1C (T-B-NK+)	C/D	C/D
IL7R $\alpha$ , CD3 $\delta$ , $\epsilon$ , $\zeta$ , CD45 (T-B+NK+)	Ingen kond/C/D	C/D
ADA	Ingen kond/C/D	C/D
AK2	C/D	C/D

MSD=matched sibling donor, MRD=matched related donor, MUD=matched unrelated donor, MMUD=mismatched unrelated donor, MMFD=mismatched family donor

## **Kombinerade immundefekter (inklusive Wiskott Aldrichs syndrom, CD40-liganddefekt, XLP, m.fl.)**

Kombinerad immundefekt karakteriseras ofta av en T-cells defekt som är mindre uttalad eller mer funktionellt betingad, ofta pga. samtidig B-cells defekt, än vid SCID. Ett brett spektrum av bakomliggande genetiska defekter med heterogen klinisk bild gör beslutet om indikation och tidpunkt för HSCT utmanande.

Protokoll A eller B rekommenderas i första hand för att få tillräcklig donatorchimerism. Tidigare infektioner och icke-infektiösa komplikationer eller äldre patienter kan påverka utgången och vid hög risk för komplikationer kan protokoll C eller D övervägas.

### **Osteopetros.**

Oavsett givare är neuronopatisk form (diagnosticerad med MR och/eller påvisad mutation i *OSTM1* eller i *CLCN7*) och osteoklastfattiga former (diagnosticerad med benmärgsbiopsi och/eller uteslutande av mutation i *TCIRG1* *CICN7*, *RANK* eller påvisande av mutation i *RANKL*) exklusionskriterier. Dessa former ska inte transplanteras.

Protokoll A rekommenderas då risken för rejektion är stor och en myeloablativ konditionering är nödvändig. Protokoll B kan vara ett alternativ, framförallt till patienter med mer avancerad sjukdom. Ingen seroterapi rekommenderas för MSD men rekommenderas vid alternativa donatorer. Risken för VOD och pulmonell hypertension bör beaktas hos i synnerhet små barn där profylax kan övervägas. Vid haploidentisk transplantation rekommenderas i första hand post-Cy metoden enligt EBMT/ESIDs riktlinjer.

### **Kronisk granulomatös sjukdom.**

Patienten bör vara så inflammationsfri som möjligt innan transplantationen. Reducerad konditionering med protokoll C och D rekommenderas i första hand. Seroterapi med Alemtuzumab, ATLG-Grafalon eller ATG-Thymoglobilin rekommenderas till alla patienter för att slå ner ev. inflammation. Vid haploidentisk SCT och vid navelsträngsblod bör protokoll A eller B användas för att möjliggöra ett gott myeloiskt cellanslag. Vid X-bunden CGD bör bärarskap inom familjen kartläggas och om möjligt undvikas som donatorer. Om ingen annan donator finns tillgänglig kan även en anhörig med bärarskap vara donator efter noggrann utredning av funktionella test. Därutöver bör en transplantation ske så tidigt som möjligt för att undvika sjukdomsrelaterad organskada.

### **Hemofagocytiska syndrom (HLH, FHL, Griscelli, XLP, Chediak-Higashi)**

Oavsett bakomliggande genetisk orsak till primär HLH är det önskvärt att innan SCT försöka få sjukdomen i remission utan allvarliga komplikationer i form av organtoxicitet och infektioner. Risken för VOD är ökad vid organtoxicitet och EBMT/ESID rekommenderar profylaktisk defibrotid för barn <18 mån samt för barn >18 mån med tydligt leverengagemang. Blandchimerism är vanligt och nivåer på >20-30 % donator verkar kunna vara tillräckligt för att undvika återfall.

Protokoll A, B, C eller D rekommenderas. Seroterapi kan anpassas beroende på om det är givet under primärbehandlingen men bör övervägas för bättre sjukdomskontroll även vid HLA identiskt syskon

## Generella riktlinjer för haploidentisk transplantation

	TCRαβ	PT-Cy	CD34+ selektion (endast för vissa SCID)
<b>Protokoll</b>	A, B, C, D	A, B, C, D	C, D
<b>Stamcellskälla</b>	TCRαβ-CD19 depl PBSC	Benmärg (1:a), PBSC (2:a)	CD34 + selekterad PBSC
<b>Cell dos</b>	10-20 x10 <sup>6</sup> CD34/kg	3-5 10 <sup>8</sup> TNC/kg	10-20 x10 <sup>6</sup> CD34/kg
<b>Seroterapi</b>	ATG Grafalon 3x4 mg/kg (d -4 till d-2), ev Rituximab 200 mg/m <sup>2</sup> (d-1)	Alemtuzumab 2x0,2 mg/kg (d-10 till d-9). Alt ATG Thymoglobulin 3x2,5 mg/kg (d-10 till d-8)	Ingen
<b>GvHD profylax</b>	Endast om αβ T-celler >10 <sup>5</sup> /kg	Cyklofosfamid 50 mg/kg dag +3 och +4. Tacrolimus eller CyA från dag +5 till minst dag +100, MMF från dag +5 till dag +35	Ingen

## Några generella regler vid konditioneringsbehandling

På alla patienter mäts urat dagligen. Om uratstegring ges allopurinol fram till transplantationsdagen. Under hela konditioneringsbehandling ska vätska (3 l/m<sup>2</sup>) tillföras, och urin mäts. Om otillräcklig diures bör patienten få urindrivande medel. Under de dagar patienten får cyklofosfamid ska extra NaCl och mesna (Uromitexan) tillsättas till droppet.

