

Rekommandationer for knoglemarvstransplantation

Version 2025

Denne oversigt er udarbejdet af Dansk Hæmatologisk Selskabs transplantationsudvalg. Konklusioner og de vigtigste referencer udvalget har anvendt præsenteres for hver sygdomsenhed, ved nogle sygdomme er der et desuden et afsnit med baggrundsviden.

For hver sygdomsgruppe fremgår seneste revisionsdato. Rekommandationerne vil løbende blive opdateret af udvalget.

Udvalgets medlemmer		
Navn	Tilknytning	E-mailadresse
Maja Bech Juul (MBJ)	OUH	maja.bech.juul@rsyd.dk
Randi Berg (RB)	AUH	randi.berg@rm.dk
Marie Bill (MB)	AUH	marie.bill@rm.dk
Lone Friis (LF)	RH	lone.smidstrup.friis@regionh.dk
Jacob Haaber (JH)	OUH	jacob.h.christensen@rsyd.dk
Henrik Hasle (HH)	AUH	henrik.hasle@skejby.rm.dk
Anner Werner Hauge (AH)	RH	anne.werner.hauge@regionh.dk
Marianne Ifversen (MI)	RH	Marianne.Ifversen@regionh.dk
Bo Amdi Jensen (BAJ)	SUH	boaj@regionsjaelland.dk
Brian Kornblit (formand) (BK)	RH	brian.thomas.kornblit@regionh.dk
Christen Lykkegaard Andersen (CA)	RH	christen.bertel.lykkegaard.andersen@regionh.dk
Jakob Madsen (JM)	AAUH	jm@rm.dk
Troels Hammer (TH)	RH	troels.hammer@regionh.dk
Tania Masmás (TM)	RH	Tania.Nicole.Masmás@regionh.dk
Lia Minculescu (LM)	RH	lia.minculescu@regionh.dk
Ingolf Mølle (IM)	AUH	ingolf.moelle@rm.dk
Peter NieKerk (PN)	AUH	petevank@rm.dk
Gitte Olesen (GO)	AUH	gittolese@rm.dk
Søren Lykke Petersen (SP)	RH	Soeren.Lykke.Petersen@regionh.dk
Henrik Sengeløv (HS)	RH	Henrik.Sengeloev@regionh.dk
Niels Smedegaard Andersen (NA)	RH	niels.smedegaard.andersen@regionh.dk
Jette Sønderkov Gørløv (JSG)	RH	jette.goerloev@regionh.dk
Dorte Tholstrup (DT)	RH	dorte.maegaard.tholstrup@regionh.dk
Hilde Hylland Ulving (HU)	RH	hilde.hylland.uhving@regionh.dk

Indholdsfortegnelse

Valg af donor og vævstypning	3
Transplantation med alternative donorer hos voksne	18
CAR-T celle behandling	24
ALL hos voksne	27
Lymfoblastært lymfom hos voksne	33
ALL hos børn <18 år	36
AML hos voksne	40
AML hos børn <18 år	46
Myelodysplastisk syndrom	49
CMML	53
JMML og MDS hos børn < 18 år.....	57
PLL	61
CML	62
Burkitt's lymfom	65
Diffust storcellet B-celle lymfom	68
CNS Lymfom	69
Mantle cell lymfom	73
Marginal Zone Lymfom	77
Waldenströms macroglobulinæmi.....	78
Follikulært lymfom.....	79
Perifere T-Celle Lymfomer.....	80
Hodgkin Lymfom.....	89
Svær erhvervet aplastisk anæmi	91
Paroxysmal Nocturn Haemoglobinuri.....	94
Myelomatose	95
Myelofibrose	98
Re-transplantation af børn med akut leukæmi	101
Thalassæmi	103
Seglcelleanæmi hos børn	109
Inborn errors of immunity (IEI) / Primær Immundefekt (PID).....	113

Valg af donor og vævstypning

Senest revideret november 2020 (NA, RB, AH, LM, GO)

Krav om Informeret samtykke, donor alder og risici

Donor skal afgive informeret samtykke, om nødvendigt ved stedfortræder. I forbindelse med donation fra børn skal forældrene give tilladelse, og der skal om muligt være accept fra barnet.

Donors helbred:

Der må ikke foreligge en tilstand, der medfører øget risiko for donor i forbindelse med høst af knoglemarv eller perifere stamceller.

Donor må ikke have en sygdom, der kan overføres til patienten i forbindelse med transplantation, herunder væsentlig autoimmun sygdom, immundefekt eller infektion. Malign sygdom inkl. tidligere malign sygdom er som hovedregel eksklusionsgrund, fraset behandlet basalcellecarcinom og carcinoma in situ i cervix. I specielle tilfælde kan en beslægtet donor med tidligere malign sygdom accepteres. Dette drøftes altid med transplantationscenter.

Donor må dog ikke tidligere have modtaget cytotoxisk kemoterapi

Donoralder:

HLA identisk søskende donor: Enhver donor som er rask og i stand til at donere stamceller uden øget risiko vil kunne accepteres. Øvre alder er sædvanligvis 72 år (donation af perifere stamceller) og 60 år (donation af marvstamceller). Under helt særlige omstændigheder kan en ældre søskendedonor accepteres efter en nærmere helbredsbedømmelse. Nedre aldersgrænse for donation af knoglemarvsstamceller er sædvanligvis 1 år. For høst af perifere stamceller på børn skal proceduren så vidt muligt kunne gennemføres uden anlæggelse af et centralt venekateter, hvilket typisk først vil være muligt efter 10 års alderen.

Ubeslægtet donor: Aldersgrænse for ubeslægtet donor bestemmes af donorregister. I almindelighed er øverste aldersgrænse 55-60 år.

Haploidentisk donor: Udover samme forholdsregler som for HLA identisk donor, kan der være særskilte regler som fremgår af afsnittet ” Algoritme til valg af haploidentisk donor”

Vævstyper og terminologi

En af de vigtigste faktorer for et godt udfald af transplantationen er niveauet af HLA-forlignelighed mellem donor og patient (vævstypeforlignelighed).

HLA-proteiner udtrykkes på alle kroppens celler. Der er to forskellige klasser af HLA-proteiner, som benævnes HLA klasse I (HLA-A, -B, -C) og, HLA klasse II (HLA-DR, -DQ, -DP). HLA klasse I findes på alle nukleære celler i kroppen. HLA klasse II findes kun på antigenpræsenterende celler. HLA spiller en væsentlig rolle i immunsystemets evne til at skelne mellem selv og non-selv. HLA proteinerne kodes af de tilsvarende gener, som benævnes HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DRB3/4/5, -DQB1, -DPB1, -DQA1, DPA1.

HLA-komplekset er meget polymorft, dvs der er mange variationer i gensekvensen. Hver variant kaldes en allel. Det betyder, at for hvert locus findes et stort antal alleler, som koder for forskellige HLA molekyler. Vævstypesforskelle mellem to individer skyldes, at de indbyrdes har forskellige alleler på samme locus. Mange varianter giver en ændring i aminosyresekvensen og er derfor non-synonyme. Nogle varianter giver ikke anledning til en ændring i aminosyresekvensen eller ændringerne er ikke lokaliseret svarende til de klinisk betydende områder (sidder udenfor den antigenpræsenterende region af HLA-proteinet). Vævstyper navngives med angivelse af gennavnet (HLA), efterfulgt af det specifikke locus, efterfulgt af et unikt nummer, som består af op til 4 sæt af cifre (4 felter) adskilt med kolon, fx HLA-B*07:02:01:02 ("stjernen" angiver at det er en genomisk bestemt HLA type). I klinisk sammenhæng tager vi på nuværende tidspunkt kun hensyn til 2 felter.

HLA-typningsteknikken og fortolkning er afgørende for antallet af rapporterede cifre og niveauet af opløsning (resolution).

- Low resolution niveau er en HLA typebestemmelse, hvor kun det første felt bestemmes, fx HLA-B*07. Denne resolution svarer ofte til det korresponderende protein (HLA-B7), dvs. antigenet, som historisk blev bestemt ved serologisk teknik. Man har derfor bibeholdt betegnelsen "antigen uforlig" for uforlig på dette niveau. Der er dog undtagelser som fx HLA-B*15 og DQB1*03, der begge svarer til en række af forskellige proteiner (fx svarer HLA-B*15 til antigenerne HLA-B62, -B63, -B75 m.fl.), og

hvor det derfor er nødvendigt med high-resolution niveau for at kunne skelne mellem korresponderende antigener.

- High resolution niveau er en HLA typebestemmelse, hvor man bestemmer de første 2 felter som ift. WHO nomenklaturen fx HLA-B*07:02P. Forskellen mellem subtyper, der adskiller sig på 2. felt, er en eller flere nukleotid substitutioner, der ændrer aminosyresekvensen i det udtrykte protein. Et P til slut angiver en gruppe af alleler, hvor nukleotidsekvensen koder for samme proteinsekvens i den antigenpræsenterende region af HLA molekylet. Tilsvarende angiver et G til slut en gruppe af alleler, hvor nukleotidsekvensen er identisk i den antigenpræsenterende region. Alleler, der tilhører samme G eller P gruppe betragtes på nuværende tidspunkt som funktionelt ens og dermed klinisk identiske. Et N til slut angiver at det drejer sig om en null-allel, dvs en allel som ikke udtrykkes, fx HLA-A*24:09N. Null-alleler skal altid udredes og betyder i praksis at patienten er homozygot på pågældende locus.

Angivelse af uforlig:

En fuldt forligelig donor matcher på high resolution niveau på HLA-A, -B, -C, -DRB1 og – DQB1. Det benævnes også et 10/10 match, da der findes 2 HLA-alleler for hvert locus. Er der ét uforlig, benævnes donor 9/10 match, to uforlig 8/10 match osv.

Uforlig på antigen og allel niveau mellem donor og patient:

Ved antigen uforlig forstår vi en donor og en patient, der er forskellige på low resolution niveau dvs. første felt i HLA allelens navn, fx donor HLA-B*07:02P og patient HLA-B*08:01P.

Ved allel uforlig forstår vi en donor og en patient som er forskellig på high resolution niveau dvs. i 2. felt i HLA allelens navn, fx donor HLA-B*07:02P og patient HLA-B*07:03.

Nogle uforlig er bedre tolereret end andre:

Det er vist at et isoleret allel eller antigen uforlig i HLA-DQB1 synes at være uden betydning for overall survival, sygdomsfri overlevelse, non-relaps mortalitet og incidens af graft versus host sygdom grad III-IV. Det samme gælder for ét HLA-C* (03:03)/(03:04) uforlig i sammenligning med uforlig på øvrige HLA-C loci. Det går under benævnelsen "permissivt

uforlig". På lignende måde gælder for HLA-DPB1, at der foruden match foreligger flere permissive uforlig, som er tilladelige og ikke ændrer den totale overlevelsen ift. fuldt match. De uforlig som forringer behandlingsresultaterne benævnes "non-permissive uforlig".

Retning af uforlig:

Hvis donor har en allel/antigen, der ikke forekommer hos patienten, er der et uforlig i rejktionsretningen (host versus graft retningen). Hvis patienten har et allel/antigen, der ikke forekommer hos donor er der et uforlig i graft versus host retningen.

Hvis enten donor eller patient er homozygot i et uforligeligt locus, er der tale om et uforlig i kun én retning. Er patienten homozygot og donor er heterozygot på samme locus, benævnes det som uforlig i rejktionsretningen. Modsat er donor homozygot, inkl. tilstedeværelsen af et null-allel, og patienten er heterozygot på samme locus, benævnes det som uforlig i GvH-retningen.

Valg af donor

Hovedreglen for donorvalg er, at der foretrækkes en HLA-identisk søskende donor. Der kan være specielle situationer, der medfører andre valg, fx Hodgkins sygdom, hvor man kan vælge en haplodonor som førstevalg. For prioritering af donor, se tabel 1 og 2.

Tabel 1. Overordnet prioritering for valg af donor:

	Donor	HLA	Konditionering	Sygdomme
1.valg	Søskende	HLA genotype identisk donor Fastlagt ved haplotyper og/eller high resolution HLA type bestemmelse Syngen donor kan evt. anvendes ved ikke-malign sygdom. Syngen donor kan ikke anvendes ved malign sygdom eller non-myeloablative konditionering	Alle	Alle
2.valg	10/10 allel matchet ubeslægtet donor (MUD)	HLA-A,B,C,DRB1,DQB1 loci (high resolution niveau)	Alle	Alle
3.valg	9/10 MUD For børn med Immundefekt, foretrækkes evt. haplodonor.	1 allel uforlig	Alle	Alle
4.valg	Mismatch og alternativ donor	1 antigen mismatch donor (MMUD)	Alle	Alle
		Haplotype identisk	Alle (ikke MAC 12 Gy haplo til voksne)	AML, ALL, lymfom. Andre diagnoser konfereres individuelt
		Cord blood unit (CBU)	Myeloablative (ikke RIC)	AML, ALL, metaboliske sygdomme og immundefekt (børn) Andre diagnoser konfereres individuelt

HLA genotype identisk donor omfatter HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1, HLA-DQB1 loci
Se yderligere prioritering ved valg af MUD og alternativ donor i de følgende afsnit.

Tabel 2. Prioritering ved valg af ubeslægtet donor:

	10/10 MUD	9/10 MUD	MMUD
1. HLA-A/B/C/DRB1/DQB1	High resolution for 10/10 alleler	High resolution for 9/10 allel-mismatch	8-9/10 match (non-myeloablative iht. mismatch protokol): ét antigen uforlig på klasse I +/- et allel uforlig på klasse I eller 2 allel uforlig på klasse II. Hvis antigen/allel uforlig på klasse II, skal der være allel forlig i mindst ét HLA-DRB1 og ét HLA-DQB1 locus
		Vælg HLA-DQB1 uforlig, hvis muligt	High resolution for 9/10 antigen-mismatch (myeloablative) Vælg HLA-DQB1 uforlig, hvis muligt Ingen præferencer for andre mismatch loci (HLA-A/B/C/DRB1)
		Vælg HLA-C*03:03 vs HLA-C*03:04, hvis muligt	
		Ingen præferencer for andre mismatch loci (HLA-A/B/C/DRB1)	
2. Donorspecifikke antistoffer (DSA)	Undgå HLA uforlig i rejktionsretningen, der går udover de 10/10 matchede alleler, dvs. HLA-DRB3/4/5, DQA1, DPA1 og DPB1, hvis disse er mål for DSA	Undgå HLA uforlig i rejktionsretningen, der er mål for DSA. HLA-A,B,C,DRB1, DRB3/4/5, DQB1,DQA1,DPB1,DPA1	Undgå HLA uforlig i rejktionsretningen, der er mål for DSA. HLA-A,B,C,DRB1, DRB3/4/5, DQB1,DQA1,DPB1,DPA1
3. Donor alder og HLA-DPB1 ¹	Donorer prioriteres som følgende: ≤ 32 år 33-49 år ≥ 50 år Indenfor hvert af disse aldersgrupper prioriteres HLA-DPB1 som følgende: 1. Match eller permissivt mismatch 2. Non-permissivt mismatch	Donorer prioriteres som følgende: ≤ 32 år 33-49 år ≥ 50 år Indenfor hvert af disse aldersgrupper prioriteres HLA-DPB1 som følgende: 1. Match eller permissivt mismatch 2. Non-permissivt mismatch	Donorer prioriteres som følgende: ≤ 32 år 33-49 år ≥ 50 år Indenfor hvert af disse aldersgrupper prioriteres HLA-DPB1 som følgende: 1. Match eller permissivt mismatch 2. Non-permissivt mismatch
4. HLA-DRB3/4/5	Minimer antallet af uforlig	Minimer antallet af uforlig	Minimer antallet af uforlig
5. Retning af uforlig	Ingen betydning	Hvis muligt, vælg donor med et enkelt allel uforlig i loci (HLA-A/B/C/DRB1), hvor patienten er homozygot (mismatch i HvG retningen)	Recipient må ikke være homozygot i mismatch locus (mismatch i HvG retningen)
6. CMV, køn, AB0	Se prioritering i tabel 3	Se prioritering i tabel 3	Se prioritering i tabel 3

¹Permissivt HLA-DPB1 uforlig baseres på https://www.ebi.ac.uk/ipd/imgt/hla/dpb_v2.html

Antistoffer hos patient og donor

HLA antistoffer opstår hyppigst som følge af graviditet, transfusion eller tidligere transplantation.

Donorspecifikke HLA antistoffer (DSA) er antistoffer hos patienten rettet mod uforligelige HLA antigener hos donor. DSA hos recipienten er en vigtig risikofaktor for rejektion af donors celler og er associeret med nedsat overlevelse efter transplantation. Dette gælder for både "high og low expression" HLA antigener. Man skal derfor skal være opmærksom, hvis der foreligger antistoffer rettet mod epitoper, der kodes af HLA-DQA1, HLA-DPA1 eller HLA-DRB3/4/5, som der ikke matches for ved donorvalget. DSA er primært et problem ved transplantationer med HLA mismatch mellem patient og donor. Især kvindelige patienter kan være højt immuniseret pga. tidligere graviditeter.

Formålet med undersøgelser for HLA antistoffer hos transplantationspatienten (recipienten) er følgende:

- Identificere specifikke HLA antistoffer hos patienten og tilrette donorvalg ift. dette, idet patienten ikke bør have antistoffer rettet mod donors evt. uforligelige HLA antigener, dvs. DSA.
- Risikovurdere DSA, hvis disse ikke kan undgås i donorvalget (se nedenfor).
- Vurdere risiko for refraktær trombocytopeni efter transplantation og tilrettelægge transfusionsstrategi ift. dette.

Recipientspecifikke HLA antistoffer er antistoffer hos donor rettet mod uforligelige HLA antigener hos patienten. Der er ikke evidens for, at disse har nogen betydning i forhold til GvHD. Der findes kasuistiske beretninger om forsinket trombocyttake pga. recipientspecifikke antistoffer.

HLA antistof analyser:

HLA antistoffer påvises typisk ved anvendelse af Luminex baserede assays eller complement dependent cytotoxicity teknik (CDC crossmatch), der anvendes som standard i Danmark på nuværende tidspunkt i crossmatch til påvisning af DSA. Luminex screener for HLA antistoffer overfor et udvalg af standardiserede HLA molekyleprofiler og viser således ikke direkte effekten af DSA på donorleukocytter, deraf navnet: "virtuel crossmatch". Luminex er

semikvantitativ og måles i MFI (Mean Fluorescence Intensity). Analysen forefindes i forskellige versioner, der kan være et rent screeningsværktøj (mixed) eller kan påvise specificiteten af HLA antistoffer (single antigen). Sidstnævnte er oftest et IgG standard assay, men kan også være et C1q assay, der tester om de påviste HLA antistoffer er komplementbindende. CDC crossmatch påviser komplement aktiverende DSA mod B og/eller T-lymfocytter fra den potentielle donor. Metoden påviser både HLA DSA og non-HLA DSA og skal derfor altid sammenholdes med resultatet fra Luminex analysen. Derudover er den mindre følsom for påvisning af IgG alloantistoffer end Luminex baserede værktøjer. CDC crossmatch kan udføres i rejktionsretningen, hvor der kan påvises antistoffer hos patienten rettet mod donor eller i GvH-retningen, hvor der kan påvises antistoffer hos donor rettet mod patienten. Ved anvendelse af DTT behandlet serum kan CDC crossmatch differentiere mellem IgG og IgM antistoffer, der både kan være specifikke eller uspecifikke. Traditionelt lægges der i klinisk sammenhæng vægt på IgG alloantistoffer. Omfanget og den kliniske betydning af specifikke IgM antistoffer, der opstår i forbindelse med f.eks. nylig transfusion er dårligere belyst og er forsøgt mest muligt begrænset ved anvendelse af leukocytfiltreret blod. Luminex baseret IgG standard HLA assay skal udføres i følgende situationer:

- På alle patienter på udredningstidspunktet.
- På patienten på transplantationstidspunktet og må ikke være ældre end 1 måned.

CDC crossmatch i rejktionsretningen skal som minimum udføres i flg. situationer:

- Hvis der foreligger positiv virtuel crossmatch sv.t. uforlig i de loci som rutinemæssigt undersøges (HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1 og -DPB1).
- Hvis patienten har fået påvist antistoffer mod andre HLA loci end ovenfor nævnt (f.eks. HLA-DQA1, HLA-DPA1 eller HLA-DRB3,4,5).
- Hvis en specifik protokol kræver udførelse af CDC crossmatch.

Resultatet af en crossmatch skal sammenholdes med patientens antistofprofil. En positiv CDC crossmatch er en kontraindikation, hvis den kan tilskrives donorspecifikke IgG antistoffer påvist ved en Luminex metode. Hvis dette er tilfældet medfører det som hovedregel eksklusion af donor. En CDC crossmatch kan være falsk positiv ved behandling med biologiske lægemidler.

Ved anvendelse af navlesnorsblod udføres der kun virtuel crossmatch, da der ikke er tilgængeligt materiale fra donor til udførelse af en CDC crossmatch.

Recipient specifikke antistoffer hos donor påvist ved CDC i GvH retningen anses for en mindre risikofaktor, hvor dog anden donor foretrækkes, hvis det er muligt.

Donor-specifikke antistoffer (DSA):

DSA hos en recipient påvist ved Luminex baseret IgG standard HLA assay, d.v.s en positiv virtuel crossmatch, betragtes som en risikofaktor (også selvom CDC crossmatch er negativ). Hvis ikke det er muligt at finde en anden donor skal der foretages en risiko stratificering ved anvendelse af C1q Luminex assay og CDC baseret screen analyse baseret på EBMT konsensus guidelines for donorspecifikke HLA antistoffer ved haploidentisk transplantation (ref. BMT (2018) 53:521-534):

- Positiv virtuel crossmatch ved standard IgG Luminex assay, hvor DSA ikke genfindes i Luminex C1q assay: MFI<5000 lav risiko og MFI>5000 moderat risiko.
- Positiv virtuel crossmatch både i standard IgG Luminex assay og C1q Luminex assay med MFI>5000, men negativ CDC crossmatch: Høj risiko
- Positiv virtuel crossmatch med standard IgG Luminex assay og C1q Luminex assay og positiv CDC crossmatch: Meget høj risiko.

Risikostratificeringen af DSA kan danne grundlag for transplantationsafdelingens valg af evt forbehandling, herunder behandling mhp at reducere mængden af DSA (ved fx plasmaferese, IVIg, Rituximab eller andet, se ovennævnte EBMT artikel, hvor forskellige metoder beskrives).

Sekundære udvælgelseskriterier

Donor med færrest points iht. Tabel 3 får 1. prioritet.

Tabel 3. Sekundære udvælgelseskriterier

Kriterium		Points
CMV status		
Negativ patient		
	CMV positiv donor	1
	CMV negativ donor	0
Positiv patient		
	CMV positiv donor	0
	CMV negativ donor	0,5
Køn og tidligere graviditet		
Mandlig patient		
	Donor mand	0
	Donor kvinde	1
Kvindelig patient		
	Donor tidligere gravid kvinde	0,5
	Donor andet	0
AB0 i forhold til patient		
	AB0 identitet eller minor uforlig	0
	AB0 major uforlig	0,5

Generelt er der divergerende resultater vedr. betydningen af sekundære kriterier.

Ovenstående score er baseret på følgende overvejelser:

CMV serostatus: Et ældre stort studie fra EBMT finder at transplantation af CMV negative patienter med CMV negative donorer øger OS. Studiet finder ingen påvirkning af OS ved transplantation af CMV positiv patient med CMV positiv donor, undtagen ved myeloablative konditionering. Tallene er valideret på nyere data og med samme resultat. Andre nyere studier har både bekræftet og afkræftet at OS påvirkes af matchning på CMV serostatus. Ud fra dette, er det besluttet at match ved CMV negative patienter betragtes som mere betydende end match ved CMV positive patienter.

Køn og tidligere graviditeter: Der er svag evidens for at tidligere graviditeter øger cGVHD uanset om patienten er mand eller kvinde. Fordelen ved en mandlig donor er at

sandsynligheden for at man opnår det ønskede antal celler er høj. Både fordi mænd mobiliserer bedre, men også fordi der er stor sandsynlighed for at vægtdifferencen mellem en mandlig donor og en patient er mindre.

AB0: Der er divergerende resultater for betydningen af AB0 uforlig på OS samt GVHD. Evidensen for om AB0 minor uforlig har en betydning er sparsom. Der er sikker evidens for at AB0 major uforlig giver øget risiko for pure red cell aplasi (PRCA). Ved anvendelse af knoglemarv som stamcellekilde og AB0 major uforlig er det nødvendigt at foretage erythrocytdepletering. Dette er en ekstra manipulering af produktet med risiko for tab af stamceller og bakteriel kontaminering. Derfor betragtes AB0 forlig og AB0 minor uforlig som ligeværdige, mens AB0 major uforlig giver ½ point.

Algoritme til valg af haploidentisk donor

En haploidentisk donor kan være en søskende inkl. halvsøskende, et barn, en forælder, eller en fætter/kusine, i alderen 18-60 år.

HLA krav:

Donor og recipient skal dele en haplotype, og ingen DSA. Der er ingen hensyntagen til match på flest mulige HLA loci.

Derudover er der følgende nedenstående prioritering afhængig af om patienten er barn eller voksen.

Voksne:

For voksne, der gennemgår T-cell replete transplantation med haploidentisk donor med

PostCy følges flg. prioritering af donorer (Ciurea et al, BMT 2018):

- Ingen donorspecifikke antistoffer (MFI < 1000), se også afsnit om DSA
- Yngre donor fremfor ældre donor
- Mandlig donor til en mandlig recipient
- Søskende eller børn fremfor forældre
- Mellem forældre, prioriteres far fremfor mor
- ABO match fremfor ABO minor uforlig, fremfor ABO major uforlig.

Børn:

For børn, der skal transplanteres med haploidentisk donor transplanteres med TCR $\alpha\beta$ depleteret PBSC. Som donor vælges oftest en forælder. I øvrigt følges flg. prioritering af donorer (Ciurea et al, BMT 2019):

- Ingen donorspecifikke antistoffer (MFI < 1000), se også afsnit om DSA
- Bedste NK alloreaktive donor baseret på KIR typer (maligne lidelser)
- Yngre donor fremfor ældre donorer
- Mandlig donor til mandlig patient
- Første grad fremfor anden grads slægting
- Mellem forældre, prioriteres mor fremfor far
- ABO match
- CMV seropositiv donor for CMV seropositiv patient

Algoritme til valg af navlesnorsblod

Valg af navlesnorsblod baseres på kvalitet af det kryopreserverede produkt, det totale antal nukleære celler (TNC) før nedfrysning og graden af HLA match (HLA-A,B,C,DRB1).

Malign sygdom:

Enkelt navlesnor:

- Undgå donorspecifikke antistoffer (DSA) (MFI < 2000)
- Vælg enheder, som indeholder TNC $\geq 2,5 \times 10^7$ celler/kg og CD34+ celler $\geq 1,5 \times 10^5$ celler /kg
- Prioriter derefter HLA match:
- Min. 4/6 match (HLA-A, B low resolution, HLA-DRB1 high resolution) og min. 4/8 match på allel niveau: HLA-A,B,C,DRB1. Det tilstræbes at opnå 6/8 match, da det er påvist, at navlesnore med >2 HLA uforlig resulterer i dårlige outcome på neutrofil recovery og mortalitet.

Dobbelt navlesnore:

- Undgå DSA (MFI < 2000), hvis muligt
- Vælg enheder, som indeholder TNC $\geq 1,5 \times 10^7$ celler/kg og CD34+ celler $\geq 1,0 \times 10^5$ celler /kg
- Prioriter derefter HLA match:

- Min. 4/6 match (HLA-A, B low resolution, HLA-DRB1 high resolution) og min. 4/8 match på allel niveau: HLA-A,B,C,DRB1. Det tilstræbes at opnå 6/8 match, da det er påvist, at navlesnore med >2 HLA uforlig resulterer i dårlige outcome på neutrofil recovery og mortalitet.
- Der er ikke krav til HLA match indbyrdes mellem to navlesnore

Hvis flere navlesnore med TNC $\geq 3,0 \times 10^7$ celler/kg og CD34+ celler $\geq 2,0 \times 10^5$ celler /kg, prioriter HLA match over celledosis.

Højere celledosis end ovenfor angivet er som udgangspunkt ikke associeret med bedre engraftment eller survival ved maligne lidelser og kan ikke kompensere for dårligt HLA match (gælder både enkelt og dobbelt navlesnore).

Den enkelte case må vurderes i.f.t. DSA versus kompromittering af TNC og HLA matchning på baggrund af diagnose, immunsuppressiv behandling/rejektionsrisiko, konditionering, risikostratificering af DSA med MFI og suppleret med Luminex C1q assay.

Non-malign sygdom:

TNC skal ofte være højere end ved malign sygdom og det er vigtigere at undgå DSA. Da det ofte drejer sig om små børn, er det tit muligt at opnå tilstrækkeligt TNC med en enkelt navlesnor.

- Undgå DSA (MFI<2000)
- Vælg enheder, som indeholder TNC $\geq 5,0 \times 10^7$ celler/kg og CD34+ celler $\geq 1,5 \times 10^5$ celler /kg
- Prioriter derefter HLA match:
- Min. 4/6 match (HLA-A, B low resolution, HLA-DRB1 high resolution) og min. 4/8 match på allel niveau: HLA-A,B,C,DRB1. Det tilstræbes at opnå 6/8 match, da det er påvist, at navlesnore med >2 HLA uforlig resulterer i dårlige outcome på neutrofil recovery og mortalitet. For non-maligne sygdomme er det vigtigt at optimere HLA-match.

Generelle kommentarer og øvrige kriterier ved udvælgelse, herunder kvalitet:

- HLA-matchning på allel niveau er bedre end på antigen niveau også for HLA-C. Der foreligger ikke evidens omkring HLA-DQB1, men ofte pga. koblingsuligevægt med HLA-DRB1, følges HLA-DRB1 og HLA-DQB1 matchning ofte på allel niveau.
- Dobbelt navlesnore er ikke bedre end enkelt navlesnor, hvis celledosis er tilstrækkelig.
- Indbyrdes matchning af dobbelt navlesnorstransplantation er ikke associeret med neutrofil recovery, GvHD og survival.
- På nuværende tidspunkt er der ikke evidens for at inddrage NIMA (ikke arvede maternelle antigener), KIR ved leukæmi, HLA-DPB1 eller retningen af HLA-uforlig (rejktion/GvH).

Øvrige kriterier ved udvælgelse (beskrevet i såkaldte unit reports):

- Enheder der er erythrocytdepleterede før nedfrysning foretrækkes. Ikke-erythrocytdepleterede enheder bør, pga. risiko for alvorlige bivirkninger, vaskes før indgift, hvilket kan medføre tab af celler
- Attached segment til konfirmering af korrekt identitet. Ekstra kryopreserveret tube kan være et alternativ, såfremt der ikke findes navlesnore med attached segment.
- Viabilitet før nedfrysning
- Akkreditering af navlesnorsbank foretrækkes. Kvalitet af navlesnorene afhænger af praksis ved forarbejdning og nedfrysning i navlesnorsbanken.
- Infektionsmarkører hos mor eller på navlesnorsportionen, som opfylder gældende krav i henhold til vævsloven
- Mikrobiologisk test af produktet
- Test for hæmoglobinopati

Konfirmering af korrekt identitet: Udføres hyppigt af navlesnorsbanken og oftest i form af HLA typebestemmelse (manglende udelukkelse af sjældne null alleler må ofte accepteres). HLA typebestemmelsen skal gentages i transplantationscenteret senest ved indgift/transplantation. På samme tidspunkt skal der sikres donormateriale til kimærisme/engraftment analyser efterfølgende.

Referencer:

Jason Dehn, Stephen Spellman, Carolyn K Hurley, Bronwen E Shaw, Juliet N Barker, Linda J Burns, Dennis L Confer, Mary Eapen, Marcelo Fernandez-Vina, Robert Hartzman, Martin Maiers, Susana R Marino, Carlheinz Mueller, Miguel-Angel Perales, Raja Rajalingam, Joseph Pindala. Selection of unrelated donors and cord blood units for hematopoietic cell transplantation: guidelines from the NMDP/CIBMTR. *Blood* 2019; 134 (12): 924-934.

A-M Little, A Green, J Harvey, S Hemmatpour, K Latham, SGE Marsh, K Poulton, D Sage. BSHI Guideline: HLA matching and donor selection for haematopoietic progenitor cell transplantation. *Int J Immun* 2016; 43: 263-286.

Bronwen E Shaw, Brent R Logan, Stephen R Spellman, Steven GE Marsh, James Robinson, Joseph Pindala, Carolyn Hurley, Juliet Barker, Martin Maiers, Jason Dehn, Hailin Wang, Mike Haagenson, David Porter, Effie W Petersdorf, Ann Woolfrey, Mary M Horowitz, Michael Verneris, Katherine C Hsu, Katharina Fleischauer, Stephanie Lee. Development of an Unrelated Donor Selection Score Predictive of Survival after HCT: Donor age matters most. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018; 24: 1049-1056

C Kollman, SR Spellman, MJ Zhang, A Hassebroek, C Anasetti, JH Antin, RE Champlin, DL Confer, JF DiPersio, M Fernandez-Vina, RJ Hartzman, MM Horowitz, CK Hurley, C Karanes, M Maiers, CR Mueller, MA Perales, M Setterholm, AE Wolfrey, N Yu, M Eapen. The effect of donor characteristics on survival after unrelated donor transplantation for haematological malignancy. *Blood* 2019; 127(2): 260-267

M Schmidt-Hieber, G Tridello, P Ljungman, M Mikulska, N Knelange, D Blaise, G Socie, L Volin, N Blijlevens, N Fegueux, I Yakoub-Agha, E Forcade, J Maertens, P Chevallier, J Passweg, J Cornelissen, N Russell, C Craddock, JH Bourhis, Marchand, P Remenyi, JY Cahn, M Michallet, S Montoto, N Kröger, B Glass, J Styczynski. The prognostic impact of the cytomegalovirus serostatus in patients with chronic haematological malignancies after allogeneic, hematopoietic stem cell transplantation: a report from the Infectious Diseases Working Party of EBMT. *Ann Hematol* 2019; 98(7): 1755-1763

A Billen, JA Madrigal, RM Szydlo, BE Shaw. Female donors and donors who are lighter than their recipients are less likely to meet the CD34+ cell dose requested for peripheral blood stem cell transplantation. *Transfusion* 2014; 54(11): 2953-60

M Eapen, JP Klein, A Ruggeri et al. Center for International Blood and Marrow Transplant Research, Netcord, Eurocord, and the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Impact of allele-level HLA matching on outcomes after myeloablative single unit umbilical cord blood transplantation for haematological malignancy. *Blood* 2014 123(1):133-140

JE Wagner Jr, M Eapen, S Carter et al. Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network. One-unit versus two-unit cord-blood transplantation for haematological cancers. *N Engl J Med* 2014; 371(18): 1685-1694

M Eapen, T Wang, PA Veys et al. Allele-level HLA matching for umbilical cord blood transplantation for non-malignant diseases in children: a retrospective analysis. *Lancet Haematol* 2017; 4(7): e325-333

CG Brunstein, CS Cutler, TE DeFor et al. Matching at human leukocyte antigen-C improved the outcomes after double umbilical cord blood transplantation for recipients of two to four of six human leukocyte antigen-matched grafts. *Biol Blood Marrow Transplant* 2017; 23(1): 126-133

A Scaradavou, CG Brunstein, M Eapen et al. Double unit grafts successfully extend the application of umbilical cord blood transplantation in adults with acute leukemia. *Blood* 2013; 121(5): 752-758

Transplantation med alternative donorer hos voksne

Revideret maj 2025 (NA, GO)

I Danmark kan der findes en egnet vævstypeforligelig søskendedonor eller MUD til op mod 80% af patienterne. For patienter af anden etnisk baggrund end kaukasisk eller af blandet etnisk herkomst er chancen dog reduceret betydeligt.

I afsnittet om donoralgoritmen ovenfor kan prioriteringen af de eksisterende forskellige donorprodukter ses og nedenfor ses en kort beskrivelse af de 3 alternative donor muligheder:

- 1) Mismatch MUD (MMUD)
- 2) Haploidentisk familiedonor
- 3) Navlesnorsbloddonor

Transplantation med mismatch MUD (MMUD)

Hvis der ikke kan findes fuldt matchede donorer, kan der ofte findes donorer med blot eet HLA antigen mismatch (såkaldt 9/10 forligelig donor, se også under donoralgoritme), som man ved transplantationen imødekommer med supplerende immunsupprimerende (IS) behandling. Dette gælder både for NMA, RIC, MAC-RTC (reduceret toksicitet) og MAC konditionering. Der må ikke være 2 antigen uforlig (8/10) og hvis der også er såkaldte allel uforlig gælder særlige regler for om donor er egnet (se under donoralgoritme). Ved mere end eet antigen uforlig overvejes haploidentisk- eller navlesnorsblodtransplantation (se nedenfor).

a) MMUD NMA allogen HCT:

Patienter egnet til mismatch NMA allogen HCT transplanteres iht Seattleprotokol 2206. Resultaterne af protokol 2206 er for nylig publiceret og er sammenlignelige med MUD. Henvisningsindikationerne er identiske med NMA alloHCT med MUD med 3-stof IS, som MMUD-transplantationsprotokollen også ligger meget tæt op ad, men IS fortsætter længere tid og afsluttes først et helt år efter transplantation og kan derfor medføre flere bivirkninger.

b) MMUD MAC, MAC-RTC og RIC allogen HCT:

For patienter henvist til MAC allogene HCT, hvor der "kun" kan findes egnet MMUD med 1-antigen mismatch udføres standard MAC (ie CyTBI12Gy) konditionering med supplement af ATG Thymoglobulin. Der er øget risiko for infektioner, herunder virale (EBV, CMV) efter ATG-behandling.

Der kan pr 2025 benyttes MMUD ved Flu/Treo (fuld eller reduceret Treo) og TBF: Thio/Bu/Flu MAC RTC. Begge med PTCy (se mere info om PTCy nedenfor under haplo). Samt benyttes RIC Cy/Flu/TBI 2-3gy, også med PTCy.

Der er ingen forskel på inklusions/eksklusions kriterier for hverken NMA, RIC, MAC-RTC eller MAC ved MUD versus MMUD. Ved mismatch vil der altid, i teorien, være en større risiko for tilstedeværelse af donorspecifikke antistoffer, hvilket undersøges hos alle patienter.

Referencer:

Kornblit B, Storer BE, Andersen NS, Maris MB, Chauncey TR, Petersdorf EW, Woolfrey AE, Flowers MED, Storb R, Maloney DG, Sandmaier BM: [Sirolimus with CSP and MMF as GVHD prophylaxis for allogeneic transplantation with HLA antigen-mismatched donors](#). Blood 2020
Jimenez et al: Improved GRFS after PTCy vs ATG in HLA mismatched MUD transplant. Blood Advances 2022

Transplantation med haploidentisk familiedonor

Ved haploidentisk forstås at patient og donor har én fuld identisk haplotype arvet fra én af forældrene (eller via bedsteforældrene ved fætter/kusine haplodonor). Dvs at ca ½-delen af HLA og andre minor vævstypeantigener er helt ens. Derfor kan forældre (begge, helst under 60 år), søskende (50%) og børn (alle, helst over 18 år, så de selv kan sige ja) potentielt bruges som haplodonor (se donoralgoritmen for haplodonor). For at HLA-barrieren skal overkommes benyttes helt særlige procedurer. Fra at der tidligere oftest blev brugt ex-vivo CD34+ oprensning (T-cell deplete) af stamcellerne, benyttes nu langt hyppigst in-vivo manipulation (T-cell replete) med post-transplantation høj-dosis cyclofosamid (PTCy). Sidstnævnte har vist sig velegnet til at reducere akut og kronisk GVH ved at hæmme/reducere donorderiverede aktiverede alloreaktive T-celler og fremme mere regulatoriske immunceller i patienten når cyclofosamid gives nogle dage efter patienten har fået stamcellerne indgivet. For yderligere detaljer se Haplo protokollen på RH VIP.

Henvisningsindikation: Mulighederne for haplo allogen HCT er udvidet til også at omfatte transplantation med MAC RTC og brug af PBSC, hvilket gør flere patienter egnede til haplo alloHCT, inkl patienter med mere aggressiv sygdom/blastexcess og patienter der ikke har fået intensiv kemoterapi tidligere (fx MDS patienter som har større risiko for rejektion ved KM-stamceller).

a) RIC haplo allo HCT:

Rigshospitalets protokol for haploidentisk RIC allogen HCT følger protokollerne udviklet på John Hopkins og Fred Hutchinson, hvor der konditioneres med cyclofosamid, fludarabin og lav-dosis TBI, samt gives rejektions og GVH profylakse (identisk for alle haplo regimer på RH) med PTCy på dag+3 og dag+4 og først derefter opstartes med regelret immunhæmmende behandling med tacrolimus og MMF.

b) MAC RTC haplo allo HCT:

Der er pr 2025 mulighed for MAC RTC (Thio+Bu+Flu eller Treo+Flu) PTCy allo HCT med haplodonor i tilfælde, hvor det vurderes, at RIC ikke er sufficient til sygdomskontrol og den øgede intensitet vurderes at kunne tåles.

PBSC er pr 2025 blevet 1. valg donorcelletype ved Haplo (KM kan også benyttes). Ved sammenligning af PBSC og KM hos en stor gruppe AML og ALL haplo allo HCT patienter var der flere med svær aGVH, uden forskelle i overlevelser. I knap så uniforme rapporter er set øget TRM efter PBSC: 23% vs 16%. Fordelen ved PBSC er bedre engraftment (også hos patienter som ikke har fået intensiv kemo før alloHCT og som ved KM stamceller har større rejektionsrisiko), samt tegn på øget GVL og mindre relaps.

Ved Hodgkins lymfom ser det ud til at der er en gevinst ved haploidentisk donor som 1. valg fremfor både søskende og MUD.

Alternativ donor til non-maligne tilstande hos voksne i Danmark anvendes kun efter individuel vurdering og i begrænset omfang.

DLI efter Haplotransplantation er en mulighed. T-celle doserne er mindre (ca 3 log reduceret iht MUD DLI) og der ses herefter acceptabel grad aGVH: II-III hos 10-15%. Udbyttet er meget afhængigt af sygdommen – ved leukæmi med molekylært relaps og ved Hodgkins lymfom bedre.

Der er ikke forskel på inklusions/eksklusions kriterier ift søskende eller MUD donor NMA og MAC RTC alloHCT.

Anti-donor HLA antistoffer er et større problem ved haploidentiske donorer og undersøges for alle patienter (herunder cross-match)

Referencer

Luznik L, Jalla S, Engstrom LW, Iannone R, Fuchs EJ. Durable engraftment of major histocompatibility complex-incompatible cells after nonmyeloablative conditioning with fludarabine, low-dose total body irradiation, and posttransplantation cyclophosphamide.

Blood. 2001 Dec 1;98(12):3456-64

Sugita et al Current status of conditioning regimes in haploidentical hematopoietic cell transplantation. Hematology 2024

DLI efter haplo:

Zeidan AM¹, Forde PM¹, Symons H¹, Chen A¹, Smith BD¹, Pratz K¹, Carraway H¹, Gladstone DE¹, Fuchs EJ¹, Luznik L¹, Jones RJ¹, Bolaños-Meade J. HLA-haploidentical donor lymphocyte infusions for patients with relapsed hematologic malignancies after related HLA-haploidentical bone marrow transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2014 Mar;20(3):314-8.

Haplo med PBSC:

Devillier et al: PBSC vs BM for patients >60 years undergoing RIC haploidentical transplantation for AML in CR, EBMT, AJH 2023

Haplo ved SAA:

Haploidentical BMT for severe aplastic anemia with intensive GVHD prophylaxis including posttransplant cyclophosphamide.

DeZern AE, Zahurak ML, Symons HJ, Cooke KR, Rosner GL, Gladstone DE, Huff CA, Swinnen LJ, Imus P, Borrello I, Wagner-Johnston N, Ambinder RF, Luznik L, Bolaños-Meade J, Fuchs EJ, Jones RJ, Brodsky RA. Blood Adv. 2020

Transplantation med navlesnorsblod

Navlesnorsblod (UCB: umbilical cord blood) opbevares nedfrosne i særlige blodbanker, hvor de kan købes (ca 200.000 DKR/stk og ofte behov for 2 stk/pt). Der er ikke UCB-banker i Danmark. Da UCB er nedfrosne og allerede typebestemte er de hurtigere tilgængelige end MUD. Der kræves mindre match end ved brug af KM eller PBSC, hvilket gør dem egnet som alternative donorceller. For valg af egnet UCB, se afsnit under donoralgoritme.

Hos voksne gælder at UCB-transplantation kun bruges med MAC 12Gy TBI og MAC RTC (Thio, Bu, Flu, ATG) konditionering og inklusions/eksklusions kriterierne er magen til hhv standard MAC og MAC RTC MUD, fraset max alder ved UCB transplantation med 12Gy og MAC-RTC er hhv 45 år og 60 år.

Henvisningsindikation: I Danmark benyttes UCB-transplantation mest til yngre friske transplantationskandidater med AML/ALL hvor der ikke findes en egnet 1 Ag MMUD eller Haplo donor, eller hvor Haplo alloHCT fravælges til fordel for 12 Gy TBI pga aggressiv sygdom/MRD+ før alloHCT. Øvrige sygdomme, inkl non maligne sygdomme, vurderes individuelt med RH visitationsudvalg. For yderligere detaljer, se UCB-protokol i RH VIP.

Referencer

Review:

Angela R. Smith and John E. Wagner. Br J Haematol. 147: 246–61, 2009. Alternative Hematopoietic Stem Cell Sources for Transplantation: Place of Umbilical Cord Blood

Ruggeri, A ; Sanz, G ; Bittencourt, H ; Sanz, J ; Rambaldi, A ; Volt, F ; Yakoub-Agha, I ; Ribera, J M ; Mannone, L ; Sierra, J ; Mohty, M ; Solano, C ; Nabhan, S ; Arcese, W ; Gluckman, E ; Labopin, M ; Rocha, V

Comparison of outcomes after single or double cord blood transplantation in adults with acute leukemia using different types of myeloablative conditioning regimen, a retrospective study on behalf of Eurocord and the Acute Leukemia Working Party of EBMT. Leukemia, 2014

Akut leukæmi:

Mary Eapen, Vanderson Rocha, Guillermo Sanz, et al. Lancet Oncol; 11: 653–60, 2010.

Effect of graft source on unrelated donor haemopoietic stem-cell transplantation in adults with acute leukaemia: a retrospective analysis

Milano F, Gooley T, Wood B, et al. Cord-blood transplantation in patients with minimal residual disease. N Engl J Med. 2016;375:944–953.

MDS:

A Sato, J Ooi, S Takahashi, N Tsukada, et al. Bone Marrow Transplant: 1-5, 2010: Unrelated cord blood transplantation after myeloablative conditioning in adults with advanced myelodysplastic syndromes

Lymfoide sygdomme:

Celso A. Rodrigues, Guillermo Sanz, Claudio G. Brunstein, et al. JCO 27: 256-63, 2010. Analysis of Risk Factors for Outcomes After Unrelated Cord Blood Transplantation in Adults With Lymphoid Malignancies: A Study by the Eurocord-Netcord and Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation.

CAR-T celle behandling

Revideret maj 2025 (SP)

Nedenfor ses de CAR-T celle produkter som per 29.4.2025 er anbefalet af Medicinrådet til behandling af hæmatologiske sygdomme. Der kommer løbende nye anbefalinger hvorfor man må holde sig opdateret på Medicinrådets hjemmeside.

Henvisningsproceduren for patienter ≥ 18 år er beskrevet i dokumentet: *Nationale retningslinjer for CAR-T behandling hos voksne* som findes på Dansk Hæmatologisk Selskabs Hjemmeside.

For børn og unge < 18 år foregår CAR-T celle behandling på BørneUngeAfdelingen på Rigshospitalet og henvisning af børn og unge < 18 år kan derfor ske i samråd med denne afdeling.

Der kan være kliniske protokoller som tillader at andre patienter med maligne hæmatologiske sygdomme, kan være egnede til CAR-T cellebehandling. Diagnose og organfunktion vil da afhænge af protokollen.

Præ-B-ALL:

Tisagenlecleucel, Tisa-cel, Kymriah®:

Patienter med Præ-B-celle akut lymfatisk leukæmi (ALL), kan henvises til behandling med Tisagenleclucel hvis de opfylder fgl. kriterier:

- 1) Refraktær sygdom,
- 2) Relaps efter allogent stamcelletransplantation
- 3) Andet eller senere relaps.
- 4) Alder på 25 år eller derunder.

Non-Hodkin Lymfomer:

Axicabtagene ciloleucel, Axi-cel, Yescarta®

2. Linje behandling:

Patienter \geq 18 år med kræfttypen diffust storcellet B-celle lymfom (DLBCL) og high-grade B-cellelymfom (HGBL), der recidiverer inden for 12 måneder efter gennemførelse af eller er refraktær til førstelinje kemo-immunterapi kan henvises til behandling med axicabtagene ciloleucel. Patienterne skal være i god almen tilstand (performance status 0 og 1).

3. Linje behandling:

Patienter \geq 18 år med kræfttyperne recidiveret eller refraktært (R/R) DLBCL og primært mediastinalt storcellet B-cellelymfom (PMBCL) efter to eller flere andre systemiske behandlinger kan henvises til behandling med axicabtagene ciloleucel. Patienterne skal være i god almen tilstand (performance status 0 og 1).

Lisocabtagene maraleucel, liso-cel, Breyanzi®

2. Linje behandling:

Patienter \geq 18 år med kræfttyperne recidiveret eller refraktært (R/R) diffust storcellet B-celle lymfom, high-grade lymfom, primært mediastinalt storcellet B-celle lymfom og follikulært lymfom grad 3B, som oplever tilbagefald inden for 12 måneder efter gennemførelse af eller er refraktære til førstelinje kemo-immunterapi kan henvises til behandling med lisocabtagene maraleucel. Patienterne skal være i god almen tilstand (performance status 0 og 1).

3. Linje behandling:

Patienter \geq 18 år med kræfttyperne recidiveret eller refraktært (R/R) diffust storcellet B-celle lymfom, high-grade lymfom, primært mediastinalt storcellet B-celle lymfom og follikulært lymfom grad 3B, som oplever tilbagefald inden for 12 måneder efter gennemførelse af eller er refraktære til førstelinje kemo-immunterapi kan henvises til behandling med lisocabtagene maraleucel. Patienterne skal være i god almen tilstand (performance status 0 og 1).

Myelomatose

Ciltacabtagene autoleucel, cilta-cel Carvykti®

Patienter \geq 18 år med recidiverende og refraktær knoglemarvskræft (myelomatose), som har fået mindst tre tidligere terapier, herunder et immunmodulerende lægemiddel, en proteasomhæmmer samt et anti-CD38-antistof, og som har haft sygdomsprogression under seneste behandling kan henvises til behandling med ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel)

Patienterne skal være i god almentilstand (ECOG 0-1, alternativt Karnofsky 80-100).

ALL hos voksne

Revideret maj 2025 (IM).

Incidensen af ALL hos voksne er ca. 30 nye tilfælde per år i Danmark. Ca. 80% har B-ALL og ca. 20% har T-ALL. I omkring 20 % af alle tilfælde (meget sjældent ved T-ALL) findes Philadelphiakromosom, t(9;22) ved cytogenetisk undersøgelse.

Yngre voksne, Ph neg. ALL:

Patienter fra 18-45 år med Ph negativ ALL behandles centraliseret på RH og AUH efter *ALLTogether1 protokollen*, som definerer 3 risikogrupper ud fra kliniske og genetiske faktorer samt MRD-respons.

- Alle voksne High-risk ptt er per protokol kandidater til allogene SCT i CR1.
- Standard Risk og Intermediate-high Risk ptt. transplanteres ikke i CR1.

Allogene transplantation efter relaps og opnået CR2

Prognosen er dårlig ved tidlig relaps. Opnåelse og fastholdelse af CR2 er ofte vanskelig, specielt ved relaps af T-ALL, men alle ptt bør som udgangspunkt søges transplanteret.

Ved CD22 pos B-ALL kan immunokemoterapi med Inotuzumab og ozogamicin være indiceret som re-induktion eller optimering af MRD-respons før SCT, men stoffet bør om muligt gives med en vis afstand til SCT a.h.t. øget risiko for Venø-okklusiv sygdom i et transplantationsforløb.

Ved CD19 pos B-ALL kan Blinatumumab være indiceret, specielt til MRD-optimering og bridging til SCT.

Blinatumumab (Blinicyto®) og Inotuzumab og ozogamicin (Besponsa®) er godkendt af EMA og kan anvendes som reinduktion og bridging til allogene SCT. Medicinrådet har ikke godkendt præparaterne til standardbehandling i DK.

CAR-T celle terapi med tisagenlecleucel (Kymriah®) er alternativ til SCT hos patienter ≤26 år med CD19 pos. B-ALL (Maude et al., 2018). Denne behandling indgår ikke i ALLtogether1 protokollen.

Ældre patienter kan være kandidater til CAR-T celle terapi, hvis egnet protokol er åben for inklusion (f.eks. DANCART protokollen)

Voksne, Ph neg. ALL, 46 år og opefter:

Allogen-SCT (Standard eller RIC konditionering) er indiceret ved højrisikosygdom, hvis der kan opnås CR, og pt er egnet til SCT.

Højrisikofaktorer

- Leukocyttal ved debut: > 30 mia/l (B-ALL); > 100 mia/l (T-ALL), (Rowe et al, 2005).
- Karyotype (ved B-ALL):
 1. t(4;11) ell anden *KMT2A* (tidl *MLL*) rearrangement (Issa et al 2017, Richard-Carpentier et al 2021)
 2. t(8;14)
 3. kompleks karyotype (≥ 5 kromosomabnormiteter)
 4. lav hypodiploidi/nær triploidi (30-39 og/eller 60-78 kromosomer) (Moorman et al 2007, Issa et al 2017).
- MRD-positivitet $\geq 0,01\%$ efter 3 måneders behandling (Bruggemann 2006).

MRD forsøges minimeret op til SCT, f.eks. med Blinatumumab eller Inotuzumab ozogamicin, hvis behandlingen er egnet.

Relaps hos ptt >46 år

Allogen-SCT er indiceret ved relaps af ALL, hvis der kan opnås tilstrækkelig god CR2, og pt er egnet til SCT.

Ph-like ALL (alle aldre)

Denne heterogene undergruppe udgør 20-30% af B-ALL hos voksne og er karakteriseret ved genrearrangementer, som aktiverer JAK/STAT, ABL-class eller anden kinase signal pathway som leukæmisk driver, (WHO, 2024)

I ALLtogether1 protokollen undersøges for ABL-class fusionsgener, som behandles med adjuverende Imatinib hvis påvist.

Udenfor protokol er der ikke konkrete behandlingsanbefalinger til 1. linie behandling. Mange af patienterne har højt leukocyttal ved debut og nedsat respons på kemoterapi. De vil derfor ofte ende i High-Risk gruppen.

Ved relaps eller refraktær sygdom kan overvejes eksperimentel anvendelse af Imatinib/Dasatinib (ABL-class rearrangement), eller Ruxolitinib (CRLF2/JAK pathway rearrangement) sammen med Salvage kemoterapi/Inotuzumab/Blinatumumab som reinduktion hos ptt, egnede til allogene SCT eller CAR-T celle terapi (Tran 2025)

Ph pos. ALL (alle aldre):

Før fremkomsten af moderne præcisionbehandling med TKI var der ringe overlevelse af Ph+ ALL, medmindre de blev allogent stamcelletransplanteret (Moorman 2007). Allogene SCT anses som eneste kurative behandlingsmodalitet ved Ph pos. ALL.

Moderne targeteret behandling med TKI sammen med kemoterapi øger remissionsraten og bedrer kvaliteten af CR1 (Lee 2011, Fielding 2014).

En multicenter real word analysis tyder på, at Imatinib ikke bør være TKI-of-choice (Badar el al 2024), men gode head-to-head sammenligninger af stofferne mangler. Dasatinib har vist sig effektivt, men har dog ikke aktivitet ved T315I mutation (Ravandi 2015).

Ptt, som er MRD positive i blod eller knoglemarv efter 3 måneders ALL

induktion/konsolidering med HyperCVAD regime + TKI (Dasatinib eller anden TKI), søges konsolideret med Allogene SCT, hvis pt er egnet.

Den mediane overlevelse for sub-gruppen er ned til 38 måneder uden SCT, selvom der måtte være morfologisk og cytogenetisk CR1 (Short et al 2016).

TKI-behandling gives 12-24 måneder efter SCT (evt. på ubestemt tid ved fortsat MRD-positivitet) begyndende typisk 3 måneder efter gennemført stamcelletransplantation (Yafour et al. 2017).

Ptt som er MRD negative i blod og knoglemarv efter 3 måneders behandling har en median overlevelse op til 149 måneder uden SCT, men med fortsat TKI-behandling på ubestemt tid (Short et al, 2016; Badar et al 2023)). SCT er ikke vist at gavne denne subgruppe ift Overall Survival (Ghobadi et al 2022).

Den kurative mulighed ved SCT skal holdes op mod en betydelig procedure-relateret toksicitet og mortalitet, og en beslutning om transplantation vil derfor hvile på en individuel vurdering og en nøje gennemgang af fordele og ulemper sammen med pt.

Tilstedeværelse af myeloide overfladeantigener, monosomi 7, andet fusionstranskript end e1a2 samt visse IKZF1 genmutationskombinationer tyder på "multilineage" herkomst og kan overvejes som støtte til at foretage SCT, da relaps-risikoen synes øget hos disse ptt (Shanmuganathan, 2024)

Relaps af Ph pos ALL: der forsøges opnået af CR2 med skift af TKI (fx til Ponatinib) og kemoterapi/immunterapi. Der bør foretages resistensundersøgelse af fusionstranskriptet. Om muligt konsolideres med Allogen SCT, hvis det ikke er foretaget tidligere.

Mulighed for CAR-T celle behandling som alternativ til SCT afhænger af tilgængelige protokolltilbud.

Primært refraktær ALL eller ALL relaps (alle typer)

Der er ikke indikation for allogen SCT, hvis CR ikke kan opnås.