Antiemetika. 5-HT3-antagonist enligt gängse dosering ges profylaktiskt inför cytostatika- eller strålbehandling. Tillägg av betametason kan övervägas.

## Medicinförklaringar

### Busulfan

Intravenöst busulfan (Busilvex®) ingår i protokoll A i 4 dagar för full konditionering och protokoll C i 3-4 dagar för reducerad konditionering. För rekommenderat AUC för respektive protokoll, vg se tabell ovan. Startdosen varierar utifrån patientens vikt. För spädning och administrationssätt se PM SCT-Busilvex. Busulfan metaboliseras via konjugering med glutation som i sin tur metaboliseras vidare i levern. Om busulfan kombineras med cyklofosfamid så läggs en vilodag in mellan de två, då även cyklofosfamid använder glutationidas. Risken finns att levern utarmas på glutationidas av busulfan vilket bl.a. förklarar den ökade risken för VOD när kombinationen BU/CY används som konditionering. Denna kombination finns ej med i nuvarande riktlinjer.

Även efter intravenös administration är variationer i koncentrationen stor mellan individer och därför är koncentrationsmätningar nödvändiga. Prover för koncentrationsmätning tas enligt särskilt provtagningschema och skickas med snabb transport (PEX) till Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge för koncentrationsbestämning i samråd med prof. Mustapha Hassan. Koncentrationen meddelas onkologjouren per telefon efter 3:e Busulfandosen och eventuell dosjustering ska därefter göras på de återstående doserna. Ansvarig läkare ska dokumentera koncentrationsnivån i journalen och även dokumentera den dosjustering som görs. Riktvärdet för koncentration varierar med grad av önskad myeloablation. Ytterligare en omgång prover tas på liknande sätt i samband med sista dosen busulfan och sparas i frysen. Dessa efterprover skickas till Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge

för en slutgiltig bedömning av ytan under kurvan (AUC) under hela busulfanbehandlingen. Se [SCT-Busilvex](#).

Patienter med ökad risk för veno-occlusiv sjukdom, VOD, t. ex patienter med tidigare leverpåverkan eller cytostatikakombinationen busulfan/melfalan bör diskuteras på transplantationskonferensen om profylaktisk behandling med defibrotid skall ges. Ursodeoxicholsyra (Ursofalk®) ges till alla patienter under transplantationstiden med start innan konditioneringens början och fram till 3 månader efter transplantationen som profylax mot leverskada.

## Treosulfan

Treosulfan är liksom busulfan en alkylare med stark myeloablativ effekt men även immunsuppressivt. Det ger inte samma höga risk för VOD och har en bättre toxicitetsprofil. Det ger en lägre grad av fullständig donatorchimerism vilket måste beaktas vid vissa sjukdomar. Doseras utifrån kroppsytan med olika dos beroende på storlek, vg se tabell ovan.

## Fludarabin

Fludarabin är huvudsakligen lymfodepleterande. Kombinerar ofta med busulfan eller treosulfan istället för cyklofosfamid. Vanlig dosering är 40 mg/m<sup>2</sup>/dag i 4 dagar eller 30 mg/m<sup>2</sup>/dag i 5-6 dagar. Till spädbarn kan dosering utifrån kroppsytan vara ett alternativ men tydliga riktlinjer saknas. Fludarabin är en pro-drug som defosforyleras till aktiv metabolit 2F-ara-ATP.

## Thiotepa

En alkylare som ofta kombineras med treosulfan eller fludarabin för myeloablativ effekt. Har också potential att passera blod-hjärnbarriären vilket kan vara till fördel vid sjukdomar med CNS engagemang (t.ex HLH).

## Cyklofosfamid

Cyklofosfamid är till stor del ersatt med Fludarabin när det används i kombination med busulfan och treosulfan. Rekommenderas fortsatt för patienter med Fanconi anemi och andra DNA-reparations sjukdomar. Höga doser cyklofosfamid är förenat med ökad risk för hyponatremi, både direkt på grund av SIAD och indirekt på grund av spädning av blodet. Under de dagar patienten behandlas med cyklofosfamid ska därför serum-natrium kontrolleras och låga värden korrigeras. Det är också viktigt att kontrollera balansräkningen under de dagar patienten behandlas med cyklofosfamid och att ge diuretika om patienten visar tendens att samla på sig vätska.