Referencer

- Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, Rives S, Boyer M, Bittencourt H, Bader P, Verneris MR, Stefanski HE, Myers GD, Qayed M, De Moerloose B, Hiramatsu H, Schlis K, Davis KL, Martin PL, Nemecek ER, Yanik GA, Peters C, Baruchel A, Boissel N, Mechinaud F, Balduzzi A, Krueger J, June CH, Levine BL, Wood P, Taran T, Leung M, Mueller KT, Zhang Y, Sen K, Lebwohl D, Pulsipher MA, Grupp SA. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2018 Feb 1;378(5):439-448.
- Rowe JM, Buck G, Burnett AK, Chopra R, Wiernik PH, Richards SM, Lazarus HM, Franklin IM, Litzow MR, Ciobanu N, Prentice HG, Durrant J, Tallman MS, Goldstone AH; ECOG; MRC/NCRI Adult Leukemia Working Party. Induction therapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: results of more than 1500 patients from the international ALL trial: MRC UKALL XII/ECOG E2993. *Blood*. 2005 Dec 1;106(12):3760-7.
- Issa GC, Kantarjian HM, Yin CC, Qiao W, Ravandi F, Thomas D, Short NJ, Sasaki K, Garcia-Manero G, Kadia TM, Cortes JE, Daver N, Borthakur G, Jain N, Konopleva M, Khouri I, Kebriaei P, Champlin RE, Pierce S, O'Brien SM, Jabbour E. Prognostic impact of pretreatment cytogenetics in adult Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in the era of minimal residual disease. *Cancer*. 2017 Feb 1;123(3):459-467.
- Richard-Carpentier G, Kantarjian HM, Tang G, Yin CC, Khoury JD, Issa GC, Haddad F, Jain N, Ravandi F, Short NJ, DiNardo CD, Takahashi K, Konopleva MY, Daver NG, Kadia T, Garcia-Manero G, Garris R, O'Brien S, Jabbour E. Outcomes of acute lymphoblastic leukemia with KMT2A (MLL) rearrangement: the MD Anderson experience. *Blood Adv*. 2021 Dec 14;5(23):5415-5419.
- Moorman AV, Harrison CJ, Buck GA, Richards SM, Secker-Walker LM, Martineau M, Vance GH, Cherry AM, Higgins RR, Fielding AK, Foroni L, Paietta E, Tallman MS, Litzow MR, Wiernik PH, Rowe JM, Goldstone AH, Dewald GW; Adult Leukaemia Working Party, Medical Research Council/National Cancer Research Institute. Karyotype is an independent prognostic factor in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): analysis of cytogenetic data from patients treated on the Medical Research Council (MRC) UKALLXII/Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 2993 trial. *Blood*. 2007 Apr 15;109(8):3189-97.
- Brüggemann M, Raff T, Flohr T, Gökbuget N, Nakao M, Droese J, Lüschen S, Pott C, Ritgen M, Scheuring U, Horst HA, Thiel E, Hoelzer D, Bartram CR, Kneba M; German Multicenter Study Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. Clinical significance of minimal residual disease quantification in adult patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2006 Feb 1;107(3):1116-23.
- Tran TH, Tasian SK. How I treat Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia in children, adolescents, and young adults. *Blood*. 2025 Jan 2;145(1):20-34.
- Lee HJ, Thompson JE, Wang ES, Wetzler M. Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: current treatment and future perspectives. *Cancer*. 2011 Apr 15;117(8):1583-94.
- Fielding AK, Rowe JM, Buck G, Foroni L, Gerrard G, Litzow MR, Lazarus H, Luger SM, Marks DI, McMillan AK, Moorman AV, Patel B, Paietta E, Tallman MS, Goldstone AH. UKALLXII/ECOG2993: addition of imatinib to a standard treatment regimen enhances long-term outcomes in Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2014 Feb 6;123(6):843-50.

Badar T, Narra R, Mims AS, Heckman MG, Shallis RM, Fahad S, Hunter C, Kota V, Othman TA, Jonas B, Desai S, de Camargo Correia GS, Patel A, DuVall AS, Palmisiano N, Curran E, Omer Z, Advani A, Atallah E, Litzow M. Impact of induction regimens intensity and allogeneic stem cell transplantation on survival of patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: A multi-institutional study. *Am J Hematol.* 2024 Dec;99(12):2388-2391.

Ravandi F, O'Brien SM, Cortes JE, Thomas DM, Garris R, Faderl S, Burger JA, Rytting ME, Ferrajoli A, Wierda WG, Verstovsek S, Champlin R, Kebriaei P, McCue DA, Huang X, Jabbour E, Garcia-Manero G, Estrov Z, Kantarjian HM. Long-term follow-up of a phase 2 study of chemotherapy plus dasatinib for the initial treatment of patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Cancer.* 2015 Dec 1;121(23):4158-64.

Short NJ, Jabbour E, Sasaki K, Patel K, O'Brien SM, Cortes JE, Garris R, Issa GC, Garcia-Manero G, Luthra R, Thomas D, Kantarjian H, Ravandi F. Impact of complete molecular response on survival in patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2016 Jul 28;128(4):504-7.

Yafour N, Beckerich F, Bulabois CE, Chevallier P, Daguindau E, Dumesnil C, Guillaume T, Huynh A, Masouridi Levrat S, Menard AL, Pautas C, Poiré X, Ravinet A, Michallet M, Bazarbachi A. How to prevent relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with acute leukemia and myelodysplastic syndrome. *Curr Res Transl Med.* 2017 Apr-Jun;65(2):65-69.

Badar T et al. Achievement of undetectable BCR::ABL (uBCR::ABL) is predictive of improved survival in Philadelphia chromosome positive (Ph+ve) Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) patients not receiving allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2023 142 (Suppl 1), 1464-66.

Ghobadi A, Slade M, Kantarjian H, Alvarenga J, Aldoss I, Mohammed KA, Jabbour E, Faramand R, Shah B, Locke F, Fingrut W, Park JH, Short NJ, Gao F, Uy GL, Westervelt P, DiPersio JF, Champlin RE, Al Malki MM, Ravandi F, Kebriaei P. The role of allogeneic transplant for adult Ph+ ALL in CR1 with complete molecular remission: a retrospective analysis. *Blood.* 2022 Nov 17;140(20):2101-2112.

Shanmuganathan N, Grigg A. A critical review of management of allogeneic transplant-eligible adults with Ph+ acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol.* 2024 Sep 17.

Lymfoblastært lymfom hos voksne

Revideret maj 2025 (IM)

Lymfoblastært lymfom (LBL) opfattes og behandles som en variant af ALL med tilstedeværelse af lymfomer og <25% infiltration af lymfoblaster i knoglemarven. Der mangler evidens for grundlæggende forskelle i genetisk baggrund mellem ALL og LBL (Kroeze 2020). Hos voksne er langt de fleste LBL af T-fænotype udgående fra thymus og ofte med massiv tumorvækst i mediastinum, thorax og hals med spredningsmønster som ved andre aggressive lymfomer, herunder risiko for CNS-infiltration.

B-LBL viser sig oftest med lymfominfiltration i hud, organer, knoglemarv og lymfeknuder.

- Yngre ptt behandles med pædiatrisk ALL regime, evt HyperCVAD regime
- Ældre og skrøbelige ptt behandles med anden ALL kemoterapi som HyperCVAD, evt reduceret, eller andre modificerede ALL regimer.
- **Allogen Stamcelletransplantation** er indiceret ved relaps/refraktær sygdom, hvis der kan opnås CR, og pt er egnet til transplantation.

Prognosen ved **relaps/refraktær sygdom** er dårlig med kun ca 15% langtidsoverlevende hos børn og unge voksne (Burkhardt 2009). Dette skyldes flere faktorer: mange ptt kan ikke bringes til, eller fastholdes i, CR, og dermed må transplantation opgives. En del ptt dør af toksicitet til reinduktionsbehandling, og relaps efter transplantation er almindeligt.

Efter gennemført transplantation forventes ca 1/3 at blive helbredt for lymfomsygdommen.

Særlige forhold ved LBL

En stor udfordring i.f.t. ALL behandling er, at MRD-monitorering er langt grovere, og har ringe dokumenteret prædiktiv værdi.

PET/CT anvendes ofte til vurdering af behandlingsrespons. En række studier af begrænset kvalitet har evalueret værdien af PET/CT up-front og ved status efter induktion. Konklusivt er

der grund til stor forsigtighed ved fortolkning af PET/CT efter induktion: komplet metabolisk respons har ikke kunnet associeres til forbedret prognose (Ellin 2014, Lepretre 2016, Becker 2017), og ofte er der PET-positive restforandringer, som kan repræsentere vitalt tumorvæv, men heller ikke har dokumenteret prognostisk værdi (Elhussein 2019). Flere af undersøgelseerne er foretaget på børn, som har en bedre prognose generelt ift voksne, hvilket understreger manglen på evidens.

CT-skanning uden PET er anvendt som status undersøgelser i større pædiatriske studier, hvor refraktær sygdom defineredes som mindre end strukturel PR efter 4 ugers induktion (Hayashi 2020) eller mindst 30% residualtumor efter 3 serier kemoterapi (Burkhardt 2009)

MR-skanning er alternativ til PET/CT eller CT, og en stor pågående multicenter undersøgelse (LBL2018, NTC04043494) af LBL hos børn og unge anbefaler MR eller CT, men tillader PET/CT til statusevaluering.

Brug af PET/CT som status efter allogene SCT har i et studie på 63 børn og voksne ptt med LBL vist 3-års PFS 70,2% ved negativ PET/CT, versus 18,8% ved positiv PET/CT (Dai 2021).

Ved påviselig **knoglemarvsinfiltration** ved debut, bør MRD følges, da responset efter induktion synes at have prognostisk tyngde med forbedret EFS 89% versus 63,6% ved MRD-tærskel på 0,1% (Hayashi 2024).

Biopsi af restforandringer kan være indiceret før stillingtagen til transplantationsindikation.

Up-front definering af high-risk sygdom kan ikke foretages på veldokumenteret baggrund hos voksne.

CNS-infiltration, tilstedeværelse af myeloide og/eller stamcellemarkører på tumorcellerne og *NOTCH1* eller *FBXW7* wildtype anses for højrisikofaktorer i LBL2018 protokollen, men forudgående data er ikke entydige, og anvendelse af disse definitioner kan ikke anbefales hos ældre voksne.

Loss of heterozygosity chr. 6q14-24 eller *PTEN*-mutationer synes at være stærke negative prognostiske faktorer hos børn og unge voksne med T-LBL. (Burkhardt 2019).

Referencer

Kroeze E, Loeffen JLC, Poort VM, Meijerink JPP. T-cell lymphoblastic lymphoma and leukemia: different diseases from a common premalignant progenitor? *Blood Adv.* 2020 Jul 28;4(14):3466-3473.

Burkhardt B, Reiter A, Landmann E, Lang P, Lassay L, Dickerhoff R, Lakomek M, Henze G, von Stackelberg A. Poor outcome for children and adolescents with progressive disease or relapse of lymphoblastic lymphoma: a report from the berlin-frankfurt-muenster group. *J Clin Oncol.* 2009 Jul 10;27(20):3363-9.

Ellin F, Jerkeman M, Hagberg H, Relander T. Treatment outcome in T-cell lymphoblastic lymphoma in adults - a population-based study from the Swedish Lymphoma Registry. *Acta Oncol.* 2014 Jul;53(7):927-34.

Lepretre S, Touzart A, Vermeulin T, Picquenot JM, Tanguy-Schmidt A, Salles G, Lamy T, Béné MC, Raffoux E, Hugué F, Chevallier P, Bologna S, Bouabdallah R, Benichou J, Brière J, Moreau A, Tallon-Simon V, Seris S, Graux C, Asnafi V, Ifrah N, Macintyre E, Dombret H. Pediatric-Like Acute Lymphoblastic Leukemia Therapy in Adults With Lymphoblastic Lymphoma: The GRAALL-LYSA LLO3 Study. *J Clin Oncol.* 2016 Feb 20;34(6):572-80.

Becker S, Vermeulin T, Cottreau AS, Boissel N, Vera P, Lepretre S. Predictive value of ¹⁸F-FDG PET/CT in adults with T-cell lymphoblastic lymphoma: post hoc analysis of results from the GRAALL-LYSA LLO3 trial. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017 Nov;44(12):2034-2041.

Elhussein A, Fawzy M, Abdel Rahman H, Omar W, Hussein EM. Productivity of ¹⁸F-FDG-PET/CT Diagnostic Tool in the Management of Pediatric Lymphoblastic Lymphoma. *Nucl Med Rev Cent East Eur.* 2019;22(1):23-28.

Hayashi RJ, Winter SS, Dunsmore KP, Devidas M, Chen Z, Wood BL, Hermiston ML, Teachey DT, Perkins SL, Miles RR, Raetz EA, Loh ML, Winick NJ, Carroll WL, Hunger SP, Lim MS, Gross TG, Bollard CM. Successful Outcomes of Newly Diagnosed T Lymphoblastic Lymphoma: Results From Children's Oncology Group AALL0434. *J Clin Oncol.* 2020 Sep 10;38(26):3062-3070.

Dai N, Liu H, Deng S, Sang S, Wu Y. Post-transplantation Fluorine-18 Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in Patients with Lymphoblastic Lymphoma is an Independent Prognostic Factor with an Impact on Progression-Free Survival but not Overall Survival. *Technol Cancer Res Treat.* 2021 Jan-Dec; 20:1-9.

Hayashi RJ, Hermiston ML, Wood BL, Teachey DT, Devidas M, Chen Z, Annett RD, Asselin BL, August K, Cho S, Dunsmore KP, Freedman JL, Galardy PJ, Harker-Murray P, Horton TM, Jaju A, Lam A, Messinger YH, Miles RR, Okada M, Patel S, Schafer ES, Schechter T, Shimano KA, Singh N, Steele A, Sulis ML, Vargas SL, Winter SS, Wood C, Zweidler-McKay PA, Loh ML, Hunger SP, Raetz EA, Bollard CM, Allen CE. MRD at the end of induction and EFS in T-cell lymphoblastic lymphoma: Children's Oncology Group trial AALL1231. *Blood.* 2024 May 16;143(20):2053-2058.

Burkhardt B, Hermiston ML. Lymphoblastic lymphoma in children and adolescents: review of current challenges and future opportunities. *Br J Haematol.* 2019 Jun;185(6):1158-1170.

ALL hos børn <18 år

Revideret maj 2025 (MI)

Allogen HCT og CAR-T

Baggrund

Behandlingen af børn og unge med ALL er forbedret betydeligt gennem de seneste år og i dag er EFS >80 % og en langtidsoverlevelse på over 90%. HCT er forbeholdt patienter med very high risk disease eller tidligt recidiv efter primærbehandling. I de seneste år er ca. 10% af alle børn med ALL transplanteret og den procedurerelaterede mortalitet er generelt lav (5-10%), mens recidiv risikoen er ca. 10-25%, primært afhængig af remissionsstatus og MRD inden HCT. Transplantationsindikationen baseres især på respons/MRD, både efter primær og relapsbehandling. Med intensiv induktionsbehandling i henhold til NOPHO 2008 er antallet af patienter der transplanteres i CR 1 faldet ligesom recidiv frekvens har været faldende, hvorfor andelen af transplanterede ALL patienter forventes at nærme sig 5% i de nyeste første linje protokoller (ALLTogether,, Interfant 2020, EsPhALL2017).

Pr 2019 behandles patienter med ALL (fraset Philadelphia positiv og Infant ALL) i henhold til den internationale ALLTogether protokol. Transplantationsindikationerne er justeret en smule, idet der for børn under 16 år ikke længere er HCT indikation efter induktions-behandlingen.

Patienter med relaps skal oftest indstilles til HCT. Patienter med B-linie ALL (BCP), der får relaps mere end seks måneder efter ophør af front linie behandlingen kan dog behandles med fortsat kemoterapi. Relaps behandling følger den internationale protokol, IntReALL2020.

Som alternativ til HCT kan enkelte patienter med CD19 positiv ALL behandles med CAR-T celler. Det gælder for patienter med 2. relaps eller relaps efter HCT samt i tilfælde af primært refraktær ALL.). Der åbnes endvidere løbende fase 1-2 studier med nye targets, herunder T-ALL, hvilket kan være relevant i udvalgte tilfælde.

Rekommendation

Børn og unge i CR1 med indikation for HCT:

1) BCP-ALL: MRD $>0,5 \times 10^{-4}$ efter første konsolidering (dag 71, TP2, uafhængig af initial risikostratificering)

2) T-ALL: MRD $\geq 10^{-4}$ efter første konsolidering (dag 71, TP2) eller dårligt response svt ekstra medullært site.

3) For patienter ≥ 16 år er HCT indikationerne i CR1 endvidere:

- a) MRD $\geq 5\%$ på TP1(dag 29) uanset MRD på TP 2.
- b) MRD $\geq 0,05\%$ på TP2
- c) mediastinal slow response eller testis involvering enten TP1 eller TP2.
- d) HR-genetics

HCT tilstræbes gennemført når MRD $< 10^{-3}$.

Patienter med Philadelphia ALL har indikation for HCT hvis PCR-MRD $> 5 \times 10^{-4}$ efter induktion IB. HCT søges gennemført efter yderligere 3 konsolideringsblokke. Desuden er i protokollen anført en række eksklusionskriterier, herunder Lansky/Karnofsky < 60 samt organpåvirkning (hjerte, lunge, nyre, lever).

Patienter med Infant ALL og tilstedeværelse af MLL re-arrangement indstilles i henhold til Interfant-21 protokollen til HCT, hvis

- a) MR (Medium Risk) og har MRD $\geq 10^{-4}$ ved TP2 eller 4.
- b) HR (High Risk; alder < 6 mdr og enten WBC $> 300 \times 10^9$ ved diagnose og/eller Pred. Poor Response) uanset MRD på TP2, dog med mulighed for CAR-T vindue hvis MRD $\geq 10^{-4}$ efter Blinatumomab #1.

Børn og unge i CR2

Patienter med BCP behandles iht standard recidiv protokollen *IntReALL BCP 2020*. Indikation for HCT iht denne protokol afgøres af en kombination af risiko klasse i selve protokollen (standard risiko versus højrisiko samt tid til recidiv, recidivlocus og MRD respons i recidiv protokollen).

Patienter allokeret til standardrisiko i IntReALL BCP 2020 indstilles til HCT hvis

- 1) KM relaps, standard risiko og MRD >10(-4) efter induktion eller MRD ikke kan bestemmes
- 2) KM relaps og højrisiko uanset respons på induktion
- 3) Isoleret ekstramedullært relaps opstået <6 mdr fra afsluttet behandling

Alle T-ALL patienter med recidiv og marvinvolvering søges indstillet til HCT uanset tidspunkt for recidiv.

Alle patienter med infant og PhALL med tidligt recidiv efter afsluttet behandling og med marvinvolvering bør indstilles til HCT.

Børn og unge i >CR2 eller recidiv efter HCT

Kan afhængig af almentilstanden alle søges indstillet til HCT eller såfremt der findes mulighed herfor til CAR-T behandling.

Induction failure/resistent sygdom

Såfremt der opnås remission, vil HCT være indiceret. Hos patienter med CD19 positiv B-linie ALL er der indikation for CAR-T behandling uanset remissionsgrad.

Donorvalg

Som det fremgår af ovenstående, er der ikke skelnet mellem indikationer for transplantation afhængig af donortype (HLA-identisk søskende, anden familiedonor inklusiv haploidentisk donor, ubeslægtet donor, NS). Resultaterne af allogene HCT med både ubeslægtet donor og haploidentisk donor for ALL hos børn og unge er så gode, at der ikke synes at være en fordel ved valg af familiedonor udover den, der ligger i muligheden for at gennemføre transplantationen hurtigt.

Referencer

- 1) Pui, C.H., Yang, J.J., Hunger, S.P., Pieters, R., Schrappe, M., Biondi, A., Vora, A., Baruchel, A., Silverman, L.B., Schmiegelow, K., Escherich, G., Horibe, K., Benoit, Y.C., Izraeli, S., Yeoh, A.E., Liang, D.C., Downing, J.R., Evans, W.E., Relling, M.V. & Mullighan, C.G. (2015) Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Progress Through Collaboration. *J Clin Oncol*, **33**, 2938-2948.

- 2) Peters C, Dalle JH, Locatelli F, Poetschger U, Sedlacek P, Buechner J, et al. Total Body Irradiation or Chemotherapy Conditioning in Childhood ALL: A Multinational, Randomized, Noninferiority Phase III Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2021;39(4):295-307.
- 3) Bader, P., Kreyenberg, H., von, S.A., Eckert, C., Salzmann-Manrique, E., Meisel, R., Poetschger, U., Stachel, D., Schrappe, M., Alten, J., Schrauder, A., Schulz, A., Lang, P., Muller, I., Albert, M.H., Willasch, A.M., Klingebiel, T.E. & Peters, C. (2015) Monitoring of minimal residual disease after allogeneic stem-cell transplantation in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia allows for the identification of impending relapse: results of the ALL-BFM-SCT 2003 trial. *J.Clin.Oncol.*, **33**, 1275-1284.
- 4) Toft, N., Birgens, H., Abrahamsson, J., Griskevicius, L., Hallbook, H., Heyman, M., Klausen, T.W., Jonsson, O.G., Palk, K., Pruunsild, K., Quist-Paulsen, P., Vaitkeviciene, G., Vettenranta, K., Asberg, A., Frandsen, T.L., Marquart, H.V., Madsen, H.O., Noren-Nystrom, U. & Schmiegelow, K. (2018) Results of NOPHO ALL2008 treatment for patients aged 1-45 years with acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*, **32**, 606-615.
- 5) Ifversen M, Turkiewicz D, Marquardt H, Heilmann C, Schmiegelow K, Vettenranta K et al. Low burden of minimal residual disease prior to transplantation in children with very high risk acute lymphoblastic leukemia: the NOPHO 2008 experience. *British journal of haematology*. 2019;184(6):982-93.
- 6) Pulsipher MA, Bader P, Klingebiel T, Cooper LJ. Allogeneic transplantation for pediatric acute lymphoblastic leukemia: the emerging role of peritransplantation minimal residual disease/chimerism monitoring and novel chemotherapeutic, molecular, and immune approaches aimed at preventing relapse. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009 Jan;15(1 Suppl):62-71. Review.
- 7) Oskarsson T, Söderhäll S, Arvidson J, Forestier E, Montgomery S, Bottai M, Lausen B, Carlsson N, Hellebostad M, Lähteenmäki P, Saarinen-Pihkala UM, Jónsson ÓG, Heyman M; Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology (NOPHO) ALL relapse working group. Relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia in the Nordic countries: prognostic factors, treatment and outcome. *Haematologica*. 2016 Jan;101(1):68-76.
- 8) Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, Rives S, Boyer M, Bittencourt H, et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *The New England journal of medicine*. 2018;378(5):439-48.

AML hos voksne

Revideret maj 2025 (HS)

Akut Myeloid Leukæmi (AML) diagnosticeres hos ca. 250 voksne patienter årligt i DK, og er den hyppigste indikation for allo-gen-HCT (Passweg 2016). Initial behandling til patienter under 75 år er højdosis kombinationskemoterapi, men relaps efter kemoterapi i alle aldersgrupper er hyppig, og prognosen efter relaps er dårlig. I de senere år er kombinationsbehandling med Venetoclax/Azacitidin benyttet som induktionsbehandling hos udvalgte patienter (Cherry 2021).

AML er en heterogen sygdom, og cytogenetisk risikostratificering er den hyppigst anvendte og mest validerede metode (Grimwade 2010), men nyere molekylærgenetisk klassificering bidrager med yderligere data (Schlenk 2008, Patel 2012, Döhner 2017).

Der foreligger ikke randomiserede undersøgelser der bestemmer effekten på overlevelse ved allo-HCT for AML i 1. CR, men metaanalyser af studier med patientdata på transplanterede/ikke transplanterede patienter allokeret efter donortilgængelighed eller lokale behandlingsalgoritmer indikerer at der er overlevelsesgevinst for patienter i høj- og standard risiko, men ikke lavrisiko, dette i studier hvor risikostratificeringen bygger på cytogenetik (Cornelissen 2007, Loke 2021). Dette er nyligt bekræftet i et Dansk nationalt studie (Østgård 2017).

Ved molekylærgenetiske undersøgelser er der fundet en række fusionsgener og AML-relaterede mutationer (f.eks. MLL, NPM1, FLT3, CEBPA, RAS, WT1, RUNX1, ASXL1, TP53), hvoraf nogle er prognostisk er ufuldstændigt undersøgt, andre tolkes sideløbende med den cytogenetiske stratificering, men der er ikke konsensus om en risikostratificering der omfatter alle modaliteter. I den opdaterede ELN risikostratificering er flere mutationer inkluderet som adverse (Döhner 2022). Komplex karyotype i kombination med TP53 mutation giver i særdeleshed dårlig prognose, også efter allo-HCT (Papaemmanuil 2016, Yoshizato 2017). ELN risikostratificeringen er nylig valideret og fundet specielt velegnet til identificering af højrisikopatienter (Rausch 2023)

Både terapirelateret AML (tAML) og sekundær AML (sAML) har dårligere prognose efter kemoterapi, også med standardrisiko cytogenetik (Granfeldt 2015).

Indikationen for allo-HCT i 2. CR synes veldokumenteret, dog uden randomiserede undersøgelser, men historisk er relapsraten ved AML i 2. CR uden transplantation meget høj.

Primært refraktær leukæmi udgør et specielt problem, både hvad angår overlevelse, donortilgængelighed og timing. Patientudvælgelsen er meget vigtig i denne gruppe, da mortaliteten er høj.

Cytogenetiske risikogrupper for AML i 1. CR

Risk category†	Genetic abnormality
Favorable	<ul style="list-style-type: none"> t(8;21)(q22;q22.1)/RUNX1::RUNX1T1†,‡ inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22)/CBFB::MYH11†,‡ Mutated NPM1†,§ without FLT3-ITD bZIP in-frame mutated CEBPA
Intermediate	<ul style="list-style-type: none"> Mutated NPM1†,§ with FLT3-ITD Wild-type NPM1 with FLT3-ITD (without adverse-risk genetic lesions) t(9;11)(p21.3;q23.3)/MLLT3::KMT2A†,¶ Cytogenetic and/or molecular abnormalities not classified as favorable or adverse
Adverse	<ul style="list-style-type: none"> t(6;9)(p23.3;q34.1)/DEK::NUP214 t(v;11q23.3)/KMT2A-rearranged# t(9;22)(q34.1;q11.2)/BCR::ABL1 t(8;16)(p11.2;p13.3)/KAT6A::CREBBP inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2)/GATA2, MECOM(EVI1) t(3q26.2;v)/MECOM(EVI1)-rearranged -5 or del(5q); -7; -17/abn(17p) Complex karyotype,** monosomal karyotype†† Mutated ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1, and/or ZRSR2‡‡ Mutated TP53^a

(Fra Döhner 2022, European Leukemia Network).

Noter:

- **Complex karyotype: 3 eller flere ikke-relaterede kromosomforandringer.
- ++monosomal karyotype: En eller to monosomier (ikke X/Y) i kombination med mindst en strukturel kromosom abnormitet (fraset core-binding faktor)
- ‡‡Mutationer har ikke advers betydning hvis de forekommer sammen med lav-risiko AML typer.
- ^aMutated TP53: har yderligere dårlig prognose efter transplantation, specielt i kombination med kompleks karyotype og adverse kliniske faktorer, herunder alder. Indikation for allo-HCT må nøje vurderes individuelt i denne højriskogruppe.
- Patienter <50 år bør undersøges for disponerende germlinemutationer, der kan have betydning for valg af konditionering samt (fra)valg af familiedonor (Baliakas 2019).

Udover cytogenetik henregnes sAML/tAML som højrisko

Optimalt tidspunkt for transplantation: Efter 1-2 konsoliderende behandlinger givet efter opnået CR.

Patienter med favorabel/standard risiko kan behandles som højrisko, hvis der er cytogenetisk/molekylær MRD ved histologisk CR.

Rekommandation

Patienter i 1. CR

Risikogruppe	Allo-HCT
Lav (favorable)	Ikke indiceret
Standard (intermediate)	Kan være indiceret.

Høj (adverse)	Indiceret
---------------	-----------

Komorbidity og MRD kan være afgørende for valg af konditionering.

For patienter \geq 2. CR eller i begyndende relaps

Allo-HCT indiceret såfremt komorbidity og sygdomsprofil tillader dette.

Primært refraktær AML (induction failure)

Eneste kurative mulighed er allo-KMT, som kan overvejes hos udvalgte patienter, hvor følgende variable er prædiktive for højere overlevelse (men ikke krav før allo-HCT):

- God performance status (Karnofsky >80)
- Ingen aktiv infektion
- Blasttal i marven $< 38\%$
- Et begrænset antal forudgående serier kemoterapi (≤ 2)

Referencer

Baliakas P, Tesi B, Wartiovaara-Kautto U, Stray-Pedersen A, Friis LS, Dybedal I, Hovland R, Jahnukainen K, Raaschou-Jensen K, Ljungman P, Rustad CF, Lautrup CK, Kilpivaara O, Kittang AO, Grønbæk K, Cammenga J, Hellström-Lindberg E, Andersen MK. Nordic Guidelines for Germline Predisposition to Myeloid Neoplasms in Adults: Recommendations for Genetic Diagnosis, Clinical Management and Follow-up. *Hemasphere*. 2019 Nov 4;3(6):e321.

Cherry EM, Abbott D, Amaya M, McMahon C, Schwartz M, Rosser J, Sato A, Schowinsky J, Inguva A, Minhajuddin M, Pei S, Stevens B, Winters A, Jordan CT, Smith C, Gutman JA, Pollyea DA. Venetoclax and azacitidine compared with induction chemotherapy for newly diagnosed patients with acute myeloid leukemia. *Blood Adv*. 2021 Dec 28;5(24):5565-5573. doi: 10.1182/bloodadvances.2021005538. PMID: 34610123; PMCID: PMC8714726.

Cornelissen JJ, van Putten WL, Verdonck LF, Theobald M, Jacky E, Daenen SM, van Marwijk Kooy M, Wijermans P, Schouten H, Huijgens PC, van der Lelie H, Fey M, Ferrant A, Maertens J, Gratwohl A, Löwenberg B. Results of a HOVON/SAKK donor versus no-donor analysis of myeloablative HLA-identical sibling stem cell transplantation in first remission acute myeloid leukemia in young and middle-aged adults: benefits for whom? *Blood*. 2007 May 1;109(9):3658-66.

Cornelissen JJ, Breems D, van Putten WL, Gratwohl AA, Passweg JR, Pabst T, Maertens J, Beverloo HB, van Marwijk Kooy M, Wijermans PW, Biemond BJ, Vellenga E, Verdonck LF, Ossenkoppele GJ, Löwenberg B. Comparative Analysis of the Value of Allogeneic Hematopoietic Stem-Cell Transplantation in Acute Myeloid Leukemia With Monosomal Karyotype Versus Other Cytogenetic Risk Categories. *J Clin Oncol*. 2012 May 7.

Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, Craddock C, DiNardo CD, Dombret H, Ebert BL, Fenaux P, Godley LA, Hasserjian RP, Larson RA, Levine RL, Miyazaki Y, Niederwieser D, Ossenkoppele G, Röllig C, Sierra J, Stein EM, Tallman MS, Tien HF, Wang J, Wierzbowska A, Löwenberg B. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood*. 2022 Sep 22;140(12):1345-1377. doi: 10.1182/blood.2022016867. PMID: 35797463.

Granfeldt Østgård LS, Medeiros BC, Sengeløv H, Nørgaard M, Andersen MK, Dufva IH, Friis LS, Kjeldsen E, Marcher CW, Preiss B, Severinsen M, Nørgaard JM. Epidemiology and Clinical Significance of Secondary and Therapy-Related Acute Myeloid Leukemia: A National Population-Based Cohort Study. *J Clin Oncol*. 2015 Nov 1;33(31):3641-9. doi: 10.1200/JCO.2014.60.0890. Epub 2015 Aug 24. PubMed PMID: 26304885.

Loke J, Buka R, Craddock C. Allogeneic Stem Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia: Who, When, and How? *Front Immunol*. 2021 May 3;12:659595. doi: 10.3389/fimmu.2021.659595. PMID: 34012445; PMCID: PMC8126705.

Grimwade D, Hills RK, Moorman AV, Walker H, Chatters S, Goldstone AH, Wheatley K, Harrison CJ, Burnett AK; National Cancer Research Institute Adult Leukaemia Working Group. Refinement of cytogenetic classification in acute myeloid leukemia: determination of prognostic significance of rare recurring chromosomal abnormalities among 5876 younger adult patients treated in the United Kingdom Medical Research Council trials. *Blood*. 2010 Jul 22;116(3):354-65.

Papaemmanuil E, Gerstung M, Bullinger L, Gaidzik VI, Paschka P, Roberts ND, Potter NE, Heuser M, Thol F, Bolli N, Gundem G, Van Loo P, Martincorena I, Ganly P, Mudie L, McLaren S, O'Meara S, Raine K, Jones DR, Teague JW, Butler AP, Greaves MF, Ganser A, Döhner K, Schlenk RF, Döhner H, Campbell PJ. Genomic Classification and Prognosis in Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2016 Jun 9;374(23):2209-2221. doi: 10.1056/NEJMoa1516192. PubMed PMID: 27276561; PubMed Central PMCID: PMC4979995.

Passweg JR, Baldomero H, Bader P, Bonini C, Cesaro S, Dreger P, Duarte RF, Dufour C, Kuball J, Farge-Bancel D, Gennery A, Kröger N, Lanza F, Nagler A, Sureda A, Mohty M. Hematopoietic stem cell transplantation in Europe 2014: more than 40 000 transplants annually. *Bone Marrow Transplant*. 2016 Jun;51(6):786-92. doi: 10.1038/bmt.2016.20. Epub 2016 Feb 22.

Patel JP, Gönen M, Figueroa ME, Fernandez H, Sun Z, Racevskis J et al. Prognostic relevance of integrated genetic profiling in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2012 Mar 22;366(12):1079-89.

Rausch C, Rothenberg-Thurley M, Dufour A, Schneider S, Gittinger H, Sauerland C, Görlich D, Krug U, Berdel WE, Woermann BJ, Hiddemann W, Braess J, von Bergwelt-Baildon M, Spiekermann K, Herold T, Metzeler KH. Validation and refinement of the 2022 European LeukemiaNet genetic risk stratification of acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2023 Apr 11. doi: 10.1038/s41375-023-01884-2. Epub ahead of print. PMID: 37041198.

Schlenk RF, Döhner K, Krauter J, Fröhling S, Corbacioglu A, Bullinger L, Habdank M, Späth D, Morgan M, Benner A, Schlegelberger B, Heil G, Ganser A, Döhner H; German-Austrian Acute Myeloid Leukemia Study Group. Mutations and treatment outcome in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2008 May 1;358(18):1909-18.

Østgård LSG, Lund JL, Nørgaard JM, Nørgaard M, Medeiros BC, Nielsen B, Nielsen OJ, Overgaard UM, Kallenbach M, Marcher CW, Riis AH, Sengeløv H. Impact of Allogeneic Stem Cell Transplantation in First Complete Remission in Acute Myeloid Leukemia: A National Population-Based Cohort Study. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018 Feb;24(2):314-323. doi: 10.1016/j.bbmt.2017.10.019.

Yoshizato T, Nannya Y, Atsuta Y, Shiozawa Y, Iijima-Yamashita Y, Yoshida K, Shiraishi Y, Suzuki H, Nagata Y, Sato Y, Kakiuchi N, Matsuo K, Onizuka M, Kataoka K, Chiba K, Tanaka H, Ueno H, Nakagawa MM, Przychodzen B, Haferlach C, Kern W, Aoki K, Itonaga H, Kanda Y, Sekeres MA, Maciejewski JP, Haferlach T, Miyazaki Y, Horibe K, Sanada M, Miyano S, Makishima H, Ogawa S. Genetic abnormalities in myelodysplasia and secondary acute myeloid leukemia: impact on outcome of stem cell transplantation. *Blood*. 2017 Apr 27;129(17):2347-2358. doi: 10.1182/blood-2016-12-754796. Epub 2017 Feb 21. PubMed PMID: 28223278; PubMed Central PMCID: PMC5409449.

AML hos børn <18 år

Revideret maj (HH, TM)

HCT rekommandationerne for børn med AML følger protokollen fra Nordisk Forening for Pædiatrisk Hæmatologi og Onkologi (NOPHO), aktuelt CHIP-AML22.

NOPHO resultater viser, som de fleste andre børneprotokoller, en tendens til at allo-HCT har bedre EFS sammenlignet med kemoterapi alene, dog er der ikke nogen sikker forskel på overlevelse, idet en del af de patienter der recidiverer efter kemoterapi bliver langtidsoverlevende efter allo HCT i 2. remission.

Den eneste reelle mulighed for langtidsoverlevelse for patienter, der får relaps er allo HCT, hvor det i Norden er vist at de patienter der når frem til transplantation i 2. CR har en overlevelschance på godt 60 %.

Ved transplantation for AML hos børn bør disse søges bragt i remission inden transplantationen, men fravær af MRD er af mindre betydning end ved ALL.

Familiedonor vs. ubeslægtet donor synes ikke afgørende i det nordiske materiale.

Transplantation med ubeslægtet navlesnorsstamceller er et lovende alternativ, men det er fortsat uklart om behandlingen er fuldt så effektivt som stamceller fra ubeslægtet registerdonor. Haplotransplantation har vist tiltagende bedre resultater og bør vurderes hos patienter uden søskende eller registerdonor.

Høj og lav risikogrupper

Børn med APL og med Down syndrom og AML udgør lavrisikogrupper, der ikke bør transplanteres i 1. CR.

Patienter, som responderer dårligt på initialbehandlingen (>15 % blaster dag 22) eller MRD ved flow > 0.1 % efter to induktionsbehandlinger har væsentlig større risiko for senere relaps og bør søges transplanteret i første remission.

FLT3-ITD uden samtidig *NPM1* mutation har en meget høj risiko for recidiv og anbefales transplanteret i CR1.

KMT2A-rearrangement (med undtagelse af *KMT2A/MLLT3*) med MRD $\geq 0,1\%$ efter 1. induktion anbefales HCT, det samme gælder børn med RAM-phenotype og/eller *CBFA2T3::GLIS2* fusion

Cytogenetik er ikke en selvstændig HCT indikation i CHIP-AML22.

Strategien med tidlig transplantation af patienter med poor response i NOPHO har været en succes med en overlevelse på 70% hos disse høj-risiko patienter, stort set alle dødsfald pga recidiv (Wareham et al. 2013).

HCT skal foretages efter 1. evt 2, konsolidering.

Ved primær induction failure eller behandlingsrefraktært relaps stiles om muligt, hvis almen tilstanden tillader det, mod allogene HCT i så god sygdomsfase som muligt.

Definition på dårligt respons:

Mere end 15% leukæmiske blaster dag 22 efter første kur bedømt ved flow og morfologi.

MRD $> 0.1\%$ ved start på konsolidering bedømt ved flowcytometri.

Hvis der ikke findes sensitive flow eller PCR markører defineres dårligt respons ved start på konsolidering som $> 5\%$ blaster bedømt ved morfologi.

Hvis ét af kriterierne er opfyldt er der indikation for HCT.

Rekommandation

Patienter i 1. CR

Risikogruppe	HCT
Standard	Ikke indiceret
Høj-risiko	Indiceret Myeloablativ

Definition af høj-risiko (CHIP-AML22): Dårligt respons: $> 15\%$ leukæmiske blaster dag 22 efter første kur bedømt ved flow og morfologi eller MRD $> 0.1\%$ ved start på konsolidering bedømt ved flowcytometri.

Hvis der ikke findes sensitive flow markører defineres dårligt respons ved start på

konsolidering som > 5 % blaster ved morfologi.

KMT2A-rearrangement (med undtagelse af *KMT2A/MLLT3*) med MRD $\geq 0,1\%$ efter 1. induktion

Børn med RAM-phenotype og/eller *CBFA2T3::GLIS2* fusion
FLT3-ITD uden *NMP1* mutation.

For patienter ≥ 2 . CR og patienter med terapi-relateret AML

Myeloablative HCT indiceret for alle.

Reference List

Abrahamsson J, Forestier E, Heldrup J, Jahnukainen K, Jonsson OG, Lausen B, Palle J, Zeller B, Hasle H. Response guided induction therapy in pediatric acute myeloid leukemia with excellent remission rate. *Journal of Clinical Oncology* 2011; 29: 310-5

Hasle H. A critical review of which children with AML need stem cell procedure. *British Journal of Haematology* 2014; 166: 23-33.

Karlsson L, Forestier E, Hasle H, Jahnukainen K, Jonsson OG, Lausen B, Noren Nyström U, Palle J, Tierens A, Zeller B, Abrahamsson J. Outcome after intensive reinduction therapy and allogeneic stem cell transplant in pediatric relapsed acute myeloid leukemia. *British Journal of Haematology* 2017; 178: 592-602. PMID: 28439893.

Lie SO, Abrahamsson J, Clausen N, Forestier E, Hasle H, Hovi L, et al. Long-term results in children with AML: NOPHO-AML Study Group - report of three consecutive trials. *Leukemia* 2005;19:2090-100.

Tierens A, Bjørklund E, Siitonen S, Marquart HV, Wulff-Juergensen G, Pelliniemi TT, Forestier E, Hasle H, Jahnukainen K, Lausen B, Jonsson OG, Palle J, Zeller B, Fogelstrand L, Abrahamsson J. Residual disease detected by flow cytometry is an independent predictor of survival in childhood acute myeloid leukaemia; results of the NOPHO-AML 2004 study. *British Journal of Haematology* 2016; 174: 600-9.

Wareham NE, Heilmann C, Abrahamsson J, Forestier E, Gustafsson B, Ha SY, Heldrup J, Jahnukainen K, Jónsson OG, Lausen B, Palle J, Zeller B, Hasle H. *European Journal of Haematology* 2013; 90: 187-194

Tierens A, Arad-Cohen N, Cheuk D, De Moerloose B, Fernandez Navarro JM, Hasle H, Jahnukainen K, Juul-Dam KL, Kaspers G, Kovalova Z, Lausen B, Norén-Nyström U, Palle J, Pasauliene R, Jan Pronk C, Saks K, Zeller B, Abrahamsson J. Mitoxantrone Versus Liposomal Daunorubicin in Induction of Pediatric AML With Risk Stratification Based on Flow Cytometry Measurement of Residual Disease. *Journal of Clinical Oncology* 2024; 42: 2174-85. PMID: 38603646

Myelodysplastisk syndrom

Revideret maj 2025 (MB)

Myelodysplastiske neoplasier (MDS) er en gruppe af maligne sygdomme i de hæmatopoietiske stamceller, som medfører varierende grader af knoglemarvssvigt.

MDS kan opstå på baggrund af arvelig prædisposition, præmaligne forstadier (CHIP/CCUS), efter kemo- og/eller strålebehandling for anden malignitet (terapirelateret-MDS, tMDS) eller *de novo* (uden påviselig årsag eller baggrund).

Patienter med MDS har en kumulativ risiko for progression til akut myeloid leukæmi på omkring 30%, og allogen hæmatopoietisk stamcelletransplantation (allo-HSCT) er eneste kurative behandlingsmulighed (1-3).

Vejledning for udredning og behandling af patienter med MDS i Danmark kan findes her:

https://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/kliniske-retningslinjer-opdelt-pa-dmcg/alg/alg_mds_v2.1_admgodk020224.pdf

Prognosticering

Der er udviklet flere scoringssystemer, der kan adskille undergrupper af MDS med forskellig prognose, herunder bl.a. International Prognostic Scoring System (IPSS) (4) og Revised-IPSS (IPSS-R) (5). Begge systemer baseres på grad og antal af cytopenier, blastantal og cytogenetiske forandringer, men inkluderer ikke mutationer.

Internationalt og i Danmark anvendes nu Molecular IPSS (IPSS-M) (6), som er den nyeste model for prognosticering af MDS. Modellen inddrager – ud over de velkendte variable - også 31 gener, som er recurrent muterede ved myeloide neoplasier. Patienterne kategoriseres i 6 prognostiske enheder, nemlig Very Low (VL), Low (L) og Moderate Low (ML), der skal opfattes og behandles som lav-risiko MDS, samt Moderate High (MH), High (H) og Very High (VH), der skal opfattes og behandles som høj-risiko MDS. IPSS-M er udviklet og valideret på

ubehandlede MDS-patienter, og kan anvendes på både *de novo* MDS og sekundær/terapi-relateret MDS (6, 7).

IPSS-M anvendes ved hjælp af online-værktøjet: mds-risk-model.com

Behandling med allogene HSCT

Behandling med allogene HSCT er eneste kurative mulighed, men er i sig selv behæftet med betydelig behandlingsrelateret morbiditet og mortalitet (TRM) (8-10).

Beslutning om behandling med allogene HSCT bør baseres både på i) patient-relaterede faktorer samt ii) sygdoms-relaterede faktorer.

Ad i)

Kronologisk alder er ikke en absolut kontraindikation, men er til stadighed en afgørende risikofaktor for post-transplantations-outcome (11).

Karnofsky performance status bør være $\geq 80\%$.

Komorbidity vurderes iht. HCT-komorbidity-index (HCT-CI) (12, 13).

Der er udviklet et særligt værktøj til vurdering af frailty hos MDS-patienter, som også kan anvendes (14).

Ad ii)

Hos langt de fleste MDS-patienter med lav-risiko sygdom er risikoen for TRM uacceptabel høj, og hos disse patienter er der ingen overlevelses-gevinst ved behandling med allogene HSCT up-front (15-19). Til gengæld bør transplantationsegne MDS-patienter med lav-risiko sygdom følges nøje mhp. sygdomsprogression, så evt. senere allogene HSCT kan times optimalt. Allogene HSCT kan overvejes hos patienter med meget højt transfusionsbehov (>2 portioner SAG-M pr. 2 uger) og/eller gentagne alvorlige infektioner og/eller trombocytopeniske blødninger, selvom IPSS-M-score er Low (L)/Moderate Low (ML) (18).

Der er bred international konsensus om, at transplantationsegne MDS-patienter med høj-risiko sygdom, bør transplanteres så snart, det er muligt (18).

Som anført, anvendes i udgangspunktet IPSS-M til prognostisering. I nogle tilfælde kan IPSS-R dog fortsat anvendes, f.eks. hos transplantations-egnede patienter med højt blast-antal eller høj-risiko cytogenetik, hvor fravær af mutationer medfører, at patienten kategoriseres som havende lav-risiko sygdom iht. IPSS-M(18).

Cytoreduktiv behandling før allogen HSCT

Værdien af cytoreduktiv behandling før allogen HSCT til patienter med overskud af blaster er uafklaret ved myeloablative allogene HSCT, mens cytoreduktiv behandling før non-myeloablative allogene HSCT gives for at vinde tid, så GVL-effekten kan sætte ind. Det er uafklaret, om nogle typer cytoreduktion har fordele frem for andre (18).

Patienter, som er kandidater til non-myeloablative allogene HSCT, skal reduceres i blast-antal til < 5 % forud for transplantation (9, 20).

Patienter, som er kandidater til myeloablative allogene HSCT eller Treosulfan/Fludarabin-konditionering, skal reduceres i blast-antal til < 10 % forud for transplantation (9, 10).

Rekommandation

Der er indikation for allogene HSCT ved følgende IPSS-M risikogrupper: Moderate High (MH), High (H) samt Very High (VH).

IPSS-M Risikogruppe	Allogene HSCT
Very Low	0
Low	0
Moderate Low	0*
Moderate High	1 (18-70+ år)
High	1 (18-70+ år)
Very High	1 (18-70+ år)

* Allogene HSCT kan overvejes hos patienter med meget højt transfusionsbehov (>2 portioner SAG-M pr. 2 uger) og/eller gentagne alvorlige infektioner og/eller trombocytopeniske blødninger, selvom IPSS-M-score er Moderate Low (ML). Højt blast-antal eller høj-risiko cytogenetik bør ligeledes føre til overvejelse om allogene HSCT up-front. Her kan IPSS-R fortsat anvendes.

Referencer

1. Cazzola M. Myelodysplastic Syndromes. *N Engl J Med.* 2020;383(14):1358-74.
2. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, Borowitz MJ, Calvo KR, Kvasnicka HM, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood.* 2022;140(11):1200-28.
3. Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia.* 2022;36(7):1703-19.
4. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, Fenaux P, Morel P, Sanz G, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood.* 1997;89(6):2079-88.
5. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, Sole F, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood.* 2012;120(12):2454-65.
6. Bernard E, Tuechler H., Greenberg, P.L., Hasserjian, R.P., Arango Ossa, J.E., Yasuhito, N. et al. Molecular International Prognostic Scoring System for Myelodysplastic Syndromes. *NEJM Evidence.* 2022.
7. Sauta E, Robin M, Bersanelli M, Travaglino E, Meggendorfer M, Zhao LP, et al. Real-World Validation of Molecular International Prognostic Scoring System for Myelodysplastic Syndromes. *J Clin Oncol.* 2023;41(15):2827-42.
8. Hellstrom-Lindberg ES, Kroger N. Clinical decision-making and treatment of myelodysplastic syndromes. *Blood.* 2023;142(26):2268-81.
9. Wedge E, Sengelov H, Hansen JW, Andersen NS, Schjodt I, Petersen SL, et al. Improved Outcomes after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation with Fludarabine/Treosulfan for Patients with Myelodysplastic Syndromes. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020;26(6):1091-8.
10. Beelen DW, Trenschele R, Stelljes M, Groth C, Masszi T, Remenyi P, et al. Treosulfan or busulfan plus fludarabine as conditioning treatment before allogeneic haemopoietic stem cell transplantation for older patients with acute myeloid leukaemia or myelodysplastic syndrome (MC-FludT.14/L): a randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2020;7(1):e28-e39.
11. Kanate AS, Perales MA, Hamadani M. Eligibility Criteria for Patients Undergoing Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *J Natl Compr Canc Netw.* 2020;18(5):635-43.
12. Sorror ML, Maris MB, Storb R, Baron F, Sandmaier BM, Maloney DG, et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood.* 2005;106(8):2912-9.
13. Sorror ML, Sandmaier BM, Storer BE, Maris MB, Baron F, Maloney DG, et al. Comorbidity and disease status based risk stratification of outcomes among patients with acute myeloid leukemia or myelodysplasia receiving allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol.* 2007;25(27):4246-54.
14. Starkman R, Alibhai S, Wells RA, Geddes M, Zhu N, Keating MM, et al. An MDS-specific frailty index based on cumulative deficits adds independent prognostic information to clinical prognostic scoring. *Leukemia.* 2020;34(5):1394-406.
15. Della Porta MG, Alessandrino EP, Bacigalupo A, van Lint MT, Malcovati L, Pascutto C, et al. Predictive factors for the outcome of allogeneic transplantation in patients with MDS stratified according to the revised IPSS-R. *Blood.* 2014;123(15):2333-42.
16. Della Porta MG, Jackson CH, Alessandrino EP, Rossi M, Bacigalupo A, van Lint MT, et al. Decision analysis of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with myelodysplastic syndrome stratified according to the revised International Prognostic Scoring System. *Leukemia.* 2017;31(11):2449-57.
17. Tentori CA, Gregorio C, Robin M, Gagelmann N, Gurnari C, Ball S, et al. Clinical and Genomic-Based Decision Support System to Define the Optimal Timing of Allogeneic Hematopoietic Stem-Cell Transplantation in Patients With Myelodysplastic Syndromes. *J Clin Oncol.* 2024;42(24):2873-86.
18. Gurnari C, Robin M, Ades L, Aljurf M, Almeida A, Duarte FB, et al. Clinical-genomic profiling of MDS to inform allo-HCT: recommendations from an international panel on behalf of the EBMT. *Blood.* 2025;145(18):1987-2001.
19. Cutler CS, Lee SJ, Greenberg P, Deeg HJ, Perez WS, Anasetti C, et al. A decision analysis of allogeneic bone marrow transplantation for the myelodysplastic syndromes: delayed transplantation for low-risk myelodysplasia is associated with improved outcome. *Blood.* 2004;104(2):579-85.
20. Warlick ED, Cioc A, Defor T, Dolan M, Weisdorf D. Allogeneic stem cell transplantation for adults with myelodysplastic syndromes: importance of pretransplant disease burden. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009;15(1):30-8.

CMML

Revideret maj 2025 (LF)

Udvælgelse og timing for henvisning til allo-HCT:

Molekylær genetiske faktorer spiller i stigende grad en rolle for prognostisering og beslutningstagning for henvisning til allo-HCT. For patienter med CMML er CMML-mol (fig1) fortsat det mest anvendte prognostiske redskab og anbefales i nyere guidelines til identifikation af patienter og timing for henvisning til allo-HCT^{1, 2}. Et meget lovende nyt internationalt CMML Prognostisk Scoring System iCPSS er undervejs, men indtil videre kun publiceret i abstraktform ved ASH 2024³. Scoren identificerer 5 risikogrupper og det er estimeret, at patienter med intermediær til højrisiko CMML kan profitere af tidlig henvisning til allo-HCT, mens lavrisikogrupperne har mest gavn af at udskyde henvisning til allo-HCT. Der findes endnu ingen randomiserede studier, der sikkert kan klarlægge værdien af allo-HCT ved CMML. Et par studier har sammenlignet outcome for matchede grupper af hhv. transplanterede og ikke-transplanterede CMML patienter^{4,5}. Her fandt man en signifikant bedre OS for de transplanterede patienter med højere risiko profil (CPSS int2/høj) – men ingen gevinst for patienter med lavere risiko profiler.

Iht seneste internationale guidelines kan CPSS-mol i kombination med udvalgte sygdomsrelaterede risikofaktorer være vejledende ved udvælgelse og timing af allo-HCT ved CMML^{2,8}. Som udgangspunkt anbefales at henvise i øvrigt fitte patienter med højrisiko sygdom samt patienter med intermediær 2 risikosygdom, som udvikler yderligere 1 ekstra sygdomsrelateret risikofaktor². Eksempler på sygdomsrelaterede risikofaktorer: B-symptomer, milttforstørrelse, ekstra-medullær sygdom, højt transfusionsniveau (> 2 SAG-M /mdr), trombocyttransfusioner (≥1 port/uge), knoglemarv eller perifert blod med ≥ 10 % blaster, TP53 mut eller AML definerende mutationer (NPM1, FLT3), antal mutationer ≥ 4, refraktær for anden behandling². For lavrisiko/intermediær 1 risiko patienter anbefales at monitorere dynamikken i sygdommen herunder stigende antal leuk, klonal evolution, stigende blaster og tiltagende cytopeni og henvise ved progression².

Vedrørende forudsigelse af outcome efter allo-HCT er der i 2021 publiceret en prognostisk score, der inkluderer cytogenetik og mutationsprofil samt kliniske data, hvor især blast %, mutationer i ASXL1 og NRAS samt komorbiditetsscore vægter højt⁶. Scoren identificerer 5 risikogrupper, med 5 års OS fra 81 % - 19 %⁶. Scoren kan tilgås via linket: <https://cmml-transplantscore.shinyapps.io/cmml-transplantscore/>

EASIX scoren er et andet nyt støtteværktøj, der kan udsige noget om non-relaps-mortalitetsrisikoen efter allo-HCT⁷.

Betydningen af reduktion af sygdomsbyrde før allo-HCT (debulking) er usikker^{2,8,9}. Det vurderes mest relevant ved anvendelse af non—myeloablative konditioneringsregimer, hvor man anbefaler < 10 % blaster i knoglemarven. Ellers er det væsentligste, at sygdommen er dokumenteret stabil uden tegn på progression mod AML^{2,9}.

Rekommandation:

Internationale guidelines anbefaler allo-HCT til udvalgte CMML-patienter, der vurderes egnede hertil med begrænset co-morbiditet, biologisk alder < 70-75 år og Karnofsky \geq 70 % med CPSS-mol score svt intermediær 2 / højrisiko sygdom. Indikation for allo-HCT må dog altid vurderes individuelt.

Patient-/ sygdomsspecifikke risikofaktorer	Alder	Allo-HCT
CPSS-mol intermediær 2 eller højrisiko sygdom	18-75 år*	NMA eller RTC/MAC allo-HCT efter individuel vurdering. Blast% i KM stabilt uden tegn til AML-progression Ved NMA < 10 %

Blast%: Består af summen af myeloblaster + monoblaster + promonocyttter på marvaspirat/imprint.

* Aldersgrænsen 75 år refererer til biologisk alder

Figur 1

Variable score points	CPSS cytogenetic risk group	ASXL1	NRAS	RUNX1	SETBP1
0	Normal karyotype, isolated -Y	Unmutated	Unmutated	Unmutated	Unmutated
1	All other abnormalities	Mutated	Mutated	—	Mutated
2	Trisomy 8, complex karyotype (≥3 abnormalities), abnormalities of chromosome 7	—	—	Mutated	—
Genetic risk group category					
Total score points	CPSS genetic risk group				
0	Low				
1	Intermediate-1				
2	Intermediate-2				
≥3	High				

Score points	Genetic risk group*	Bone marrow blasts	WBC count	Red blood cell transfusion dependency
0	Low	<5%	<13 × 10 ⁹ /L	No
1	Intermediate-1	≥5%	≥13 × 10 ⁹ /L	Yes
2	Intermediate-2	—	—	—
3	High	—	—	—
CPSS-Mol risk group category				
Total score points	CPSS-Mol risk group	Median overall survival, † mo	Cumulative incidence of transformation to AML at 48 mo, † %	
0	Low	Not reached	0	
1	Intermediate-1	64-68	3 (8)	
2-3	Intermediate-2	30-37	21 (24)	
≥4	High	17-18	48 (52)	

Referencer

1. Elena C, Galli A, Such E et al. Integrating clinical features and genetic lesions in the risk assessment of patients with chronic myelomonocytic leukemia. *Blood*. 2016. Sep 8; 128(10): 1408-1417.
3. Alfonso A, Montalban-Bravo G, Garcia-Manero G. Current management of patients with chronic myelomonocytic leukemia. *Curr Opin Oncol*. (2017) Jan;29(1):79-87.
2. Onida F, Gagelmann N, Chalandon Y et al. Management of adult patients with CMML undergoing allo-HCT: recommendations from the EBMT PH&G Committee. *Blood*, (2024) Vol 143, 2227-2244.
3. Lanino L, Hunter AM, Gagelmann N et al. A Molecular-Based Ecosystem to Improve Personalized Medicine in Patients with Chronic Myelomonocytic Leukemia (CMML) ABSTRACT, (2024) Vol 144, Suppl 1.
4. Gagelmann N, Bogdanov R, Stölzel F et al. Long-Term Survival Benefit after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Chronic Myelomonocytic Leukemia. *Transplantation and Cellular Ther* (2021) 27 95e1-95e4.
5. Robin M, de Wreede L, Padron E et al. Role of allogeneic transplantation in chronic myelomonocytic leukemia: an international collaborative analysis. *Blood* (2022) volume 140, 1408-1417.
6. Gagelmann N, Badbaaran A, Beelen DW et al. A prognostic score including mutation profile and clinical features for patients with CMML undergoing stem cell transplantation, *Blood Adv* 2021, 5(6): 1760-1769
7. Alkhateeb HB. High EASIX score is an independent predictor of non-relapse mortality in patients with CMML undergoing allogeneic stem cell transplant. *BMT* (2022) 57:1842-1844
8. Chan O, Renneville A, Padron E. Chronic myelomonocytic leukemia diagnosis and management. *Leukemia*. 2021; 35 (6): 1552-1562.
9. Wedge E, Hansen JW, Dybedal I et al. Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Chronic Myelomonocytic Leukemia: Clinical and Molecular Genetic Prognostic Factors in a Nordic Population. *Transplantation and Cellular Ther* (2021) Dec;27(12): 991.e1-991.e9.

JMML og MDS hos børn < 18 år

Revideret maj 2025 (HH, TM)

Myelodysplastisk syndrom (MDS) hos børn og unge udgør en vanskelig definerbar gruppe af hæmatologiske sygdomme med klonal oprindelse. Især kan distinktionen mellem AML og MDS kan være vanskelig. Det er generelt accepteret at klassificere MDS hos børn iht. den reviderede WHO klassifikation som omfatter MDS grupperne refractory cytopenia (RC), MDS med excess af blaster (MDS-EB) samt juvenil myelomonocytær leukæmi (JMML).

Rekommandationer

Disse rekommandationer følger anbefalingerne fra: European Working Group on Myelodysplastic Syndrome in Childhood (EWOG-MDS).

JMML

Den eneste chance for helbredelse antages at være allogene hæmatopoietisk celle transplantation (HCT), med undtagelse af få genetiske undergrupper.

Kemoterapi har næppe nogen væsentlig terapeutisk effekt, mens azacitidin muligt kan reducere tumorbyrden for en tid. Patienten bør søges transplanteret med passende donor så hurtigt som muligt især hvis trombocytter er under 33, HbF > 15 % og alderen er 2 år eller mere.

Patienter med Noonan syndrom har ofte spontan regression og bør som udgangspunkt ikke transplanteres. Det samme gælder patienter med *CBL* mutation. Transplantationsindikationen bør diskuteres med EWOG-MDS national koordinator.

Recidiv af JMML

Risiko for recidiv ved JMML er høj især hos piger og patienter ældre end 2 år. Risikoen kan reduceres ved en restriktiv GvHD profylakse. Der er desuden protokol forslag via EWOG om preemptive behandling med azacitidin og DLI hos høj-risiko patienter.

Ved recidiv er DLI ikke til gavn for patienterne til gengæld kan retransplantation resultere i langtidsoverlevelse hos ca. 50 % ved sent recidiv efter 1. HCT.