Cyklofosfamid kan ge akut kardiomyopati och konditionering med Cy/TBI är kontraindicerat vid hjärtsjukdom. Ett UCG ska kontrolleras innan start av konditioneringsbehandlingen. Vid kliniska tecken till hjärtsvikt under transplantationstiden ska därför hjärtundersökning alltid göras.

Mesna (Uromitexan®) ska alltid administreras i samband med cyklofosfamidbehandlingen för att motverka dess urotoxiska effekt.

## Melfalan

Kan orsaka mycket toxicitet, framförallt för de små barnen och bör därför undvikas till barn <1 år, förutom till barn med HLH. Har framförallt associerats med hjärttoxicitet.

## Seroterapi: ATG/ATLG/alemtuzumab

Seroterapi ingår i de flesta konditioneringsprogram för att förhindra såväl graft rejektion som GvHD. Nödvändig vid alla transplantationer med obesläktade- eller mismatchade familjedonatorer men ingår även vid vissa HLA-identiska familjedonatorer om kraftigt inflammatoriskt inslag föreligger. Ges oftast med start dag -8/-7 men kan även ges tidigare för att minska risken för kvarvarande påverkan på cellprodukten. Detta bör tas hänsyn till om grav lymfopeni och vid transplantation med navelsträngsblod. Specifika rekommendationer finns gällande haploidentisk transplantation.

### **ATG (Thymoglobulin®)**

Anti-thymocyt globulin, innehåller antikroppar från kanin riktade mot humana lymfocyter är standard.

Totaldos vanligen 5-10 mg/kg uppdelat på 2-4 dagar. För mer information om ATG se SCT-Thymoglobulin.

### **ATLG (Grafalon®)**

Anti-T lymfocyt globulin, framställs genom att immunisera kaniner med humana T-lymfocyter från Jurkat cellinje. De genererade antikropparna är polyklonala och verkar immunsupprimerande genom uttömning av cirkulerande T-lymfocyter.

Totaldos vanligen 15-30 mg/kg uppdelat på 3 dagar.

### **Alemtuzumab (Campath®)**

Alemtuzumab är en human monoklonal antikropp riktade mot ett ytantigen (CD52) på lymfocyter, NK-celler och makrofager. Via antikroppsformad komplementcytolys (ADCC) så lyseras cellerna. Alemtuzumab är potent och har lång halveringstid, cirka 1 vecka, och kan påvisas i blod många veckor efter transplantationen. Detta kan leda till fördröjd etablering av NK-cellsfunktion. Antikroppen är ofta standard i reducerade konditioneringsprotokoll.

Totaldos vanligen 0,6-1,0 mg/kg uppdelat på 3-5 dagar.

### **GvHD profylax:**

Calcineurinhämmare (tacrolimus och ciklosporin) är första hands val i kombination med MMF eller metotrexat.

### **Stamcellsdos**

Vid användning av benmärg från MFD eller MUD rekommenderas 2-4 x10<sup>8</sup> TNC/kg. Vid PBSC rekommenderas 5-8 x10<sup>8</sup> CD34+/kg.

## **Ansvar**

Gäller för all personal på Barncancercentrum. Ansvar för spridning och implementering har kvalitetssjuksköterskan. Verksamhetschefen ansvarar för att de rutiner och riktlinjer som verksamheten kräver finns tillgängliga och att verksamheten arbetar enligt SOSFS 2011

## **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. Veys P, Rao K, Amrolia P. Stem cell transplantation for congenital immunodeficiencies using reduced-intensity conditioning. *Bone Marrow Transplantation* 2005;35:S45-S47
2. Lankester, A. C, M. H Albert, C. Booth, A. R Gennery, T. Güngör, M. Hönic, E. C Morris, D. Moshous, B. Neven, A. Schulz, M. Slatter, and P. Veys. "EBMT/ESID Inborn Errors Working Party Guidelines for Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Inborn Errors of Immunity." *Bone Marrow Transplantation (Basingstoke)* 56.9 (2021): 2052-062
- 
3. Szabolcs P, Cavazzana-Calvo M, Fischer A, Veys P. Bone marrow transplantation for primary immunodeficiency diseases. *Pediatr Clin North Am* 2010; 57: 207–237.

OBS! Utskriven version kan vara ogiltig. Verifiera innehållet.

# Granskare/arbetsgrupp

Cecilia Langenskiöld, Transplantationsansvarig överläkare, Barncancercentrum



# Information om handlingen

**Handlingstyp:** Riktlinje

**Gäller för:** Verksamhet Barncancercentrum

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

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

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

**Dokument-ID:** SU9774-1570060579-155

**Version:** 6.0

**Giltig från:** 2024-04-18

**Giltig till:** 2024-09-30