RC

Patient uden transfusionsbehov eller infektionsoverhyppighed kan observeres, men HCT bør forberedes med familieundersøgelse. Ved RC kan HCT overvejes ved stigende transfusionsbehov eller neutropeni. Patienter med RC og høj-risiko cytogenetik som -5, del(5q) og -7, del(7q) bør altid søges transplanteret hurtigst muligt.

Patienter med hypoplastisk RC uden ugunstig cytogenetik kan behandles med immunosuppressiv behandling som ved aplastisk anæmi. Ved svær neutropeni efter tre måneder eller manglende hæmatologisk respons efter 6 måneder er der transplantations indikation.

På grund af lav risiko for recidiv og ikke ubetydelig risiko for TRM efter HCT kan reduced intensity conditioning overvejes ved RC.

MDS-EB

Ved blasttal 5-20 % indstilles patienten umiddelbart til HCT. Ved blaster >20 % kan induktionsbehandling som ved AML overvejes.

En del RC patienter og endnu flere MDS-EB patienter, især med fund af monosomi 7 eller trisomi 8, har en underliggende germline mutation, hyppigt er GAT2 og SAMD9 og SAMD9L. Der undersøges for disse mutationer og ved positivt fund også undersøges potentielle familiedonorere.

Down syndrom

Yngre børn med Down syndrom har en speciel form for leukæmi, myeloid leukemia of Down syndrom (ML-DS), som erstatter tidligere brug af betegnelserne AML og MDS. ML-DS bør behandles med kemoterapi i henhold til specifik protokol uden brug af HCT. MDS og AML uden *GATA1* mutation kan i sjældne tilfælde optræde hos Down patienter ældre end 5-6 år, de skal behandles som patienter uden Down syndrom.

Rekommandation

Sygdom	HCT
RC uden svær neutropeni eller transfusionsbehov	Ikke indiceret
Hypocellulær RC transfusionsafhængig uden kromosomforandringer	Indiceret NMA
Normo- eller hypercellulær RC transfusionsafhængig	Indiceret Myeloablativ
RC med kromosomforandringer	Indiceret Myeloablativ
MDS-EB	indiceret Myeloablativ
JMML med germline <i>CBL</i> eller <i>PTPN11</i>	Ikke indiceret
JMML med somatisk <i>PTPN11</i> , <i>KRAS</i> , germline <i>NF1</i> eller uden genetiske forandringer	Indiceret Myeloablativ
JMML <i>NRAS</i>	Afhængig af HbF, trombocytter mm.

Referencer

www.ewog-mds.de

MDS

Hasle H, Niemeyer CM, Chessells JM, Baumann I, Bennett JM, Kerndrup G, Head DR. A pediatric approach to the WHO classification of myelodysplastic and myeloproliferative diseases. *Leukemia* 2003; 17: 277-282.

Hasle H, Niemeyer CM. Advances in the prognostication and management of advanced MDS in children. *British Journal of Haematology* 2011; 154: 185-195.

Smith AR, Christiansen EC, Wagner JE, et al. Early hematopoietic stem cell transplant is associated with favorable outcomes in children with mds. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60:705-710.

Strahm,B., Locatelli,F., Bader,P., Ehler,K., Kremens,B., Zintl,F., Fuhrer,M., Stachel,D., Sykora,K.W., Sedlacek,P., Baumann,I., & Niemeyer,C.M. Reduced intensity conditioning in unrelated donor transplantation for refractory cytopenia in childhood. *Bone Marrow Transplantation*2007; 40, 329-333.

Strahm,B., Nollke,P., Zecca,M., Korthof,E.T., Bierings,M., Furlan,I., & Sedlacek,P et al. Hematopoietic stem cell transplantation for advanced MDS in children: results of the EWOG-MDS98 study. *Leukemia* 2011; 25: 455-462.

JMML

Locatelli F, Nollke P, Zecca M, Korthof E, Lanino E, Peters C, Pession A, Kabisch H, Uderzo C, Bonfim CS, Bader P, Dilloo D, Stary J, Fischer A, Revesz T, Fuhrer M, Hasle H, Trebo M, Heuvel-Eibrink MM, Fenu S, Strahm B, Giorgiani G, Bonora MR, Duffner U, Niemeyer CM. Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in children with juvenile myelomonocytic leukemia (JMML): results of the EWOG-MDS/EBMT trial. *Blood* 2005;105: 410-9.

Locatelli F, Niemeyer CM. How I treat juvenile myelomonocytic leukemia. *Blood*. 2015;125:1083-1090.

Yoshimi A, Mohamed M, Bierings M, Urban C, Korthof E, Zecca M, Sykora KW, Duffner U, Trebo M, Matthes-Martin S, Sedlacek P, Klingebiel T, Lang P, Fuhrer M, Claviez A, Wossmann W, Pession A, Arvidson J, O'Marcaigh AS, van den Heuvel-Eibrink MM, Stary J, Hasle H, Nollke P, Locatelli F, Niemeyer CM. Second allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) results in outcome similar to that of first HSCT for patients with juvenile myelomonocytic leukemia. *Leukemia* 2007; 21: 556-60.

PLL

Revideret maj 2025 (BK)

Prolymfocytisk leukæmi findes overvejende som T-celle sygdom T-PLL og er den hyppigste modne T-celle malignitet i den vestlige verden med incidens på ca 2/mill/år. Medianalder på diagnostidspunktet er ca.60 år.

Standard første linjebehandling er alemtuzumab og ved manglende effekt anbefales supplerende penotstatin.

Ved transplantationsegnede patienter anbefales henvisning til allogen HCT ved opnåelse af CR. Såfremt der ikke findes egnet donor anbefales HDT med stamcellestøtte.

To måneder forud for allogen HCT skal alemtuzumab "vaskes ud" for ikke at interferrere med donor-T-cellerne (Szuszies et al 2014)

I et nyere EBMT prospektivt studie sås 4 års OS på 42% og PFS 30% og relapsrate på 38%. I dette studie sås en betydning af øget TBI 6 Gy (Wiktor-Jedrzejczak et al 2019), som dog nærmer sig myeloablativ dosis og som kun de færreste kandidater kan tåle.

Rekommandationer for allogen HCT

NMA eller RIC til egnede transplantationskandidater som planlægges tidligst 2 måneder efter endt behandling med alemtuzumab

Referencer

Szuszies CJ, Hasenkamp J, Jung W, Koch R, Trümper L, Wulf GG. Loss of donor chimerism in remission after allogeneic stem cell transplantation of T-prolymphocytic leukemia patients following alemtuzumab induction therapy. *Int J Hematol.* 2014

Wiktor-Jedrzejczak W, Drozd-Sokolowska J, Eikema DJ, Hoek J, Potter M, Wulf G, et al. EBMT prospective observational study on allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in T prolymphocytic leukemia (T-PLL). *Bone Marrow Transplant.* 2019;54:1391–8.

CML

Revideret maj 2025 (PN)

Baggrund

Stadieinddeling af CML

I henhold til 5. udgaven af WHO klassifikationen inddeles CML nu kun i kronisk fase (CP) eller blastfase (BP), idet den tidligere definerede accelererede fase er bortfaldet. Indenfor kronisk fase er der defineret højrisiko egenskaber (CP-HR) som til dels er sammenfaldende med den tidligere definition af accelereret fase (se tabel) (Khoury *et al.*, 2022).

Stadie	Definition
Kronisk fase med højrisiko egenskaber (CP-HR)	Ved diagnose eller opstået under behandling: <ul style="list-style-type: none">- 10-19% blaster i blod eller knoglemarv- $\geq 20\%$ basofile i blod- Additionelle kromosomforandringer i Ph+ celler* Ved diagnose: <ul style="list-style-type: none">- High risk ELTS score Opstået under behandling: <ul style="list-style-type: none">- TKI resistens (jf. definition i ELN 2020 rekommandationer), inkl. tab af tidligere respons- Nyopståede additionelle kromosomforandringer*- BCR-ABL kinase domæne mutationer
Blast fase (BP)	<ul style="list-style-type: none">- $\geq 20\%$ myeloblaster i blod eller knoglemarv- Forekomst af ekstramedullær blastproliferation- Forekomst af lymfoblaster i blod eller knoglemarv (også ved $< 10\%$ lymfoblaster)

*: Inkluderer: 3q26.2 rearrangementer, monosomi 7, trisomi 8, 11q23 rearrangementer, isokromosom 17q, trisomi 19, trisomi 21, additionelt Ph kromosom og/eller kompleks karyotype (= ≥ 2 kromosomforandringer).

Behandling af CML

Vedrørende rekommandationer for TKI-behandling og responskriterier henvises til DSKMS' CML guidelines (www.myeloid.dk).

Dansk praksis for allo-HCT ved CML følger rekommandationerne fra European LeukemiaNet, senest revideret i 2020 (Hochhaus *et al.*, 2020).

Resultaterne af TKI-baseret CML-behandling i en større pædiatrisk kohorte er publiceret og indbefatter resultatet af allo-HCT (Suttorp *et al.*, 2018).

Den vigtigste indikation for allo-HCT ved CML er CML i anden kroniske fase (altså efter forudgående blastfase) og patienter i kronisk fase efter sygdomsdebut i blastfase. Patienter der udvikler CP-HR under TKI-behandling og patienter der debuterer i CP-HR og ikke responderer optimalt på TKI behandling har også indikation for allo-HCT hvis fortsat TKI-behandling vurderes udsigtsløst.

Patienter i første kroniske fase overvejes transplanteret efter svigt af to eller tre TKI-præparater. Patienter i første kronisk fase, som har udviklet ABL-mutationen T315I, kan enten behandles med ponatinib eller transplanteres. Patienter med kromosom 7 forandringer i den Ph-negative klon antages at have forøget risiko for AML. Allogen HCT kan også overvejes til de ganske få patienter der er vidtgående intolerante over for alle TKI-præparater eller ikke genetablerer normal hæmatopoiese og vedbliver med at være svært cytopene i en grad der forhindrer optimal TKI-behandling.

Patienter kan behandles med TKI indtil konditionering. Efter take kan behandlingen eventuelt genoptages, specielt hvis man ønsker at have bedre sygdomskontrol, indtil allo-reaktivitet er fuldt etableret.

HCT-behandlede CML patienter bør monitoreres molekylært, og ved konfirmeret molekylært recidiv overvejes TKI eller DLI.

Rekommandation

Transplantationsindikationer ved CML omfatter:

CML, 2. kroniske fase efter blastfase
CML, 1. kroniske fase
<ul style="list-style-type: none">- Udvikling af højrisikoegenskaber (CP-HR) under TKI-behandling- Debut med CP-HR og ikke-optimalt respons på TKI-behandling- Resistens over for 2 eller flere TKI- Intolerance over for samtlige TKI- Vedvarende svær cytopeni under TKI-behandling

Referencer

Hochhaus, A. *et al.* (2020) 'European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia', *Leukemia*, pp. 1–19. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41375-020-0776-2>.

Khoury, J.D. *et al.* (2022) 'The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms', *Leukemia*, 36(7), pp. 1703–1719. Available at: <https://doi.org/10.1038/S41375-022-01613-1>.

Suttorp, M. *et al.* (2018) 'Front-line imatinib treatment in children and adolescents with chronic myeloid leukemia: Results from a phase III trial', *Leukemia*, 32(7), pp. 1657–1669. Available at: <https://doi.org/10.1038/S41375-018-0179-9>.

Gratwohl A, Pffirmann M, Zander A *et al.* Longterm outcome of patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia: a randomized comparison of stem cell transplantation with drug treatment. *Leukemia* 2016; 30: 562 - 569

Innes AJ, Milokovic D, Apperley JF. Allogeneic transplantation for CML in the TKI era: striking the right balance. *Nat Rev Clin Oncol*. 2016; 13:79-91

Burkitt's lymfom

Revideret maj 2025 (JSG)

Burkitt lymfom er et høj-aggressivt modent B-celle lymfom, der ofte præsenterer sig med ekstranodale foci og/eller som akut leukæmi, også ofte med CNS-affektion. Ses hyppigst hos yngre voksne. Autolog transplantation (Højdosiskemoterapi med stamcellet støtte - HDT) har en beskedent plads i behandlingen af denne aggressive form for lymfom. For yderligere information se venligst: https://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer/opdelt-paa-dmcg/lymfom/dlg_burkitt-lymfom_v.2.0_admgodk200125.pdf

Prognostiske faktorer og risikovurdering

Behandlingen af BL er stratificeret ud fra en risikovurdering.

Voksne patienter med BL stadieinddeles efter Ann Arbor klassifikationen.

Ann Arbor stadium III-IV, forhøjet LDH, bulk sygdom, abdominal sygdom, knoglemarvsinvolvering, leukæmisering og CNS sygdom er associeret med dårlig prognose [1].

Lav-risiko patienter defineres som patienter, hvor ingen af ovennævnte risikofaktorer er til stede.

Høj-risiko patienter defineres med 1 eller flere riskofaktorer.

Kemoterapi

Mindst 4 forskellige behandlingsregimer anvendes internationalt, men i Danmark anbefales en af de følgende regimer: DA-EPOCH-R x-3-6 med 8 serier IT beh.(4x MTX og 4x Cytosar) R-CODOX-M/R-IVAC, R-BFM eller R-BFM reduceret dosis. Flere forskellige regimer har vist op mod 90% OS efter 3 år. Der har indtil nu ikke været sammenlignelige undersøgelser, som viser sikker forskel på disse regimers effektivitet. Tillæg af rituximab ved CD20-positiv sygdom bedrer prognosen. (2,3,8) [II,A]. HOVON/SAKK-gruppen undersøgte i et randomiseret studie blandt patienter med BL uden CNS-sygdom mhp effekten af antallet af DA-EPOCH-R med og uden IT behandlinger og R-CODOX-M/R-IVAC. Umiddelbart var der ikke stor forskel på behandling med DA-EPOCH-R (11). OS var ikke signifikant forskellig i de

to grupper. Der var højere TRM i R-CODOX-M/R-IVAC-armen (2 vs.1) og generelt højere toksicitet bedømt på hyppighed af infektioner og større frafald fra R-CODOX-M/R-IVAC-armen. For yderligere vejledning af behandling se: <http://www.lymphoma.dk/wp-content/uploads/2017/09/Burkitt-sept.-2017.doc>. Hvor valg af behandling uddybes

Relaps/refraktær sygdom

Autotransplantation (Højdosiskemoterapi med stamcellestøtte)

Manglende opnåelse af 1. CR ved kemoterapi er et dårligt prognostisk tegn, og få patienter responderer på 2. linje kemoterapi. Afgørende for behandlingsudfaldet i relapsfasen er kemosensitiviteten.

I et review (1), der gennemgår tilgængelige studier med HDT upfront anbefales det på trods af insufficiante prospektive og retrospektive videnskabelige undersøgelser, at HDT kan være et behandlingstilbud til udvalgte patienter med høj-risiko profil på diagnose-tidspunktet eller primær refraktære patienter. HDT bør således overvejes ved patienter, der kun opnår PR efter afslutningen af upfront kemoterapi. Dette er også gældende for HIV+ patienter.

Allogen transplantation

Der er ingen sikre holdepunkter for GVL-effekt. Ved opnået 2. CR med kemoterapi er der behov for hurtig konsolidering. Den manglende evidens for GVL-effekt medfører, at hos patienter uden knoglemarvsinfiltration og uden søskendedonor foretrækkes højdosiskemoterapi med stamcelle støtte frem for donorsøgning, hvilket ofte indebærer betydelig forsinkelse i behandlingsstrategien. Non-Myeloablative transplantation er der på grund af det progressive sygdomsforløb og den manglende GVL-effekt ingen indikation for.

Rekommandationer for transplantation ved Burkitt lymfom/-leukæmi.

- Ingen indikation for autolog eller allogen ved kemosensitiv sygdom i 1. CR
- Ved PR i 1. linje behandling eller relaps og hvor der er kemosensitivitet, kan auto- eller allogen transplantation have en plads i behandlingen. Det er afhængigt af alder og donorforhold. Behovet for hurtig konsolidering vil ofte indebære at

autotransplantation vil blive foretrukket.

- Ved refraktær sygdom er auto eller allogen transplantation eksperimentel.
- Ingen indikation for non-myeloablative transplantation
- Ved kemosensitivitet hos børn kan allogen have en plads i relapsbehandlingen
- CAR-T behandling er endnu ikke indiceret i ved Burkitts lymfom ud over evt. protokoltilbud

Referencer:

Review

1. SO Ahmed, A Sureda. M Aljurf. The role of hematopoietic SCT in adult Burkitt lymphoma. *Bone Marrow Transplantation* (2013) 48, 617–629
1. Linch DC. [Burkitt lymphoma in adults](#). *Br J Haematol*. 2012 Mar;156(6):693-703. doi: 10.1111/j.1365-2141.2011.08877.x. Epub 2011 Sep 19. Review
2. J. A. Barnes, A. S. LaCasce, Y. Feng, C. E. Toomey, D. Neuberg, J. S. Michaelson, E. P. Hochberg & J. S. Abramson. Evaluation of the addition of rituximab to CODOX-M/IVAC for Burkitt's lymphoma: a retrospective analysis. *Annals of Oncology* 22: 1859–1864, 2011.
3. T. Wåsterlid, P.N. Brown, O. Hagberg, H. Hagberg, L.M. Pedersen, F. D'Amore & M. Jerkeman. Impact of chemotherapy regimen and rituximab in adult Burkitt lymphoma: a retrospective population-based study from the Nordic Lymphoma Group. *Annals of Oncology* 00: 1–7, 2013
4. Wilhelm Woessmann, Kathrin Seidemann, Georg Mann, Martin Zimmermann, Birgit Burkhardt, Ilse Oschlies, Wolf-Dieter Ludwig, Thomas Klingebiel, Norbert Graf, Bernd Gruhn, Heribert Juergens, Felix Niggli, Reza Parwaresch, Helmut Gadner, Hansjoerg Riehm, Martin Schrappe and Alfred Reiter. The impact of the methotrexate administration schedule and dose in the treatment of children and adolescents with B-cell neoplasms: a report of the BFM Group Study NHL-BFM95. *Blood*, 2005 105: 948-958.
5. Vincent Ribrag, Serge Koscielny, Jacques Bosq, Thibaut Leguay, Olivier Casasnovas, Luc-Mathieu Fornecker, Christian Recher, Hervé Ghesquieres, Franck Morschhauser, Stéphane Girault, Steven Le Gouill, Mario Ojeda-Urbe, Clara Mariette, Jerome Cornillon, Guillaume Cartron, Veronique Verge, Catherine Chassagne-Clément, Hervé Dombret, Bertrand Coiffier, Thierry Lamy, Hervé Tilly, Gilles Salles. Rituximab and dose-dense chemotherapy for adults with Burkitt's lymphoma: a randomised, controlled, open-label phase 3 trial. *The Lancet* Vol 387 June 11, 2016 2402-2411
6. Dieter Hoelzer, 1 Jan Walewski, 2 Hartmut Döhner, 3 Andreas Viardot, 3 Wolfgang Hiddemann, 4 Karsten Spiekermann, Hubert Serve, Ulrich Dührsen, Andreas Hüttmann, Eckhard Thiel, Jolanta Dengler, Michael Kneba, 8 Markus Schaich, Ingo G. H. Schmidt-Wolf, Joachim Beck, Bernd Hertenstein, Albrecht Reichle, Katarzyna Domanska-Czyz, Rainer Fietkau, Heinz-August Horst, Harald Rieder, Stefan Schwartz, Thomas Burmeister, and Nicola Gökbuget, for the German Multicenter Study Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. Improved outcome of adult Burkitt lymphoma/leukemia with rituximab and chemotherapy: report of a large prospective multicenter trial. *BLOOD*, 18 DECEMBER 2014 x VOLUME 124, NUMBER 26 3870-387
7. Van Besien KW, Mehra RC, Giralt SA, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for poor-prognosis lymphoma: response, toxicity and survival depend on disease histology. *Am J Med* 1996; 100:299–307.
8. Peniket AJ, Ruiz de Elvira MC, Taghipour G, Cordonnier C et al. An EBMT registry matched study of allogeneic stem cell transplants for lymphoma: allogeneic transplantation is associated with a lower relapse rate but a higher procedure-related mortality rate than autologous transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2003, 31, 667-678.
9. Gross TG, Hale GA, He W, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for refractory or recurrent non-Hodgkin lymphoma in children and adolescents. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010; 16:223–230.
10. Maramba LV, Hari PN, Burns LJ, et al. Autologous and allogeneic transplantation for Burkitt lymphoma outcomes and changes in utilization: a report from the center for international blood and marrow transplant research. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013 ;19(2):173-9.
11. Chamuleau MED, Stenner F, Chitu DA, Novak U, Minnema MC, Geerts P, et al. R-CODOX-M/R-IVAC versus DA-EPOCH-R in patients with newly diagnosed Burkitt lymphoma (HOVON/SAKK): final results of a multicentre, phase 3, open-label, randomised trial. *The Lancet Haematology*. 2023;10(12):e966- e75.

Diffust storcellet B-celle lymfom

Revideret maj 2025 (JSG)

Dansk Lymfom gruppe har udarbejdet en retningslinje til udredning og stadietinddeling samt risikostratifikation og efterfølgende anbefaling til valg af behandling på baggrund af risikostratificeringen. Indikationer for hhv Autolog KMT (HDT) og Allogen KMT omfattes af Dansk Lymfomgruppes lymfomspecifikke retningslinjer og for Diffust storcellet B-celle lymfom og deres anbefaling bør anvendes denne vejledning anvendes. Den opdateres jævnligt og der henvises til denne vejledning ved behov for information:

https://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/kliniske-retningslinjer-opdelt-pa-dmcg/dlg/dlg_storcelle-diffet-b-celle-lymfom_v.3.0_admgodk051223.pdf

CNS Lymfom

Revideret maj 2025 (JSG)

Intensiv kemoterapi og efterfølgende autolog stamcelletransplantation (HDT) synes at være et lovende behandlingsprincip, både som primær behandling af PCNSL og ved recidiv sygdom. For yderligere information se: https://www.dmcg.dk/siteassets/retningslinjer/godkendte-kr/dlg/dlg_cns-lymfom_v.3.0_admgodk211124.pdf

Resultatet af et Europæisk Multicenter studie, hvor virkninger af og bivirkninger til ASCT vs. WBRT efter induktions behandling med HD-MTX, HD-Ara-C, +/- Rituximab, +/-thiotepa (MATRIX) er søgt afklaret (IELSG32). I alt er 219 patienter randomiseret til kombinationerne Rituximab, HD-MXT, HD-Ara-C og thiotepa (arm C) vs. Rituximab, HD-MTX og HD-Ara-C (arm B) vs. HD-MTX og HD-Ara-C (arm A). Resultater efter 7-års follow-up viser en OS på 70% for MATRIX regimet (Arm C) (Ferreri AJ). Resultaterne af 2. randomisering mellem konsolidering med enten HDT eller radioterapi viste ingen forskel i outcome, men CNS toxicitet ved RT.

Rekommandation:

Primær behandling

- Der er ikke indikation for autolog transplantation som led i primærbehandlingen hos patienter med systemisk DLBCL uden CNS involvering. Heller ikke hos høj-risiko patienter med DLBCL.
- Yngre patienter med nydiagnosticeret PCNSL uden co-morbiditet bør tilbydes højdosis kemoterapi med stamcellestøtte med thiotepa baseret salvage og konsoliderende behandling som led i 1. linje behandlingen.
- Patienter < 65 (70) år, som udvikler recidiv og patienter, der er refraktære på primærbehandlingen, og er kemosensitive samt opnår minimum PR på

salvagebehandling (R-DHAP, R-ICE) bør tilbydes højdosis behandling med efterfølgende stamcellestøtte .

- Hos ældre eller patienter med comorbiditet kan anvendes et mindre toksiske salvageregimer som R-GDP eller R-GemOX.
- Ved relaps af PCNSL, hvor der ikke er givet thiotepa baseret salvagebehandling og højdosis kemoterapi med stamcellestøtte ved 1. linjebehandling, bør dette tilbydes ved relaps/primær refraktær sygdom.
- BEAM foretrækkes som konditionering pga lavere mortalitet.

Standard allogen KMT

Patienter som udvikler recidiv efter autolog HDT har en dårlig prognose med en median overlevelse på mindre end 1 år. Flere studier bekræfter, at patienter med initial remissionsvarighed < 12 mdr. har signifikant øget recidiv risiko post allo-SCT. Freytes et al har i multivarians analyse vist, at udover donor forhold og konditionering er performance score og sygdomsstatus af betydning for overlevelse og sygdomsudviklingen.

Rekommandation:

Yngre patienter (alder < 45) som udvikler kemosensitivt recidiv mindst 12 måneder efter autolog KMT eller patienter med recidiv, hvor man ikke har kunnet høste stamceller mhp. autolog transplantation.

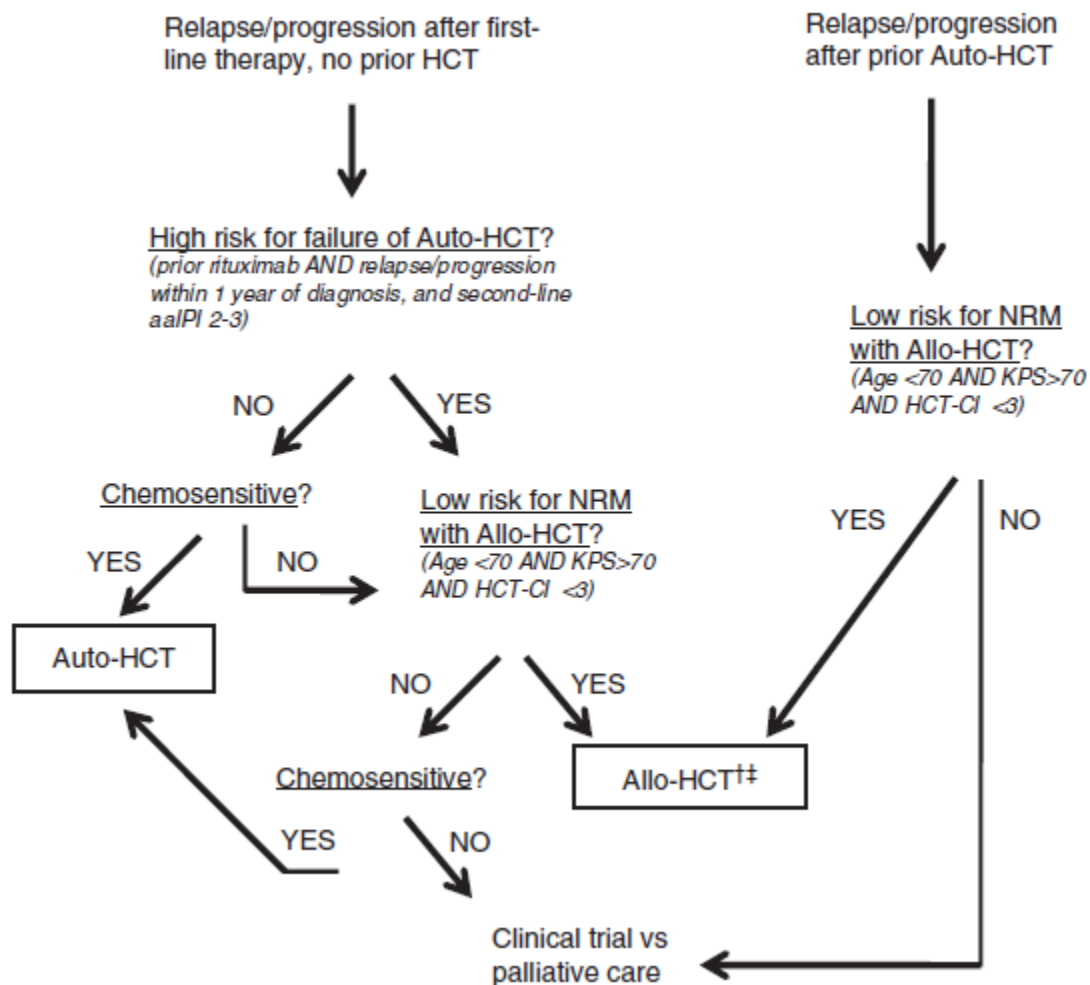
Non Myeloablativ allogen transplantation.

Der foreligger flere publikationer, som beskriver non myeloablativ allogen transplantation specifikt for DLBCL, med varierende antal inkluderede og med varierende effekt vurderet ud fra en OS mellem 36-95%, hvor inklusionskriteriet var kemosensitivitet. Dette er ofte svært at opnå efter 2. relaps.

Rekommandation:

Patienter < 70 år som udvikler kemosensitiv recidiv efter HDT eller hvor man ikke har kunnet høste stamceller mhp HDT. Ved PR bør man diskutere videre forløb med den transplanterende afdeling.

Skematisk flow over behandlingsforløb for patienter med DLBCL Relaps/refraktær (Klyuchnikov).



Referencer

1. Philip, T et al: Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemo-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*; 333: 1540-1545, 1995.
2. Kluin-Nelemans HC et al: Standard chemotherapy with or without high-dose chemotherapy for aggressive non-Hodgkin's lymphoma: a randomized phase III EORTC study. *J Natl Cancer Inst*; 93: 22-30, 2001.
3. Thieblemont C, Briere J, Mounier N, Voelker HU, Cuccuini W, Hirschaud E, Rosenwald A, Jack A, Sundstrom C, Cogliatti S, Trougouboff P, Boudova L, Ysebaert L, Soulier J, Chevalier C, Bron D, Schmitz N, Gaulard P, Houlgatte R, Gisselbrecht C. The germinal center/activated B-cell subclassification has a prognostic impact for response to salvage therapy in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: a bio-CORAL study. *J Clin Oncol*. 2011;29:4079-87.
4. Vellenga E, van Putten WL, van 't Veer MB, Zijlstra JM, Fibbe WE, van Oers MH, Verdonck LF, Wijermans PW, van Imhoff GW, Lugtenburg PJ, Huijgens PC. Rituximab improves the treatment results of DHAP-VIM-DHAP and ASCT in relapsed/progressive aggressive CD20+ NHL: a prospective randomized HOVON trial. *Blood*. 2008;111:537-43.
5. Ogura M, Leppä S, Fennessy M, Liao Q, van der Holt B, Lisby S, Hagenbeek A. Ofatumumab Versus Rituximab Salvage Chemoimmunotherapy in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: The ORCHARRD Study. *J Clin Oncol*. 2017 Feb 10;35(5):544-551.
6. Gilles Andre Salles, Wojciech Jurczak, David J. Andorsky, , Donald P. Quick,, Jack W. Singer, Simran Bedi Singh, Lixia Wang,, Anton Egorov, Christine Gabarroca, and Ruth Pettengell, Results of a Phase 3 Randomised Multicenter Study Comparing Pixantrone + Rituximab with Gemcitabine + Rituximab in Patients with Relapsed Aggressive B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma Not Eligible for Stem Cell Transplantation *Blood* 2018 132:4189
7. Chen Y et al. Impact of Conditioning Regimen on Outcomes for Patients with Lymphoma Undergoing High-Dose Therapy with Autologous Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 21 (2015) 1046-1053.
8. Mounier N et al. High-dose therapy and autologous stem cell transplantation in first relapse for diffuse large B cell lymphoma in the rituximab era: an analysis based on data from the European Blood and Marrow Transplantation Registry. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012 May;18(5):788-93.
9. Greb A et al. High-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation in the first line treatment of aggressive non-Hodgkin lymphoma (NHL) in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jan 23;(1)
10. *J Clin Oncol*. 2010;28:4184-90.
11. Crump M et al. Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY.12. *J Clin Oncol*. 2014 Nov 1;32(31):3490-6. Peniket AJ, Ruiz de Elvira MC, Taghipour G et al. An EBMT registry matched study of allogeneic stem cell transplants for lymphoma: allogeneic transplantation is associated with a lower relapse rate but a higher procedure-related mortality rate than autologous transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2003; 31: 667678.
12. Freytes CO, Loberiza FR, Rizzo JD, Bashey A, Bredeson CN, Cairo MS, Gale RP, Horowitz MM, Klumpp TR, Martino R, McCarthy PL, Molina A, Pavlovsky S, Pecora AL, Serna DS, Tsai T, Zhang MJ, Vose JM, Lazarus HM, van-Besien K. Myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients who experience relapse after autologous stem cell transplantation for lymphoma: a report of the International Bone Marrow Transplant Registry. *Blood*. 2004 Dec 1; 104(12): 3797-803.
13. Rezvani AR, Storer B, Maris M, Sorrow ML, Agura E, Maziarz RT, Wade JC, Chauncey T, Forman SJ, Lange T, Shizuru J, Langston A, Pulsipher MA, Sandmaier BM, Storb R, Maloney DG. Nonmyeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation in relapsed, refractory, and transformed indolent non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2008 Jan 10;26(2):211-7.
14. Ferreri AJ1, Cwynarski K2, Pulczynski E3, Ponzoni M4, Deckert M5, Politi LS6, Torri V7, Fox CP8, Rosée PL9, Schorb E10, Ambrosetti A11, Roth A12, Hemmaway C13, Ferrari A14, Linton KM15, Rudà R16, Binder M17, Pukrop T18, Balzarotti M19, Fabbri A20, Johnson P21, Gørlov JS22, Hess G23, Panse J24, Pisani F25, Tucci A26, Stilgenbauer S27, Hertenstein B28, Keller U29, Krause SW30, Levis A31, Schmoll HJ32, Cavalli F33, Finke J10, Reni M34, Zucca E33, Illerhaus G10; International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG).: Long-term efficacy, safety and neurotolerability of MATRix regimen followed by autologous transplant in primary CNS lymphoma: 7-year results of the IELSG32 randomized trial. *Leukemia*.. 2022 Jul;36(7):1870-1878. doi: 10.1038/s41375-022-01582-5. Epub 2022 May 13.
15. Timothy S. Fenske,1 Kwang W. Ahn,2,3,Tara M. Graff,4 Alyssa DiGilio,2 QaiserBashir,5 Rammurti T. Kamble,6 Ernesto Ayala,7 Ulrike Bacher,8,9 Jonathan E. Brammer,5 Mitchell Cairo,10 Andy, Chen,11 Yi-Bin Chen,12 SaurabhChhabra,13 Anita D'Souza,2 Umar Farooq,14 Cesar Freytes,15,Siddhartha Ganguly,16 Mark Hertzberg,17 David Inwards,18 Samantha Jaglowski,19 Mohamed A.Kharfan-Dabaja,7 Hillard M. Lazarus,20 Sunita Nathan,21 Attaphol Pawarode,22 Miguel-Angel Perales,23,Nishitha Reddy,24 Sachiko Seo,25 Anna Sureda,26,27 Sonali M. Smith28 and Mehdi Hamadani1,2; Allogeneic transplantation provides durable remission in a subset of DLBCL patients relapsing after autologous transplantation2016 John Wiley & Sons Ltd, *British Journal of Haematology* doi: 10.1111/bjh.14046.
16. Fenske TS, Hamadani M, Cohen JB, Costa LJ, Kahl B, Evens AM, Hamlin A, Lazarus HM, Petersdorf E, Bredeson C, Allogeneic hematopoietic cell transplantation as curative therapy for patients with non-Hodgkin lymphoma: increasingly successful application to older patients. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* (2016), doi: 10.1016/j.bbmt.2016.04.019.
17. Umar Farooq & Ginna G. Laport (2015) Recent progress: hematopoietic cell transplant for diffuse large B-cell lymphoma, *Leukemia & Lymphoma*, 56:7, 1930-1937, DOI: 10.3109/10428194.2014.975803
E Klyuchnikov, U Bacher, T Kroll, TC Shea, HM Lazarus, C Bredeson and TS Fenske (2015) Allogeneic hematopoietic cell transplantation for diffuse large B cell lymphoma: who, when and how? *Bone Marro*

Mantle cell lymfom

Revideret maj 2023 (DT)

Mantle celle lymfom (MCL) udgør 6-9% af non-Hodgkin lymfomer sv.t. 60-100 tilfælde årligt i Danmark, medianalder på diagnosetidspunkt ca. 65 år.

MCL er kendetegnet ved hurtige og hyppige tilbagefald, hvor cytarabinholdig induktionsbehandling og konsoliderende HDT som 1. linjebeh. til yngre patienter har givet de bedste resultater og derfor været standardbehandling gn. mange år. Dette er dog ændret i den nationale kliniske retningslinje fra 2025 pga. TRIANGLE data, hvor HDT ser ud til at kunne undlades med mindre toksicitet til følge. Anbefalet 1. linjebeh. er nu kombineret BTKi og R-CHOP/R-DHAP (el. R-DHAX) uden konsoliderende HDT, men efterfulgt af vedligeholdelsesbeh. BTKi i 2 år og Rituximab i 3 år (specielt relevant til pt. med TP53 mutation og/eller P53 overekspression). Behandlingen er dog endnu ikke godkendt af Medicinrådet, hvorfor det anbefales at følge lokal procedure for godkendelse af ny behandling (dvs. andre cytarabinholdige induktionsregimer efterfulgt af konsoliderende HDT kan fortsat være relevant til nogle patienter).

Targeteret behandling er godkendt til 2. linjebehandling af MCL, og skal forsøges før CAR-T eller allo-HCT.

NMA allo-HCT har gennem mange år været opfattet som den eneste potentielt kurative behandling af relaps/refraktær MCL, men CAR-T behandling med Brexu-cel har vist meget lovende resultater og anbefales jf. den nationale kliniske retningslinje som 3. linjebeh. før NMA allo-HCT (endnu ikke godkendt af Medicinrådet).

Nye lovende behandlingsmuligheder for patienter med sygdomsprogression efter BTKi eller CAR-T inkluderer non-kovalent BTKi, antistof-lægemiddel konjugater, Bcl-2 hæmmere og bispecifikke antistoffer. Fokus fremadrettet vil være på at identificere den mest optimale behandlingsalgoritme for Mantle celle lymfom inkl. prioritering af behandlingsstrategier med kurativt potentiale.

Rekommandation, evidens niveau og oversigt over vigtigste tilgængelig evidens for 1. linje- og recidiv behandling, incl. auto- og allogene knoglemarvs transplantation, er beskrevet i detaljer i den nationale rekommandation for behandling af Mantle celle lymfom (opdateret 2025), som er publiceret på danske multidisciplinære cancer grupperes hjemmeside

(DMCG.dk):

<https://www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer/kliniske-retningslinjer-opdelt-paa-dmcg/lymfom/mantle-celle-lymfom-diagnostik-og-behandling/>

HDT:

Førstelinjebehandling af yngre <66 år (og pt. 66-70 år, hvis transplantations-egnede og ikke betydelig komorbiditet).

- Stadium II-IV: Anbefalet behandling til yngre MCL-patienter er TRIANGLE regime med den covalente BTK hæmmer Ibrutinib (A) (TRIANGLE regime), Acalabrutinib (D) og Zanubrutinib (D) til induktionsbehandling med R-CHOP/R-DHAP eller R-DHAX efterfulgt af 2 års vedligehold med Ibrutinib (TRIANGLE regime) (A) eller anden covalent BTKi (D) og 3 års vedligehold med Rituximab (A).
- Ovenstående behandling skal/kan tilbydes til MCL-patienter med TP53 mutation og/eller P53 overekspression ved ICH, hvor behandling med standardbehandling, inklusiv ASCT, har en dårlig prognose (A)
Overvej autolog transplantation i TRIANGLE regimet til MCL med P53 overekspression (D)
Brug ikke ASCT hos patienter med TP53 mutation (D).

TRIANGLE regimet til yngre MCL patienter er ikke blevet behandlet af Medicin Rådet. Det anbefales at følge lokal procedure for godkendelse af ny behandling.

Alternative behandlinger:

- Nordisk Mantlecelle II protokol: Alternierende R-MaxiCHOP/R-AraC (3 serier af hver) efterfulgt af højdosiskemoterapi med BEAM og autolog stamcelletransplantation kan/skal tilbydes (A).
- TRIANGLE standard induktionsbehandling: Alternierende R-CHOP/R-DHAP eller R-DHAX (3 serier af hver) efterfulgt højdosiskemoterapi med BEAM og autolog stamcelletransplantation kan tilbydes (A).
- Valg af R-DHAX i stedet for R-DHAP i TRIANGLE standard behandling kan overvejes (B).
- Vedligeholdelsesbehandling med Rituximab hver anden måned i 3 år efter ASCT kan tilbydes (A).
- Autolog transplantation: Overvejelser der taler for autolog transplantation er høj responsrate ORR >95% med CR 54-61% og median PFS på 87-101 måneder. Overvejelser der taler for at undlade autolog transplantation er de nye data fra TRIANGLE, hvor TP53 mutation medfører en dårlig prognose, øget toksicitet, manglende OR ved Real World data, ingen randomiserede studier overfor højdosis AraC og forbedrede genbehandlingsmuligheder.
- Covalent BTKi: Ibrutinib er den covalente BTKi hæmmer, der har vist effekt i kombination med immunkemoterapi i et studie, der er publiceret i et peer review tidsskrift. Induktionsbehandling med Acalabrutinib i kombination med R-CHOP, efterfulgt af autolog transplantation og vedligehold med Rituximab-Acalabrutinib i 2 år (The Rectangle Trial) blev præsenteret på ASH 2023. Induktionsbehandling med Rituximab-Zanubrutinib indtil CR eller maximum på 12 serier, efterfulgt af 4 serier med R-DHAX og 1 års vedligehold med Zanubrutinib (CHESS – chemo-less) blev præsenteret på EHA2024.

Behandling med Acalabrutinib og Zanubrutinib til MCL patienter er ikke blevet behandlet af Medicin Rådet. Det anbefales at følge lokal procedure for godkendelse af ny behandling

CAR-T:

CAR-T behandling med Brexu-cel kan tilbydes ved sygdomsprogression/relaps efter immunkemoterapi og BTKi behandling.

(CAR-T behandling til MCL patienter er ikke blevet behandlet af Medicinrådet. Det anbefales at følge lokal procedure for godkendelse af ny behandling.)

Allo-HCT:

Allo-HCT er en potentielt kurativ behandling hos yngre patienter, og man har opnået langvarige remissioner selv hos patienter med tidligt relaps og refraktær sygdom, samt højrisiko patienter med TP53 mutation. Overvej at tilbyde bridging til allo-HCT efter immunkemoterapi og BTKi behandling, hvis CAR-T behandling ikke er muligt. R-BAC er vist at kunne benyttes som "bridge to transplant" efter progression på BTK-inhibitor (McCulloch et al 2020). Allo-HCT kan tilbydes op til ca. 70 års alderen som non-myeloablative transplantation, og må overvejes ved 2. eller 3. CR/PR.

Marginal Zone Lymfom

Revideret maj 2025 (MBJ)

Marginal zone lymfomer (MZL) er en gruppe af sjældne indolente B-celle lymfomer, som på baggrund af det involverede organ inddeles i ekstranodalt MZL (EMZL), splenisk MZL (SMZL) og nodalt MZL (NMZL). Overordnet er prognosen god, men transformation til aggressivt lymfom og POD24 er forbundet med dårligere prognose. Transplantation anvendes sjældent grundet et oftest indolent forløb, men ASCT overvejes i særlige tilfælde med gentage, hyppige recidiver. Med fremkomst af nye targeterede behandlingmuligheder er den optimale timing for ASCT uafklaret.

Der henvises i øvrigt til den nationale kliniske retningslinje: [Marginalzone lymfom - udredning, behandling og opfølgning](#).

Allogen transplantation til MZL er eksperimentiel, men kan i samråd med transplantationscenter overvejes hos udvalgte patienter med gentagne, hyppige recidiver, hvor længere remissioner ikke er opnåelig med anden tilgængelig behandling. Systematiske data for allogen transplantation til MZL er kun publiceret på abstractform, idet 169 patienter i EBMTregisteret har modtaget allo-HCT i perioden 2010-2022. 4 års OS, PFS og NRM var hhv. 54%, 46% og 32%, mens 10 års OS, PFS og GVHD- og relapsfri overlevelse var hhv. 51%, 39% og 30% (Serroukh et al. 2024). Således mulighed for langvarig remission, men på bekostning af betydelig toksicitet.

Referencer

Serroukh, Yasmina I.M., Mathilde Fekom, Irma Khvedelidze, Ben Carpenter, Herve Ghesquieres, Ludovic Gabellier, Jacques-Olivier Bay, Didier Blaise, Maurizio Musso, Patrice Chevallier, Edouard Forcade, Anne Huynh, Andy Peniket, Marek Trněný, Catherine Flynn, Shankara Paneesha, Andrew Clark, Charalampia Kyriakou, Anna Ossami Saidy, Bertram Glass, Luca Castagna, Silvia Montoto, and Ali Bazarbachi. 2024. 'Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Marginal Zone Lymphoma, a Benchmark Study from the Lymphoma Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation', *Blood*, 144: 3027-27.

Waldenströms macroglobulinæmi

Revideret maj 2025 (TH)

AlloSCT har en meget begrænset plads i behandlingen af WM, men er en mulighed hos enkelte udvalgte patienter.

Dette er beskrevet i vores nuværende guideline (<https://www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer/kliniske-retningslinjer-opdelt-paa-dmcg/lymfom/diagnostik-udredning-og-behandling-af-lymfoplasmacytisk-lymfom-waldenstroms-macroglobulinami/>), og er i overensstemmelse med anbefalingerne udgået fra seneste Consensus Panel (CP), som bygger på fælles internationale rekommandationer (Report of consensus panel 2 from the 11th international workshop on Waldenström's macroglobulinemia on the management of relapsed or refractory WM patients. *Seminars in Hematology* 60 (2023) 80–89). I denne anbefaling står:

“What is the role for allogeneic stem cell transplantation in RRWM?

Data on the use of allo-SCT in WM reflect the era predating the use of BTKi and MYD88/CXCR4 mutational status. Consequently, it is not possible to make recommendations for this treatment outside of clinical trials or in specific cases in patients who have exhausted all other therapies but have a sufficient performance status and are in a state of remission at the time of transplant.”

Follikulært lymfom

Revideret maj 2025 (MBJ)

Follikulært lymfom (FL) er det hyppigste indolente lymfom. Histologisk skelnes mellem klassisk FL (tidligere grad 1-3A) og follikulært storcellet B-celle lymfom (tidligere grad 3B), hvoraf sidstnævnte behandles som DLBCL.

Klassisk FL er en klinisk heterogen sygdom, hvor især POD24 og transformation til storcellet lymfom er forbundet med dårligere prognose.

Transplantation overvejes til patienter med POD24, gentagne recidiver og/eller transformation til storcellet lymfom, og typisk vælges ASCT før allo-HCT ved kemosensitiv sygdom.

Bispecifikke antistoffer og CAR-T har vist særdeles lovende resultater ved FL, men er aktuelt kun tilgængelige i kliniske protokoller. Med tiltagende brug af disse behandlinger, forventes transplantation at få en mindre fremtrædende rolle.

Der henvises i øvrigt til opdateret DLG retningslinje: [Follikulært lymfom](#)

Perifere T-Celle Lymfomer

Mangler revision (JM)

Introduktion: WHO klassifikationen beskriver mere end 20 forskellige mature (perifere) T-celle neoplasier. Perifere T-celle lymfomer (PTCL) udgør en inhomogen og sjælden gruppe af NHL (10-15 %). Kan inddeles i primært nodale, primært cutane, primært ekstranodale samt leukæmiske sygdomme. Hyppigste subtype er PTCL not otherwise specified (NOS) som udgør ca. 50 % af alle PTCL, mens øvrige former er sjældne.

Prognosen varierer for subtyperne, men er generelt afhængig af IPI-score (Alder>60, Ekstranodal sygdom, Forhøjet LDH, WHO performance 2-4, Ann Arbor stadium III-IV). PTCL har generelt en dårligere prognose end high-grade lymfomer med B fænotype, dog har de primært cutane varianter oftest et indolent forløb.

Guideline for behandling af perifere T-celle lymfomer kan findes i ESMO guidelines (1) samt på DLGs hjemmeside (2).

HDT

HDT er indiceret ved 1. CR / PR i flere PTCL subtyper.

PTCL-NOS

Flere retro- og prospektive fase II studier med HDT for patienter i 1. PR/CR viser forbedret PF og OS (3-8), Der er dog også studier der ikke påviser overlevelsesfordel (35)

Primær behandling for yngre/ HDT-egnede:

CHOEP-14 x6 (>60 år CHOP14x 6) med BEAM konsolidering i 1. PR/CR/CRu før HDT.

Angioimmunoblastisk T-celle lymfom (AITL)

Flere retro- og prospektive fase II studier med HDT for patienter i 1. PR/CR viser forbedret PF og OS (3,9,10,34)

Primær behandling for yngre/ HDT-egnede:

CHOEP-14 x6 (>60 år CHOP14x 6) med BEAM konsolidering i 1. PR/CR/CRu før HDT.

Anaplastisk storcellet lymfom (ALCL)

Udgør 20-25 % af alle PTCL. ALCL findes i en primært cutan form med god prognose og i en systemisk form. Primært systemisk ALCL inddeles i den almindelige T/null variant og en sjældne B celle variant. ALK-positive ALCL T/null har en god prognose på konventionel kemoterapi (11).

Vi har tidligere beskrevet at "hos patienter med højt IPI score eller i inkomplet 1. CR indikerer data at autolog stamcelletransplantation (HDT) i 1. CR forbedrer OS og DFS". Jeg ikke finde en reference der beskriver dette.

ALK-negative ALCL T/null har dårligere prognose end de ALK-positive ALCL på standard kemoterapi (12), men i det nordiske fase II studie (31 pat.) behandlet med CHOEP14 efterfulgt af AST up-front fandtes v. 5. år OS 73 % og PFS 64 %.

Der rapporteret tilfælde af ALK-neg ALCL karakteriseret ved gen-rearrangementer involverende DUSP22 genet og TP63 genet. Patienter med DUSP22 rearrangement er kendetegnet ved en særdeles favorabel overlevelse ved konventionel kemoterapi. Der er ikke evidens for at overlevelsen for disse patienter forbedredes ved HDT i 1.CR (33, 34). TP63 rearrangement har derimod vist sig at være forbundet med et særdeles aggressivt og behandlingsrefraktært forløb.

ALK-pos: CHOEP 14 x6 eller CHOP-14x6-8

ALK-pos i >2. PR/CR er HDT indiceret (11)

ALK-neg : CHOEP-14x6 efterfulgt af HDT 1. PR/CR/Cru

ALK-neg DUSP22 pos: CHOEP-14x6 eller CHOP-14x6-8

PRIMÆRT EKSTRANODALE PTCL

Intestinale T-celle lymfomer (EATL)

Retro- og prospektive fase II studier med HDT for patienter i 1. PR/CR viser forbedret PF og OS (3,13,14)

I NLG-T-01 studiet indgik 21 EATL patienter, behandlet med CHOEP-14 x 6 efterfulgt af HDT, hvor 5- års overlevelsen var 48% og progressionsfri overlevelse 38%. I et retrospektivt studie fra Nord-England blev 26 patienter behandlet med CHOP x 1 + IVE/MTX x 3 efterfulgt af

HDT. Fem-års overlevelsen var 60% og progressionsfri overlevelse 52%. Korteste follow-up tid i dette studie er ca 1 år.

1.linie yngre/HDT kandidat:

CHOEP-14x6 efterfulgt af HDT i 1. PR/CR/CRu

Eller

CHOP x 1 + IVE/MTX x 3 efterfulgt af HDT i 1. PR/CR/CRu

Hepato-splenisk T-celle lymfom (HSTCL)

Meget sjældent forekommende. Associeret til langvarig immunosuppressiv behandling.

Prognosen er meget dårlig. I "International Peripheral TCell/NK Cell Lymphoma Study Lymphoma Study" fra 2008 var 5 års OS for patienter med HSTCL 7% og PFS 0%.

Et retrospektivt studie rapporterer bedre overlevelse ved induktion med ICE eller IVAC i stedet for CHOP. Alle langtidsoverlevende (7 ud af 14) blev konsolideret med HDT eller NMA allo-HCT i 1. PR/CR (15)

Et retrospektivt studie rapporterer bedre overlevelse ved NMA allo-HCT i forhold til HDT (16)

Extranodal T/NK-celle lymfom, nasal type (ENKL)

Bedste resultater opnås med L-asparaginase holdiger regimer. (17,18)

Ved lokaliseret sygdom (Ann Arbor I-II) med risikofaktorer, kan HDT overvejes i 1. PR/CR.

Ved dissimineret sygdom (Ann Arbor III-IV) anbefales HDT i 1. PR/CR. (19)

Subkutant panniculitis-like T-celle lymfom (SCTCL)

Oftest indolent forløb, der kan behandles med enkeltstof behandlinger. CHOP- eller CHOP-lignende kemoterapi er det mest anvendte systemisk behandlingsregime ved aggressiv sygdom med CR-rater fra 30-55%. HDT har vist sig effektiv ved kemosensitiv dissemineret sygdom. (20,21)

PRIMÆRT CUTANE PTCL

Har oftest indolente recidiverende forløb

Ikke indiaktion for HDT

LEUKÆMISKE T-CELLE LYMFOMER

En inhomogen gruppe med variabelt klinisk forløb. T-LGL er oftest indolent og transplantation kun sjældent indiceret. For de øvrige histologiske varianter er prognosen generelt dårlig med konventionel kemoterapi og HDT

NMA allo-HCT

Allogen transplantation er ofte indiceret ved kemosenstivt relaps af PTCL

De fleste studier har inkluderet flere subtyper af PTCL.

Adskillige studier har påvist Graft versus Lymfom effekt.

Et retrospektivt studie har ikke fundet forskel på overlevelsen imellem MAC og NMA allo-HCT regimer (22).

Et Tysk studie rapporterer PFS 46 % og OS 48 % v. 12 mdr. for 66 patienter med varierende PTCL histologi (23).

Den franske studiegruppe har rapporteret 77 tidligere behandlede PTCL-patienter som gennemgik allogen transplantation de fleste som MAC, 5 års PFS var 53 % og TRM 33 %.

For subgruppen med AITL var resultaterne særdeles lovende med 5 års OS på 80 % (24)

Et Italiensk retrospektivt studie (52 patienter, varierende histologi, alle RIC konditionering) viste PFS 50 %, OS 40% og NRM 12% efter 5 år.(25)

Under de enkelte subtyper nævnes referencer med særlig fokus på den enkelte sygdom.

PTCL-NOS

En serie på 17 patienter med relapse/ refraktær PTCL – overvejende PTCL NOS og ALK-ALCL – behandlet med NMA allo-HCT viste en 3-års overlevelse og relapsfri overlevelse på 81 % og 62 %. TRM efter 2 år var 6 %. I studiet blev der observeret effekt af DLI, hvilket tolkes som evidens for en GVL-effekt.(26)

Transplantationsegnede Patienter som tidligere har modtaget HDT og som responderer på salvage kemoterapi bør konsolideres med NMA allo-HCT.

AITL

Et retrospektive studie (45 patienter, 25 MAB og 20 RIC) viste PFS og OS ved 3 år på 66 % og 64 %. Bedst for patienter med response på induktionsterapi og i god performance, ingen forskel på konditionering (27).

Transplantationsegnede Patienter som tidligere har modtaget HDT og som responderer på salvage kemoterapi bør konsolideres med NMA allo-HCT.

ALCL

Et retrospektivt studie hos børn og unge med recidiv af ALCL, tyder på at MAC allo-HCT hos denne subgruppe har lav TRM og høj PFS og OS (28)

Transplantationsegnede Patienter som tidligere har modtaget HDT og som responderer på salvage kemoterapi bør konsolideres med NMA allo-HCT.

Intestinale T-celle lymfomer

Transplantationsegnede Patienter som tidligere har modtaget HDT og som responderer på salvage kemoterapi bør konsolideres med NMA allo-HCT.

Hepato-splenisk T-celle lymfom

Et retrospektivt studie rapporterer bedre overlevelse ved induktion med ICE eller IVAC i stedet for CHOP. Alle langtidsoverlevende (7 ud af 14) blev konsolideret med HDT eller NMA allo-HCT i 1.PR/CR (15)

Et retrospektivt studie rapporterer bedre overlevelse ved NMA allo-HCT i forhold til HDT (16)

Transplantationsegnede patienter i 1. PR/CR bør overvejes konsolideret med NMA allo-HCT.

Extranodal T/NK-celle lymfom, nasal type

NMA allo-HCT har vist langvarig remission i patienter med relaps eller refraktær sygdom.(29,30)

NMA allo-HCT kan overvejes i relaps situationer.

Subkutant panniculitis-like T-celle lymfom

Recidivbehandling/allo kandidat

Få patienter er behandlet med NMA allo-HCT, og mulig GvL-effekt er rapporteret. (31)

PRIMÆRT CUTANE PTCL

Har oftest indolente recidiverende forløb.

Der er kasuistiske meddelelser om en GVL effekt ved avanceret/refraktær cutane PTCL og mycosis fungoides. Et Cochrane review på avancerede cutane T-celle lymfomer konkluderer at NMA allo-HCT er lovende og bør overvejes hos egnede patienter. Imidlertid pointeres behovet for randomiserede kliniske studier. Data er begrænsede og NMA allo-HCT må indtil videre anses for lovende men bør præferentielt foregå i protokolleret form.

Ved refraktær Cutan PTCL kan NMA allo-HCT overvejes (32)

Rekommandationer for KMT for nodale perifere T-celle lymfomer

Diagnose	1. CR	≥ 2. CR	Refraktær
ALCL ALK +	(højt IPI – score eller inkomplet 1. CR: HDT)	HDT MAC-KMT kan overvejes hos børn	HDT og mini-KMT er eksperimentel men kan overvejes
ALCL ALK -	HDT (NMA allo-HCTer eksperimentel men kan overvejes for pt. med højt IPI eller inkomplet 1. CR)	NMA allo-HCTer lovende og kan overvejes. MAC allo-KMT kan overvejes hos børn	-
PTLC NOS	HDT	NMA allo-KMT er lovende og kan overvejes hos responderende patienter	-
AITL	HDT	MAC Allo-KMT kan overvejes hos yngre i 2.CR NMA alloi-KMT kan overvejes hos ældre > 40 år i 2. CR 2. HDT kan overvejes hvis der har været langvarig remission på 1. linjebehandling og KMT ikke er aktuelt	
Enteropati-associeret T-celle lymfom	HDT	NMA alloi-KMT	
Hepatosplenisk T-celle	MAC allo-KMT eller NMA allo-KMT overvejes (også for patienter i PR) HDT for patienter i CR uden donor	MAC allo-KMT eller NMA allo-KMT for patienter, der tidligere har gennemgået HDT	
Ekstranodal NK/T-celle lymfom:		NMA allo-KMT	

Ekstranasal stadium 1-IV, Nasal st. I/II med risikofaktorer, stadium III-IV	Overvej HDT i 1. CR		
Øvrige PTLC	-	NMA allo-KMter lovende og kan overvejes.	-

Referencer

1. [F. d'Amore](#). Peripheral T-cell lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, Volume 26, Issue suppl_5, 1 September 2015, Pages v108–v115,
2. Dansk lymfom gruppe: ANBEFALINGER FOR DIAGNOSTIK OG BEHANDLING AF PERIFERE T-CELLE LYMFOMER (PTCL)
3. d'Amore F, Relander T, Lauritzsen GF et al. Up-front autologous stem-cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma: NLG-T-01. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3093-3099.
4. Reimer et al, 2004
5. Jantunen et al 2004
6. [High dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in patients with peripheral T-cell lymphoma not achieving complete response after induction chemotherapy. The GEL-TAMO experience.](#) Rodriguez J, *Haematologica*. 2003 Dec;88(12):1372-7.
7. Rodriguez 2007
8. Laport 2010 (review)
9. Kyriakou C, Canals C, Goldstone A et al. High-dose therapy and autologous stem-cell transplantation of outcome –Lymphoma Working Party of the European Group for blood and marrow transplantation. *J Clin Oncol* 2008; 26: 218-224
10. Prolonged survival of patients with angioimmunoblastic T-cell lymphoma after high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation: the GELTAMO experience. Rodríguez J; Grupo Español de Linfomas/Trasplante Autólogo de Médula Osea. *Eur J Haematol*. 2007 Apr;78(4):290-6.
11. Anaplastic large cell lymphoma, ALK-negative. Ferreri. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013 Feb;85(2):206-15. doi: 10.1016/j.critrevonc.2012.06.004. Epub 2012 Jul (Review).
12. Anaplastic large cell lymphoma, ALK-positive. Ferrei. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2012 Aug;83(2):293-302. doi: 10.1016/j.critrevonc.2012.02.005. Epub 2012 Mar 21. (Review).
13. Sieniawski M. Evaluation of enteropathy-associated T-cell lymphoma comparing standard therapies with a novel regimen including autologous stem cell transplantation. *Blood*. 2010 May 6;115(18):3664-70.
14. Jantunen E. Autologous stem cell transplantation for enteropathy-associated T-cell lymphoma: a retrospective study by the EBMT. *Blood*. 2013 Mar 28;121(13):2529-2532.
15. Voss et al. Intensive Induction Chemotherapy Followed by Early High-Dose Therapy and Hematopoietic Stem Cell Transplantation Results in Improved Outcome for Patients with Hepatosplenic T-Cell Lymphoma: A Single Institution Experience. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*, Vol. 13, No. 1, 2013

16. Tanase. Allogeneic and autologous stem cell transplantation for hepatosplenic T-cell lymphoma: a retrospective study of the EBMT Lymphoma Working Party. *Leukemia*. 2015 Mar;29(3):686-8. doi: 10.1038/leu.2014.280. Epub 2014 Sep 19.
17. Jaccard A, Gachard N, Marin B et al. Efficacy of L-asparaginase with methotrexate and dexamethasone (AspaMetDex regimen) in patients with refractory or relapsing extranodal NK/T-cell lymphoma, A phase 2 study. *Blood* 2011;117:1834-1839.
18. Yamaguchi M, Kwong YL, Kim WS et al. Phase II study of SMILE chemotherapy for newly diagnosed stage IV, relapsed, or refractory extranodal natural killer (NK)/T-cell lymphoma, nasal type: The NK Cell Tumor Study Group study. *J Clin Onc* 2011;29:4410-6.
19. Yhim HY. Clinical Outcomes and Prognostic Factors of Up-Front Autologous Stem Cell Transplantation in Patients with Extranodal Natural Killer/T Cell Lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015 Sep;21(9):1597-604. doi: 10.1016/j.bbmt.2015.05.003. Epub 2015 May 8.
20. Willemze R, Jansen PM, Cerroni L, et al. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: definition, classification, and prognostic factors: an EORTC Cutaneous Lymphoma Group Study of 83 cases. *Blood* 2008;111(2):838-845.
21. Go RS, Wester SM. Immunophenotypic and molecular features, clinical outcomes, treatments, and prognostic factors associated with subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma. A systematic analysis of 156 patients reported in the literature. *Cancer*. 2004;101:404-413.
22. Smith SM. [Hematopoietic cell transplantation for systemic mature T-cell non-Hodgkin lymphoma](#). *J Clin Oncol*. 2013 Sep 1;31(25):3100-9. doi: 10.1200/JCO.2012.46.0188. Epub 2013 Jul 29.
23. Schmitz N. Autologous or allogeneic transplantation in B- and T-cell lymphomas. (reference 95) *Best Pract Res Clin Haematol*. 2012 Mar;25(1):61-73. doi: 10.1016/j.beha.2012.01.007. Epub 2012 Feb 25. Review
24. Le Gouill S. Graft-versus-lymphoma effect for aggressive T-cell lymphomas in adults: a study by the Société Française de Greffe de Moëlle et de Thérapie Cellulaire. *J Clin Oncol*. 2008 May 10;26(14):2264-71. doi: 10.1200/JCO.2007.14.1366. Epub 2008 Apr 7.
25. Doderio A. Allogeneic transplantation following a reduced-intensity conditioning regimen in relapsed/refractory peripheral T-cell lymphomas: long-term remissions and response to donor lymphocyte infusions support the role of a graft-versus-lymphoma effect. *Leukemia*. 2012 Mar;26(3):520-6. doi: 10.1038/leu.2011.240. Epub 2011 Sep 9.
26. Corradini P. Graft-versus-lymphoma effect in relapsed peripheral T-cell non-Hodgkin's lymphomas after reduced-intensity conditioning followed by allogeneic transplantation of hematopoietic cells. *CJ Clin Oncol*. 2004 Jun 1;22(11):2172-6.
27. Kyriakou C, Canals C, Finke J et al. Allogenic stem cell transplantation is able to induce long-term remission in angioimmunoblastic T-cell lymphoma: a retrospective study from the Lymphoma Working Party of the European Group for blood and marrow transplantation. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3951-3958.
28. Woessmann W. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in relapsed or refractory anaplastic large cell lymphoma of children and adolescents--a Berlin-Frankfurt-Münster group report. *Br J Haematol*. 2006 Apr;133(2):176-82.

29. Ennishi D, Maeda Y, Fujii N et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for advanced extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type. *Leuk Lymphoma* 2011;52:1255-1261.
30. [Li M](#). Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation as a salvage strategy for relapsed or refractory nasal NK/T-cell lymphoma. [Med Oncol](#). 2011 Sep;28(3):840-5. doi: 10.1007/s12032-010-9532-1. Epub 2010 Apr 23.
31. Yuan L, Sun L, Bo J et al. Durable remission in a patient with refractory subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation through withdrawal of cyclosporine. *Ann Transplant*. 2011;16:135-8.
32. Schmitz N, Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) for T-cell lymphomas. *Blood*. 2018 Apr 26. pii: blood-2018-01-791335. doi: 10.1182/blood-2018-01-791335.
33. Pedersen M B, The Impact of Upfront Autologous Transplant on the Survival of Adult Patients with ALCL and PTCL-NOS According to Their ALK, DUSP22 and TP63 Gene Rearrangement Status - a Joined Nordic Lymphoma Group and Mayo Clinic Analysis. *Blood* (2017) 130 (Suppl_1): 822.
https://doi.org/10.1182/blood.V130.Suppl_1.822.822
34. Steven Park , The role of autologous stem cell transplantation in patients with nodal peripheral T-cell lymphomas in first complete remission: Report from COMPLETE, a prospective, multicenter cohort study. *Cancer*. 2019 May 1;125(9):1507-1517. doi: 10.1002/cncr.31861. Epub 2019 Jan 29.
35. Hyungwoo Cho, Current Treatment Patterns and the Role of Upfront Autologous Stem Cell Transplantation in Patients with Peripheral T-Cell Lymphoma: A Korean Nationwide, Multicenter Prospective Registry Study (CISL 1404), *Cancer Res Treat*, . 2023 Apr;55(2):684-692. doi: 10.4143/crt.2022.1434. Epub 2023 Jan 2

Hodgkin Lymfom

Revideret maj 2025 (JH)

Relaps efter primær behandling

Prognosen for helbredelse af klassisk Hodgkin lymfom (cHL) i forbindelse med 1. linje behandling er rigtig god, specielt ved lav cancer stadie på diagnosetidspunktet. Men også ved avanceret sygdom, er prognosen bedret betydeligt den seneste decade, særligt for unge patienter, som tåler mere aggressiv behandling. Herudover er der senest dokumenteret særdeles effektive behandlingsresultater ved 1. linje behandling af ældre patienter, der behandles med en kombination af PD-1 hæmmende behandling og kemoterapi (Nivolumab – AVD). Således er recidiv af cHL ved at være en sjældenhed, som hovedsageligt ses hos skrøbelige patienter, som ikke har tålt en effektiv 1. linje behandling. Disse patienter, vil oftest ikke være kandidat til et transplantationstilbud. Således er autolog-, og i særdeleshed allogen, knoglemarvs transplantation ved at være en sjældenhed ved cHL.

Rekommandation, evidens niveau og oversigt over vigtigste tilgængelig evidens for 1. linje- og recidiv behandling, incl. auto- og allogen knoglemarvs transplantation, er beskrevet i detaljer i den nationale rekommandation for behandling af Hodgkins lymfom (opdateret 2025), som er publiceret på danske multidisciplinære cancer grupper hjemmeside (DMCG.dk): <https://www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer/kliniske-retningslinjer-opdelt-paa-dmcg/lymfom/hodgkin-lymfom/>

Resume af behandlingsrekommandation ved recidiv af cHL:

Recidiv efter 1. linje behandling:

Højddosis kemoterapi med autolog stamcelletransplantation (HDT-ASCT) er standard behandling ved recidiv af cHL hos yngre patienter uden væsentlig co-morbiditet.

Opnåelse af metabolisk CR vurderet ved PET-CT før HDT-ASCT er afgørende for prognosen. Det er derfor standard at foretage responsvurdering med PET-CT før HDT-ASCT. Hvis det ikke er muligt at opnå CR på første afprøvede re-induktions regime, kan forsøges med alternativt re-induktions regime, evt. med tillæg af Brentuximab Vedotin (BV) eller kombination af BV og PD1-hæmmer, som ser ud til at øge effektiviteten af kemoterapi.

Strålebehandling kan overvejes ved beskeden sygdomsbyrde og/eller refraktær sygdom enten før eller efter HDT-ASCT.

BV konsolidering efter HDT-ASCT bør overvejes, og vurderes at være standard behandling ved tilstedeværelse af risikofaktorer.

Behandling af relaps- eller refraktært cHL hos patienter, som har gennemgået HDT-ASCT:

Chance for helbredelse er ringe. Der bør undersøges for mulighed for deltagelse i protokolleret behandlingsforsøg.

Pembrolizumab anbefales til behandling af relaps/refraktær sygdom hos patienter der har gennemgået højddosis kemoterapi med autolog stamcelletransplantation.

PD-1 hæmmende behandling anbefales til patienter med relaps/refraktær sygdom efter højdosis kemoterapi med autolog stamcelletransplantation og behandling med brentuximab vedotin.

For patienter der ikke tidligere har modtaget behandling med brentuximab vedotin og hvor PD-1 hæmmende behandling enten ikke er en mulighed, eller ved relaps/progression efter denne, anbefales brentuximab vedotin behandling.

Hos patienter med avanceret sygdom der opnår fornyet remission efter PD-1 hæmmer eller brentuximab vedotin kan der, i udvalgte tilfælde, overvejes konsoliderende RIC allogen knoglemarvstransplantation, som dog forbundet med betydelig terapi relateret mortalitet (15-33 %). Anvendelse af haploidentisk donor er muligt, og har vist lovende resultater.

Hos patienter med lokaliseret sygdom der opnår fornyet remission efter brentuximab eller PD-1 hæmmer bør stråleterapi i ikke-tidligere strålebehandlede (evt. også i tidligere strålebehandlede) områder overvejes.

Recidiv efter RIC allogen knoglemarvstransplantation:

Donor leukocyt infusion (DLI) en mulighed, hvor ca. 25% af patienterne kan opnå helbredelse. Kan overvejes såfremt der ikke er behandlingskrævende GVHD og grundsygdommen forinden kan bringes i en stabil fase.

Svær erhvervet aplastisk anæmi

Revideret maj 2025 (BK)

Aplastisk anæmi (AA) er en immunmedieret tilstand karakteriseret ved knoglemarvshypoplasi, hvilket fører til progressiv pancytopeni uden tilhørende knoglemarvsfibrose eller dysplasi. De fleste erhvervede tilfælde er idiopatiske men AA også opstå sekundært til infektion, medicinbrug, ernæringsmæssige mangler eller eksponering for kemikalier eller stråling.

Hos unge voksne er det afgørende at udelukke arvelige knoglemarvssvigtssyndromer da det har stor betydning for behandling samt konditionering forud for allogen HCT.

Svær aplastisk anæmi (SAA) defineres ved hypoplastisk knoglemarv (cellularitet < 25%) kombineret med mindst 2 af følgende fund i perifert blod:

- 1) Neutrofile granulocytter < 0,5 Mia/l (Very severe AA (VSAA) når < 0,2 Mia/l)
- 2) Thrombocytter < 20 Mia/l
- 3) Reticulocytter < 20 Mia/l, svarende til < 1% af antallet af erythrocyter efter korrektion for hæmatokrit.

Allogen HCT

Allogen HCT anbefales som første linje behandling af patienter under 40 år med SAA eller VSAA, som har en tilgængelig MRD grundet langtidsoverlevelse på over 90% (1). Overlevelsen efter allogen HCT med ubeslægtede/alternative donorer nærmer sig resultaterne efter HCT med MRD, men på grund af en signifikant højere risiko for både akut og kronisk GVHD er immunsuppression forsat førstevalg hos denne patientgruppe (2,3).

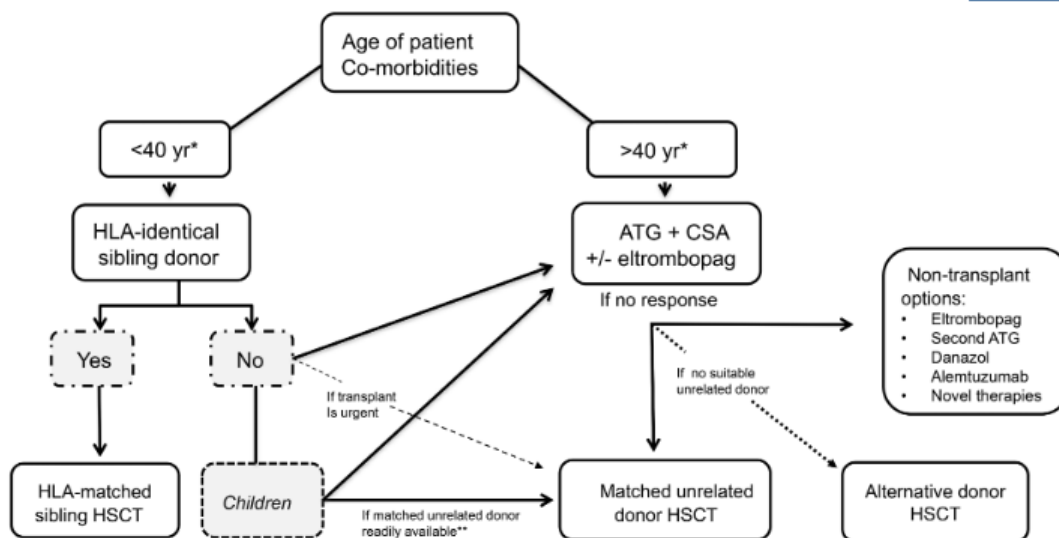


FIGURE 1 Treatment of acquired severe aplastic anaemia. *For patients aged between 40 and 50 years, an individual patient assessment based on comorbidities, performance status, expertise of transplant centre and rapid availability of sibling donor can be made to help decide whether to treat with first line IST or MSD HSCT. **Within 8 weeks. IST, immunosuppressive therapy; MSD, matched sibling donor.

I de tilfælde, hvor allogen KMT er indiceret som primær behandling, anbefales, at donorsøgning påbegyndes, så snart diagnosen er stillet, og at henvisning til transplantation sker, så snart der er fundet en donor.

I de tilfælde, hvor allogen KMT er indiceret som sekundært behandlingsvalg gælder følgende: Meget lavt granulocytal og/eller manglende respons 3 måneder efter start på immunosuppression taler for at starte søgning efter ubeslægtet donor allerede efter 3 måneder, dvs. efter en serie immunosuppression.

For at undgå allo-immunisering skal alle patienter med SAA, der kan blive kandidater til behandling med allogen KMT, have blodtransfusion med leukocytfilteret blod.

Da man ønsker at undgå akut og kronisk GVHD foretrækkes stamceller fra knoglemarv frem for stamceller fra perifert blod. Øvrige stamcelle produkter kan benyttes, men ikke som førstevalg.

Referencer

1) Bacigalupo A, Socie G, Hamladji RM, et al. Current outcome of HLA identical sibling versus unrelated donor transplants in severe aplastic anemia: an EBMT analysis. *Haematologica* 2015; 100:696–702.

2) Kumar R, Bonfim C, George B. Hematopoietic cell transplantation for aplastic anemia. *Curr Opin Hematol*. 2017 Nov;24(6):509-514. doi: 10.1097/MOH.0000000000000382. PMID: 28877042.

3) Kulasekararaj A, Cavenagh J, Dokal I, Foukaneli T, Gandhi S, Garg M, Griffin M, Hillmen P, Ireland R, Killick S, Mansour S, Mufti G, Potter V, Snowden J, Stanworth S, Zuha R, Marsh J; BSH Committee. Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia: A British Society for Haematology Guideline. *Br J Haematol*. 2024 Mar;204(3):784-804. doi: 10.1111/bjh.19236. Epub 2024 Jan 21. PMID: 38247114.

Paroxysmal Nocturn Haemoglobinuri

Revideret maj 2025 (BK)

PNH findes dels i en klassisk form, hvor mutationen i PIG A genet er eneste abnormitet, dels ved andre hæmatologiske sygdomme (aplastisk anæmi, myelodysplastisk syndrom og myelofibrose), hvor PNH optræder som symptomfattigt eller subklinisk ledsagefænomen.

For overordnede behandlingsretningslinier henvises til DHS retningslinier på <http://www.hematology.dk/>.

Rekommendationer

Der foreligger relativt få og hovedsagligt små retrospektive studier der undersøger effekten af allogen HCT på PNH (1). Det største studie er en retrospektiv opgørelse fra EBMT hvor man observerer en 5 års ovelevelse på ca. 70% (2).

Både myeloablativ, reduced intensity eller nonmyeloablativ konditionering kan anvendes, omend regimer der muliggør anvendelse af ATG og knoglemarv som graft fortrækkes for at reducere risikoen for GVHD (1).

Referencer

1) Ussowicz M, Przystupski D, Mensah-Glanowska P, Piekarska A. Current status and perspectives of hematopoietic cell transplantation in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Front Immunol.* 2025 Jan 7;15:1521484. doi: 10.3389/fimmu.2024.1521484. PMID: 39840046; PMCID: PMC11747312.

2) de Latour RP, Schrezenmeier H, Bacigalupo A, Blaise D, de Souza CA, Vigouroux S, et al. Allogeneic stem cell transplantation in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica.* (2012) 97:1666–73. doi: 10.3324/haematol.2012.062828

Myelomatose

Revideret maj 2025 (BAJ)

HDT: Høj-dosis kemoterapi med stamcellestøtte, autolog

Der er rapporteret data fra 3 studier, som har sammenlignet kombination af nyere immunmodulerende stoffer som primær behandling med HDT. I alle 3 studier er der fundet bedre PFS ved HDT, så denne behandlingsmodalitet må forsat betragtes som standardbehandling hos myelomatosepatienter op til 65-70 år. Det optimale tidspunkt for stamcellehøst og HDT er efter endt induktionsbehandling. Konditionering med melfalan 200 mg/m² må betragtes som standard. Svær nyreinsufficiens er ikke en absolut kontraindikation. HDT kan gennemføres efter nøje afvejning i hvert enkelt tilfælde og en reducere af melfalan dosis til 140 mg/m² må overvejes hos patienter med svær nyreinsufficiens på tidspunkt for HDT.

Dobbelt HDT er kun indiceret hos patienter, som ikke har opnået CR eller nærCR efter første HDT, samt evt. hos udvalgte patienter med high-risk myelomatose (særligt del17p).

Fornytt HDT ved relaps efter første HDT kan overvejes hos patienter, hos hvem der er gemt stamceller, og som er i god almen tilstand og med sent relaps.

MAC allo-HCT: Myeloablative allogene hæmatopoietiske celletransplantation

Allogene transplantation er p.t. eneste behandlingsmodalitet med dokumenteret kurativ effekt. MAC allo-HCT er imidlertid et så omfattende indgreb med så høj transplantationsrelateret mortalitet (30-35%), at det generelt ikke kan anbefales ved myelomatose.

NMA allo-HCT: Non-myeloablative allogene hæmatopoietiske celletransplantation

Der foreligger rapporter fra flere randomiserede studier, der sammenligner dobbelt HDT med enkelt HDT efterfulgt af NMA allo-HCT hos nydiagnosticerede patienter. Resultaterne fra de foreliggende studier er modstridende. To studier med lang tids follow-up, på henholdsvis 7,2 og 8 år, har vist klar fordel for NMA allo-HCT både hvad angår PFS og OAS. I de øvrige studier er der ikke vist nogen forskel på hverken PFS eller OAS ej heller hos højrisiko patienter. To metaanalyser konfirmerer en højere CR rate ved NMA allo-HCT, men samtidig også en højere non-relaps mortalitet end ved dobbelt HDT. Der er således ikke entydige data, der indikerer, at NMA allo-HCT forbedrer overlevelsen hos myelomatosepatienter, hverken hos nydiagnosticerede patienter eller ved relaps.

Denne behandlingsmodalitet må derfor forsat betragtes som eksperimentel og bør så vidt muligt foregå protokolleret.

Udenfor protokol kan NMA allo-HCT dog overvejes hos meget unge patienter med kemoterapifølsom sygdom. Transplantationen bør gennemføres tidligt i forløbet og sekventielt efter en HDT med en HLA-identisk søskende donor eller alternativt med en ubeslægtet donor (MUD) med HLA-A, -B, -C, -DRB1 og DQB1 0-1 locus allelforlignelighed.

REKOMMANDATION

- HDT er forsat standardbehandling hos nydiagnosticerede patienter op til 65-70 år
- MAC allo-HCT kan generelt ikke anbefales ved myelomatose, men kan overvejes i helt særlige situationer
- NMA allo-HCT bør foregå protokolleret både hos nydiagnosticerede patienter og ved relaps

Referencer

Amerson KE, Hill EG, Costa LJ. Tandem autologous vs autologous plus reduced intensity allogeneic transplantation in the upfront management of multiple myeloma: metaanalysis of trials with biological assignment. *Bone Marrow Transplant* 2013; 48: 562-7.

Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C et al. Lenalidomide, bortezomib and dexamethasone with transplantation for myeloma. *N Eng J Med* 2017; 376: 1311-20

Bruno B, Rotta M, Patriarca F, Mattei D, Allione B, Carnevale-Schianca F, Sorasio R, Rambaldi A, Casini M, Parma M, Bavaro P, Onida F, Busca F, Castagna L, Benedetti E, Iori AP, Giaccone L, Palumbo A, Corradini P, Fanin R, Maloney D, Storb R, Baldi I, Ricardi U, Boccadoro M. Nonmyeloablative allografting for newly diagnosed multiple myeloma: the experience of the Gruppo Italiano Trapianti di Midollo. *Blood* 2009; 113: 3375-82.

Gahrton G, Iacobelli S, Björkstrand B, Hegenbart U, Gruber A, Greinix H, Volin L, Narni F, Carella AM, Beksac M, Bosi A, Milone G, Corradini P, Schönland S, Friberg K, van Biezen A, Goldschmidt H, de Witte T, Morris C, Niederwieser D, Garderet L, Kröger N. Autologous/reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation versus autologous transplantation in multiple myeloma: long-term results of the EBMT-NMAM 2000 study. *Blood* 2013; 121: 5055-63.

Gay F, Oliva S, Petrucci MT et al. Chemotherapy plus lenalidomide versus autologous transplantation, followed by lenalidomide plus prednisone versus lenalidomide maintenance, in patients with multiple myeloma: a randomised, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 1617-29.

Giaccone L, Storer B, Patriarca F, Rotta M, Sorasio R, Allione B, Carnevale-Schianca F, Festuccia M, Brunello L, Omedè P, Bringhen S, Aglietta M, Levis A, Mordini N, Gallamini A, Fanin R, Massaia M, Palumbo A, Ciccone G, Storb R, Gooley TA, Boccadoro M, Bruno B. Long-term follow up of a comparison of non-myeloablative allografting with autografting for newly diagnosed myeloma. *Blood* 2011; 117: 6721-7.

Kharfan-Dajaba MA, Hamadani M, Rejjic T, Nishihori T, Bensinger W, Djulbegovic B, Kumar A. Comparative efficacy of tandem autologous versus autologous followed by allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hematol Oncol* 2013; 6: 2-13

Krishnan A, Pasquini MC, Logan B, Stadtmauer EA, Vesole DH, Alyea 3rd E, Antin JH. Autologous haemopoietic stem-cell transplantation followed by allogeneic or autologous haemopoietic stem-cell transplantation in patients with multiple myeloma (BMT CTN 0102): a phase 3 biological assignment trial. *Lancet Oncol* 2011; 12: 1195-1203.

Sahebi F, Iacobelli S, Biezen AV, Volin L, Dreger P, Michallet M, Ljungman PT, de Witte T, Henseler A, Schaap NPM, López-Corral L, Poire X, Passweg J, Hamliadi RM, Thomas H, Schönland S, Gahrton G, Morris C, Kröger N, Garderet L. Comparison of upfront tandem autologous-allogeneic transplantation versus reduced intensity allogeneic transplantation for multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2015; 50: 802-7.

Yin X, Tang L, Fan F, Jiang Q, Sun C, Hu Y. Allogeneic stem-cell transplantation for multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis from 2007-2017. *Cancer Cell Int* 2018; 18: 62-79.

Cavo M, Gay FM, Patriarca F. Double autologous stem cell transplantation significantly prolongs progression-free survival and overall survival in comparison with single autotransplantation in newly diagnosed multiple myeloma: An analysis of phase 3 EMN02/HO95 study (abstract). *Blood* 201

Myelofibrose

Revideret maj 2025 (CLA)

Primær myelofibrose (PMF), posttrombocytæmisk myelofibrose (PET-MF) og postpolycytæmisk myelofibrose (PPV-MF). PET-MF og PPV-MF adskiller sig klinisk og prognostisk ikke fra PMF, hvorfor rekommandationerne gælder for alle tre sygdomskategorier.

Introduktion: Medianalder ved diagnosen er 65 år. Kun behandling med allogene knoglemarvstransplantation er potentiel kurativ og derudover har udelukkende behandling med JAK-II hæmmer ved intermediate risk-2 eller high risk sygdom en dokumenteret effekt på overlevelsen. Fem risikofaktorer (IPSS-modellen) omfattende alder (>65 år), anæmi graden (<6,2 mM), leukocytaltal (>25 mia/L) og tilstedeværelsen af blaster i perifert blod (>1 %) og konstitutionelle symptomer (nattesved, vægttab, dårlig appetit) tillader prognostisering af patienter med PMF på diagnosetidspunktet i fire risikogrupper (low risk (0 risikofaktorer), intermediate risk-1 (1 risikofaktor), intermediate risk-2 (2 risikofaktorer) og high risk (3-5 risikofaktorer)) med en medianoverlevelse på henholdsvis 135, 95, 48 og 27 måneder (Cervantes 2009). IPSS er blevet modificeret til den dynamiske IPSS (DIPSS – Passamonti 2010) der kan benyttes på ethvert tidspunkt i sygdomsforløbet, og som igen er blevet videreopdateret til DIPSS Plus ved inkorporering af ufavorabel cytogenetik, trombocytopeni <100 mia/L og transfusionsafhængighed. (Gangat 2011). Slutteligt er udarbejdet en risikomodel for molekylærbiologiske mutationer (ASXL2, EZH2, SRSF2, IDH1/2, U2AF1), (MIPSS70), som også er risikofaktorer for overlevelse (Guglielmelli 2018) og vigtige ved spec. Intermediate risk-1, da mutationsprofilen her kan være betydende for henvisning.

MTSS-score (clinical-molecular transplant scoring system for myelofibrosis undergoing stem cell transplantation) er udarbejdet mhp. at estimere overlevelse for patienter, der undergår allo-HCT (Gagelmann 2019). MTSS er baseret på såvel standard- som mini allo-transplanterede patienter. Det lader til, at lav/intermediær MTSS er forbundet med bedre overlevelse ved tidlig allo-HCT i alle DIPSS-kategorier samt MIPSS70 intermediær/høj risiko. I modsætning hertil er der advokeret for, at MTSS høj/meget høj risiko kun er forbundet med

en forlænget forventet overlevelse ved allo-HCT for MIPSS70 intermediær/høj og DIPSS intermediær-2/høj (Gagelmann 2024).

JAK-2 hæmmer kan anvendes før transplantation på registrerede indikationer (hypermetabole symptomer og symptomatisk splenomegali) og har formentligt overflødiggjort spørgsmålet om pre-transplant splenektomi. Pga. risiko for symptomer relateret til cytokinstorm i forbindelse med seponering bør behandling med JAK-2 hæmmer aftrappes over 5-7 dage med seponering dagen før konditionering (Ballinger 2014, Kröger 2015).

Rekommandation:

Under hensyntagen til patientens komorbiditetsindex kan patienter med biologisk alder < 70 (-75) år med IPSS og DIPSS+ intermediate risk-1 og højt transfusionsbehov, ufavorabel cytogenetik, >2% blaster i perifert blod eller tilstedeværelse af 2 eller flere højrisikomutationer (ASXL1, EZH2, SRSF2, IDH1/2, U2AF1, Vanucchi 2013, Tefferi 2018), foruden intermediate risk-2, eller high risk sygdom henvises til mini allo-HCT (Scott 2012; Kröger 2015).

IPSS, DIPSS og DIPSS+ kan nemt beregnes her:

<https://pmfscorescalculator.com>

MIPSS70(v2) og MTSS kan ligeledes beregnes online, men er ikke i sig selv afgørende for henvisning på nuværende tidspunkt.

Referencer

Alchalby H, Yunus D-R, Zabelina T et al. Risk models predicting survival after reduced-intensity transplantation for myelofibrosis. *BJH* 2012; 157: 75-85

Abelson J, Merup M, Birgegård G et al. The outcome of allo-HSCT for 92 patients with myelofibrosis in the Nordic countries. *Bone Marrow Transplantation* 2012; 47: 380-386

Ballinger T, Savani B, Gupta V et al. How we manage JAK inhibition in allogeneic transplantation for myelofibrosis. *Eur J Haematol* 2014; 94: 115-119

Cervantes F, Dupriez B, Pereira A et al. A new prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on the study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood* 2009; 113: 2895-2901

Deeg HJ, Gooley TA, Flowers MED et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myelofibrosis. *Blood* 2003; 102: 3912-3918

Gagelmann et al. Comprehensive clinical-molecular transplant scoring system for myelofibrosis undergoing stem cell transplantation. *Blood* (2019) 133 (20): 2233–2242.

Gagelmann et al. Personalized Transplant Decision Making for Myelofibrosis in the Era of Molecular Genetics and JAK Inhibition. ASH 2024 - Abstract # 245

Gangat N, Caramazza D, Vaidya R et al. DIPSS Plus: A refined dynamic international prognostic scoring system for primary myelofibrosis that incorporates prognostic information from karyotype, platelet count, and transfusion status. *J Clin Oncol* 2011; 29: 392-397

Guglielmelli P, Lasho TL, Rotunno G et al. MIPSS70: Mutation-enhanced international prognostic score system for transplantation-age patients with primary myelofibrosis. *J Clin Oncol* 2018; 36: 310-318

Gupta V, Malone A, Hari PN et al. Reduced-intensity hematopoietic cell transplantation for patients with primary myelofibrosis: A cohort analysis for the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014; 20: 89-97.

Kröger N, Deeg JH, Olavarria E et al. Indications and management of allogeneic stem cell transplantation in primary myelofibrosis: a consensus process by an EBMT/ELN international working group. *Leukemia* 2015; 29: 2126-2133

Kröger N, Giorgino T, Scott B et al. Impact of allogeneic stem cell transplantation on survival of patients less than 65 years with myelofibrosis. *Blood* 2015; 125: 3347-3350

Lussana F, Rambaldi A, Finazzi MC. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia transformed to myelofibrosis or acute myeloid leukemia: a report from the MPN subcommittee of the chronic malignancies working party of the EBMT. *Haematologica* 2014; 99: 916-921

Passamonti F, Cervantes F, Vannucchi AM, et al. *Blood*. 2010;115(9):1703-1708.

Scott BL, Gooley TA, Sorrow ML et al. The Dynamic International Prognostic Scoring System for myelofibrosis predicts outcome after hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2012; 119: 2657-2664

Tefferi A et al: MIPSS70+ Version 2.0: Mutation and Karyotype-Enhanced International Prognostic Scoring System for Primary Myelofibrosis. *JCO* 36, no. 17 :1769-1770, 2018

Vannucchi AM, Lasho TL, Guglielmelli P, et al: Mutations and prognosis in primary myelofibrosis. *Leukemia* 27:1861-9, 2013

Re-transplantation af børn med akut leukæmi

Revideret maj 2025 (MI)

Introduktion

Recidiv af leukæmi efter allo-HCT er den hyppigste årsag til fatalt behandlingssvigt, idet yderligere behandling sjældent er kurativ. I et studie fra Br J Haem fandtes således en 3-års OS på 20% efter HCT iht BFM 2003/2007 studiet. Outcome efter re-HCT var under 30%. I et retrospektivt EBMT register studie fandtes efter 36 måneders median follow up en OS på 43% efter 2 år og 33% efter 5 år med en 2-års TRM på 22%.

Siden 2007 har der i Danmark været mulighed for re-HCT med haplo-identisk donor. Med dette regime har der været mulighed for varig remission, men med tilkomst af CART mulighed på samme indikation vil CART vælges som 1 mulighed ved CD19-positiv B-ALL baseret på resultaterne fra ELIANE studiet og efterfølgende real world data, i første omgang fra USA:

Kriterier for re-transplantation:

Baseret på ovenstående foreslås følgende kriterier for re-transplantation med fuld myeloablativ konditionering:

- alder, patient \leq 18 år
- diagnose, recidiv af ALL eller AML $>$ 3-6 mdr. fra 1. allo-SCT
- pt. skal på tidspunktet for 2. transplantation være i komplet histologisk remission. Hvis minimal residualsygdomsmarkør forefindes, bør denne vise et indhold af maligne celler på mindre end 1%.
- patienten skal være i god almentilstand på re-transplantationstidspunktet uden pågående truende infektioner eller organsvigt.

Donorudvælgelse:

Ved re-transplantation vælges oftest en haploidentisk donor jvf kriterier for udvælgelse af haplodonorer oftest en forældre, idet der ved udvælgelse af donor lægges vægt på donor alder og KIR-mismatch der kan give en større GvL effekt.

Konditionering:

Fuld myeloablativ konditionering, gerne med anvendelse af TBI v ALL eller NHL. hvis der ikke tidligere er givet TBI i forbindelse med 1. transplantation.

Referencer

- Peters C, Dalle JH, Locatelli F, Poetschger U, Sedlacek P, Buechner J, et al. Total Body Irradiation or Chemotherapy Conditioning in Childhood ALL: A Multinational, Randomized, Noninferiority Phase III Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2021;39(4):295-307.
2. Ciurea SO. Considerations for haploidentical versus unrelated donor transplants. *Bone marrow transplantation*. 2019;54(Suppl 2):738-42.
 3. Yaniv I, Krauss AC, Beohou E, Dalissier A, Corbacioglu S, Zecca M, et al. Second Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Post-Transplantation Relapsed Acute Leukemia in Children: A Retrospective EBMT-PDWP Study. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2018;24(8):1629-42.
 4. Pasquini MC, Hu ZH, Curran K, Laetsch T, Locke F, Rouce R, et al. Real-world evidence of tisagenlecleucel for pediatric acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin lymphoma. *Blood advances*. 2020;4(21):5414-24.
 5. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, Rives S, Boyer M, Bittencourt H, et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *The New England journal of medicine*. 2018;378(5):439-48.
 6. Kuhlen M, Willasch AM, Dalle JH, Wachowiak J, Yaniv I, Ifversen M, et al. Outcome of relapse after allogeneic HSCT in children with ALL enrolled in the ALL-SCT 2003/2007 trial. *British journal of haematology*. 2018;180(1):82-9.

Thalassæmi

Revideret maj 2025 (HU)

Thalassæmi er en af de mest almindelige genetiske sygdomme i verden. Sygdommen påvirker forskellige gener involveret i beta-globin-syntesen, hvilket resulterer i en hypokrom, mikrocytær, hæmolytisk anæmi (1). Forbedret understøttende behandling, herunder kroniske transfusions-regimer og jern-chelerende behandling, har væsentlig forbedret den forventede levealder for patienter med transfusionsafhængig thalassæmi (TDT). Allogen stamcelletransplantation er den eneste etablerede kurative behandling (2). Med indførelsen af genterapi er der tilkommet et kurativt behandlingstilbud for patienter over 12 år der opfylder indikationen for transplantation, men som ikke har en tilgængelig donor. TDT -patienters risiko i forbindelse med HSCT vurderes traditionelt iht. de såkaldte Pesaro-kriterier (3), hvor patienterne inddeles i tre klasser:

- Klasse I: ingen hepatomegali, ingen portal fibrose, oplysning om regelmæssig kelerende behandling.
- Klasse II: tilstedeværelse af en eller to af de i klasse I nævnte risikofaktorer
- Klasse III: hepatomegali (>2 cm under costa-kanten) og tegn til portal fibrose og tegn til uregelmæssig jern-kelerende behandling.

Historiske data fra Pesaro gruppen har vist en estimeret thalassæmi-fri overlevelse (TFS) på 85-90%, 80% og 65%-70% for patienter i henholdsvis risikoklasse I, II og III, og progressivt stigende transplantationsrelateret dødelighed med risiko-klasse og alder (2), primært pga. højere rejektionsrate og transplantations-relateret dødelighed (TRM). Pesaro kriterierne understreger vigtigheden af optimal behandling før HSCT for udkomme efter transplantation. Dog har nyere strategier for cytoreduktion før HSCT med fludarabin og tilføjelsen af thiotepa til den traditionelle konditioneringsregime med busulfan og cyclophosphamid vist TFS på >90% hos Pesaro klasse III-patienter, der blev transplanteret med MSD, uden øget forekomst af toksicitet-relaterede infektioner eller akut Graft-versus-Host sygdom (aGvHD) (4).

Resultater af stamcelletransplantation

Resultater af allogene HSCT er senest gennemgået af Algeri, Lodi og Locatelli i 2023 (2). På baggrund af den foreliggende litteratur, foreslår de følgende algoritme til at guide beslutningen om HSCT for patienter med TDT:

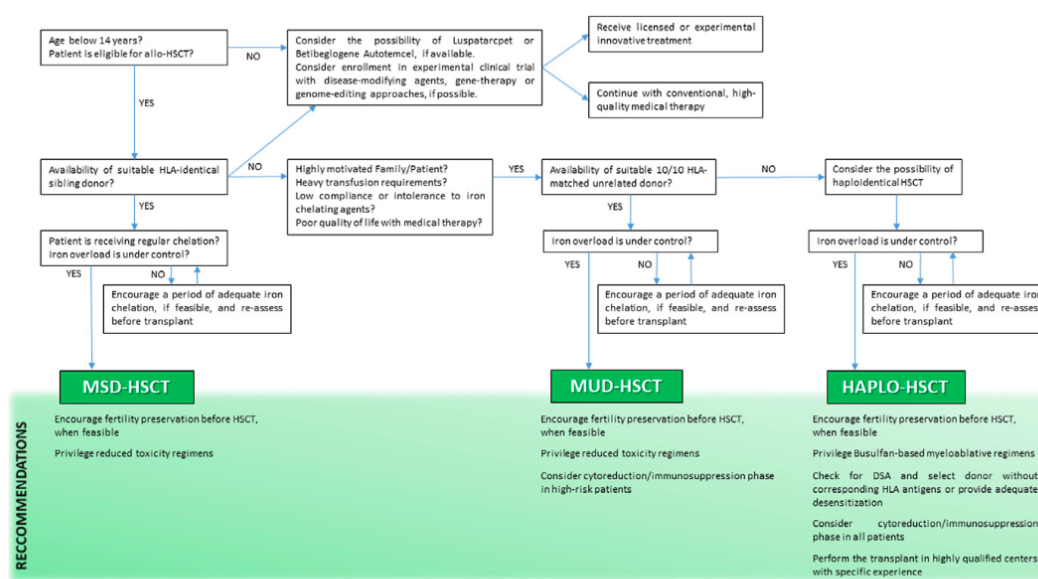


Fig. 1. Proposed algorithm to guide decisions on HSCT in TM patients with regular access to adequate supportive care

Donorvalg

Transplantationer med **HLA-identiske søskendedonorer** (MSD) blev evalueret i en EBMT-opgørelse, der omfattede 1061 MSD-transplantaterede fra 2000 til 2010, hvor man fandt en samlet overlevelse (OS) på 91% og TFS på 83% (5). Dette er i overensstemmelse med tidligere rapporter fra de sidste 20 år (2).

Transplantation med **10/10 HLA matched ubeslægtede donorer** (MUD) har givet lignende overlevelses-resultater: Li et al. (6) fandt ingen signifikant forskel mellem MSD og MUD transplantationer i OS (89 vs. 87%, $p=0.67$) og TFS (86 vs. 82%, $p=0.39$), når 1106

transplantationer fra 2000–2016 blev evalueret. Risikoen for aGvHD og kronisk Graft-versus-Host Disease (cGvHD) var højere efter MUD-transplantationer sammenlignet med MSD (aGvHD grad III-IV HR 2,41, 95% CI 1,41-4,08, cGvHD HR 2,00, 95% CI 1,04-3,85)(6). For **mismatchede ubeslægtede donorer** (MMUD) (<9/10 HLA match) fandt den samme undersøgelse en OS på 83% og TFS på 78% (6).

Strategier for **transplantation med haploidentisk donor** er blevet forsøgt ved flere centre: En serie på 83 patienter, der gennemgik præ-HSCT immun-suppression med fludarabin, dexamethason, efterfulgt af konditionering med fludarabin og busulfan og post-HSCT immunosuppression med cyclophosphamid, tacrolimus og MMF, beskrev en 3-års OS og TFS på 96% (CI 85,7-98,4%). 42% fik aGvHD, hvoraf 7% var grad III-IV. 40% udviklede cGvHD, hvoraf 4% var *extensive* (7).

En kinesisk haplo-protokol (8) med myeloablativ konditionering efterfulgt af post-transplantations cyclophosphamid (postCy) og lavdosis MTX har beskrevet en OS på 98,1% og TFS på 90,7% hos 54 patienter efter en median opfølgning på 520 dage. Kumulative forekomst af grad II-III aGvHD på dag 100 var 13,8%, og cGvHD efter 3 år 28,5% (8). Baseret på den tilgængelige litteratur kan følgende patienter og donorer accepteres til hæmatopoietisk stamcelletransplantation:

- A) Patienter i Pesaro klasse I med en HLA-identisk søskendonor bør tilbydes HSCT.
- B) Patienter med en 10/10 HLA-matchet MUD kan tilbydes HSCT, hvis familien ønsker det, hvis der er et højt transfusionsbehov, dårlig overholdelse af kelerende behandling og/eller forventet væsentligt reduceret livskvalitet med igangværende behandling.
- C) Patienter i Pesaro klasse II-IV bør, hvis muligt, bringes ned til klasse I med forbedret chelerende behandling, hvorefter de kan transplanteres med donorer som nævnt under A og B.
- D) Patienter uden en MSD eller MUD bør som hovedregel ikke transplanteres, men kan være kandidater til genterapi. Dog kan børn i Pesaro klasse I med meget dårlig

compliance eller som ikke kan tåle chelerende behandling, overvejes for transplantation med en haplo-identisk donor, såfremt genterapi ikke er en mulighed.

Transplantation bør finde sted, før patienten fylder 14 år (5), og ideelt set før skolealderen (6), da både OS, TFS er bedre og risikoen for senfølger

Stamcellekilde

Knoglemarv (BM) er den foretrukne stamcellekilde. Perifere blodstamceller (PBSC) kan anvendes, hvis donoren ikke er tilgængelig for BM, og der ikke er andre HLA-matchedede donorer tilgængelige. PBSC har været forbundet med en signifikant højere risiko for aGvHD og cGvHD sammenlignet med BM (9), dog har der ved tilførsel af thymoglobulin til konditioneringsregimet til PBSC (men ikke BM), ikke kunnet påvises en signifikant forskel i forekomst af aGvHD og cGvHD, hvorom rejktionsraten var signifikant lavere ved PBSC, mens OS og TFS var sammenlignelig (10).

Navlesnorsblod (CB) fra HLA-identiske søskende er forbundet med en lav risiko for aGvHD, cGvHD og transplantationsrelateret dødelighed, hvis CB-graftet har en tilstrækkelig høj celleantal ($>3,5 \times 10^7$ TNC/kg) (2). Locatelli et al. (11) beskrev OS, TSF, aGvHD- og cGvHD-rater på henholdsvis 96%, 81%, 10% og 5% for CB-modtagere (n=70), sammenlignet med 95%, 88%, 20% og 12% for modtagere af BM-graft (n=389). Ved at kombinere knoglemarv og CB fra den samme MSD er der beskrevet en hurtigere hæmatologisk regenerering med lav forekomst af GvHD (12).

HSCT med CB fra ubeslægtede donorer har været forbundet med en høj risiko for rejktion og forsinket hæmatologisk regenerering (2). Hvis CB fra en ubeslægtet donor overvejes, er anbefalingen, baseret på de små kohorter der er publiceret, at prioritere grafts med et højt celleantal ($4-5 \times 10^7$ TNC/kg) (13, 14).

Konditionering

Vi anbefaler et konditioneringsregime baseret på treosulfan, fludarabin og thiotepa.

Anbefalingen er baseret på resultater fra flere enkelt-center-studier (15, 16) og en stor

retrospektiv undersøgelse, der omfattede 772 TDT patienter fra EBMT-databasen (17) , som fandt sammenlignelig OS og ERS mellem treo- og bu-baseret konditionering.

ATG/Thymoglobulin bør tilføjes til konditioneringsregimet både ved matchede beslægtede og ubeslægtede donorer (18, 19) for at reducere risikoen for rejektion.

Referencer

1. Kattamis A, Kwiatkowski JL, Aydinok Y. Thalassaemia. *Lancet*. 2022;399(10343):2310-24.
2. Algeri M, Lodi M, Locatelli F. Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Thalassemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2023;37(2):413-32.
3. Lucarelli G, Galimberti M, Polchi P, Angelucci E, Baronciani D, Giardini C, et al. Bone marrow transplantation in patients with thalassemia. *N Engl J Med*. 1990;322(7):417-21.
4. Gaziev J, Isgrò A, Sodani P, Marziali M, Paciaroni K, Gallucci C, et al. Optimal Outcomes in Young Class 3 Patients With Thalassemia Undergoing HLA-Identical Sibling Bone Marrow Transplantation. *Transplantation*. 2016;100(4):925-32.
5. Baronciani D, Angelucci E, Potschger U, Gaziev J, Yesilipek A, Zecca M, 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(4):536-41.
6. Li C, Mathews V, Kim S, George B, Hebert K, Jiang H, et al. Related and unrelated donor transplantation for β -thalassemia major: results of an international survey. *Blood Adv*. 2019;3(17):2562-70.
7. Anurathapan U, Hongeng S, Pakakasama S, Songdej D, Sirachainan N, Pongphitcha P, et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Severe Thalassemia Patients from Haploidentical Donors Using a Novel Conditioning Regimen. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020;26(6):1106-12.
8. Hu J, Gong S, Chen K, Yang R, Wang L, Yang K, et al. Haploidentical transplant for paediatric patients with severe thalassaemia using post-transplant cyclophosphamide and methotrexate: A prospectively registered multicentre trial from the Bone Marrow Failure Working Group of Hunan Province, China. *Br J Haematol*. 2023;200(3):329-37.
9. Ghavamzadeh A, Irvani M, Ashouri A, Mousavi SA, Mahdavi N, Shamshiri A, et al. Peripheral blood versus bone marrow as a source of hematopoietic stem cells for allogeneic transplantation in children with class I and II beta thalassemia major. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008;14(3):301-8.
10. Ghavamzadeh A, Kasaeian A, Rostami T, Kiumarsi A. Comparable Outcomes of Allogeneic Peripheral Blood versus Bone Marrow Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Major Thalassemia: A Multivariate Long-Term Cohort Analysis. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25(2):307-12.
11. Locatelli F, Kabbara N, Ruggeri A, Ghavamzadeh A, Roberts I, Li CK, et al. Outcome of patients with hemoglobinopathies given either cord blood or bone marrow transplantation from an HLA-identical sibling. *Blood*. 2013;122(6):1072-8.
12. Tucunduva L, Volt F, Cunha R, Locatelli F, Zecca M, Yesilipek A, et al. Combined cord blood and bone marrow transplantation from the same human leucocyte antigen-identical sibling donor for children with malignant and non-malignant diseases. *Br J Haematol*. 2015;169(1):103-10.
13. Eapen M, Wang T, Veys PA, Boelens JJ, St Martin A, Spellman S, et al. Allele-level HLA matching for umbilical cord blood transplantation for non-malignant diseases in children: a retrospective analysis. *Lancet Haematol*. 2017;4(7):e325-e33.
14. Jaing TH, Hung IJ, Yang CP, Chen SH, Chung HT, Tsay PK, et al. Unrelated cord blood transplantation for thalassaemia: a single-institution experience of 35 patients. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47(1):33-9.
15. Bernardo ME, Piras E, Vacca A, Giorgiani G, Zecca M, Bertaina 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(2):473-6.

16. Choudhary D, Sharma SK, Gupta N, Kharya G, Pavecha P, Handoo A, et al. Treosulfan-thiotepa-fludarabine-based conditioning regimen for allogeneic transplantation in patients with thalassemia major: a single-center experience from north India. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013;19(3):492-5.
17. Lüftinger R, Zubarovskaya N, Galimard JE, Cseh A, Salzer E, Locatelli F, et al. Busulfan-fludarabine- or treosulfan-fludarabine-based myeloablative conditioning for children with thalassemia major. *Ann Hematol.* 2022;101(3):655-65.
18. Bernaudin F, Socie G, Kuentz M, Chevret S, Duval M, Bertrand Y, et al. Long-term results of related myeloablative stem-cell transplantation to cure sickle cell disease. *Blood.* 2007;110(7):2749-56.
19. Goussetis E, Peristeri I, Kitra V, Vessalas G, Paisiou A, Theodosaki M, et al. HLA-matched sibling stem cell transplantation in children with β -thalassemia with anti-thymocyte globulin as part of the preparative regimen: the Greek experience. *Bone Marrow Transplant.* 2012;47(8):1061-6.

Seglcelleanæmi hos børn

Revideret maj 2025 (HU)

Baggrund

Seglcelleanæmi (SCD) er en af de mest almindelige livstruende, ikke-smitsomme sygdomme i verden. De seglformede røde blodlegemer som skyldes mutationer i beta-globulin-genet, kan forårsage alvorlige vaso-okklusive kriser og progressiv organskade på grund af systemisk vaskulopati (1).

Allogen hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT) er en veletableret kurativ behandling for seglcelleanæmi, som dog historisk har været udfordret af høj rejektionsrate og graft-versus-host sygdom (GvHD). Med godkendelse af genterapi er en alternative kurativ tilgang blevet tilgængelig for gruppen af patienter som har en transplantationsindikation, hvor der ikke foreligger en tilgængelig donor (2).

Diagnose af SCD

SCD skyldes arv af abnorme beta-globin alleler, der bærer segl-mutationen på HBB-genet. Den mest almindelige alvorlige form er homozygot HbSS, hvor man arver β^s fra begge forældre. Andre former for SCD inkluderer sammensatte heterozygote former, hvoraf HbS med β thalassæmi (HbS/ β^0 -thalassæmi) betragtes som den mest alvorlige, mens HbSC, HbS/ β^+ -thalassæmi og HbS med andre beta-globin-varianter oftest præsenterer sig med en mindre alvorlig fænotype (1). Arv af både HbA og HbS kaldes seglcelle-*træk* (*trait*), ikke seglcelleanæmi.

Indikationer for transplantation og valg af donor

En fersk opgørelse fra European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)'s Haemoglobinopathy Working Party der inkluderer 1,331 børn og 484 voksne med SCD transplanteret mellem 2010 og 2021, rapporterede en overall survival (OS) på 95,7%, event-free survival (EFS) på 92,9%, og lav forekomst af aGvHD grad III/IV (3,9%) og cGvHD 4,1% (3). 81.1% var transplanteret med en matched søskendedonor (MSD), 11.9% med en haplo-donor og 6.9% med en matched ubeslægtede donor (MUD)(3). Forekomsten af

både aGvHD og cGvHD var signifikant lavere hos patienter, der var transplanteret efter 2015. Lavere patient-alder var forbundet med bedre OS, men påvirkede ikke forekomsten af GvHD (3). Disse resultater overgår tidligere studier fra EBMT og IBMTR (4, 5), hvor den rapporterede forekomst af aGvHD (grad II-IV) og cGvHD i MSD-transplantationer har været omkring 14-15%, og lavere alder (<13 år) har været forbundet med bedre OS og GvHD-fri overlevelse (5, 6). En nylig meta-analyse over 33 studier og 2853 patienter der gennemgik allo-HSCT mellem 1986 og 2017 (7), viste på tværs af alle aldre og donortyper en OS på 97%, sygdomsfri overlevelse på 91%, aGvHD-rate på 18%, cGvHD-rate på 17%, og graft failure rate på 4% (7).

HSCT med MUD har været forbundet med lavere OS og EFS sammenlignet med MSD-transplantationer: En gennemgang fra 2019 af patienter, der gennemgik HSCT med MUD mellem 2008-2017, rapporterede en 3-års OS på 81%, EFS på 69%, graft-failure hos 17%, og aGvHD (grad II-IV) og cGvHD hos 24 og 33% (5). HSCT med haplo-identiske donorer har været udfordret af høj forekomst af graft-failure (5), men optimering af konditioneringsregimer har medført markant fremgang, hvor de nyeste studier rapporterer OS på 88-93% (8, 9), rater af aGvHD (grad III-IV) og cGvHD på henholdsvis 0-4% og 9-11%, og graft failure på 7% (9). Haplo med PTCy har været forbundet med en lidt mere favorabel OS sammenlignet med in vitro T-celle-depletion, men på baggrund af små patientkohorter, forskelle i konditionering og mangel på direkte sammenligning, kan der ikke drages nogen konklusion (9).

Følgende komplikationer medfører klassisk en transplantationsindikation såfremt en MSD er tilgængelig:

- Klinisk signifikante neurologiske hændelser (slagtilfælde e.l.)
- *Silent stroke* med neurokognitivt handicap
- Patologisk angio-MRI med TOF-sekvens
- TCD-hastighed >200 cm/s ved to lejligheder, mere end en måned fra hinanden
- 3 vaso-okklusive kriser (VOC) i det sidste år eller >20 VOC i patientens levetid på trods af optimal hydroxyurea-behandling
- ≥ 2 tilfælde af *acute chest syndrome* (ACS) episoder eller 1 tilfælde inden for de sidste 24 måneder

- Kronisk transfusionsafhængighed eller >8 transfusioner eller ≥ 1 udvekslings-transfusion
- Transfusions-refraktær alloimmunisering
- 5 SCD-relaterede hospitalsindlæggelser i patientens levetid
- Pulmonal hypertension
- Osteonekrose på >2 steder
- Tegn på SCD-nefropati
- Recidiverende priapisme (>2 episoder)
- Splenisk sequestration

HSCT på patienter med alvorlig genotype og tilgængelig MSD uden ovenstående komplikationer, kan overvejes såfremt der er et familie/patient-ønske, i så fald helst før 12 års alder og optimalt før skolealder.

HSCT med MUD eller haplo-identisk donor kan overvejes såfremt en MSD ikke er tilgængelige, dog kun i tilfælde hvor der er opstået alvorlige SCD-relaterede komplikationer jf. ovenstående. I disse tilfælde, bør dog muligheden for genterapi overvejes i stedet for en transplantation.

Avanceret organsygdom, der øger toxicitets- og mortalitetsrisiko ved HSCT, udgør en medicinsk kontraindikation.

Stamcellekilde: For MSD og MUD-transplantationer er knoglemarv (BM) den foretrukne kilde til stamceller på grund af en lavere risiko for GvHD (10). Perifere stamceller (PBSC) kan anvendes, hvis donoren ikke er tilgængelig for BM, og der ikke er andre HLA-matchedede donorer tilgængelige.

Konditionering: Vi anbefaler et konditioneringsregime baseret på treosulfan, fludarabin og thiotepa. Anbefalingen er baseret på resultater fra et lille et-center-studie, der viste sammenlignelig OS og DFS hos 15 patienter, der blev transplanteret med treo-baseret konditionering, sammenlignet med historiske kontrolgrupper, der modtog et busulfan-baseret konditioneringsregime (10). Dette resultat stemmer overens med en stor retrospektiv

undersøgelse, der sammenlignede konditioneringsregimer i 772 thalassæmi-patienter fra EBMT-databasen (11).

ATG/Thymoglobulin bør tilføjes til konditioneringsregimet både ved matchede beslægtede og ubeslægtede donorer (12, 13) for at reducere risikoen for rejektion.

Fertilitets-bevarende behandling skal altid overvejes i god tid forud for planlagt HSCT for SCD.

Referencer

1. Ware RE, de Montalembert M, Tshilolo L, Abboud MR. Sickle cell disease. *Lancet*. 2017;390(10091):311-23.
2. de la Fuente J, Gluckman E, Makani J, Telfer P, Faulkner L, Corbacioglu S. The role of haematopoietic stem cell transplantation for sickle cell disease in the era of targeted disease-modifying therapies and gene editing. *Lancet Haematol*. 2020;7(12):e902-e11.
3. de la Fuente J, Galimard J-E, Dalissier A, Al Zahrani M, Alahmari A, Almohareb F, et al. Allogeneic Transplantation for Sickle Cell Disease Offers High Rates of Cure with Low Incidence of Severe Chronic GVHD in Both Children and Adults: Real World Data from 2010-2021. An Analysis of the European Society for Blood and Bone Marrow Transplantation Hemoglobinopathy Working Party. *Blood*. 2024;144(Supplement 1):176-.
4. Gluckman E, Cappelli B, Bernaudin F, Labopin M, Volt F, Carreras J, et al. Sickle cell disease: an international survey of results of HLA-identical sibling hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2017;129(11):1548-56.
5. Eapen M, Brazauskas R, Walters MC, Bernaudin F, Bo-Subait K, Fitzhugh CD, et al. Effect of donor type and conditioning regimen intensity on allogeneic transplantation outcomes in patients with sickle cell disease: a retrospective multicentre, cohort study. *Lancet Haematol*. 2019;6(11):e585-e96.
6. Brazauskas R, Scigliuolo GM, Wang HL, Cappelli B, Ruggeri A, Fitzhugh CD, et al. Risk score to predict event-free survival after hematopoietic cell transplant for sickle cell disease. *Blood*. 2020;136(5):623-6.
7. Iqbal M, Reljic T, Corbacioglu S, de la Fuente J, Gluckman E, Kumar A, et al. Systematic Review/Meta-Analysis on Efficacy of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Sickle Cell Disease: An International Effort on Behalf of the Pediatric Diseases Working Party of European Society for Blood and Marrow Transplantation and the Sickle Cell Transplantation International Consortium. *Transplant Cell Ther*. 2021;27(2):167.e1-e12.
8. Foell J, Kleinschmidt K, Jakob M, Troeger A, Corbacioglu S. Alternative donor: $\alpha\beta$ /CD19 T-cell-depleted haploidentical hematopoietic stem cell transplantation for sickle cell disease. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2020;13(2):98-105.
9. Aydin M, Dovern E, Leeflang MMG, de la Fuente J, Kassim AA, Biemond BJ, et al. Haploidentical Allogeneic Stem Cell Transplantation in Sickle Cell Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Transplant Cell Ther*. 2021;27(12):1004.e1-e8.
10. Strocchio L, Zecca M, Comoli P, Mina T, Giorgiani G, Giraldi E, et al. Treosulfan-based conditioning regimen for allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in children with sickle cell disease. *Br J Haematol*. 2015;169(5):726-36.
11. Lüftinger R, Zubarovskaya N, Galimard JE, Cseh A, Salzer E, Locatelli F, et al. Busulfan-fludarabine- or treosulfan-fludarabine-based myeloablative conditioning for children with thalassemia major. *Ann Hematol*. 2022;101(3):655-65.
12. Bernaudin F, Socie G, Kuentz M, Chevret S, Duval M, Bertrand Y, et al. Long-term results of related myeloablative stem-cell transplantation to cure sickle cell disease. *Blood*. 2007;110(7):2749-56.
13. Goussetis E, Peristeri I, Kitra V, Vessalas G, Paisiou A, Theodosaki M, et al. HLA-matched sibling stem cell transplantation in children with β -thalassemia with anti-thymocyte globulin as part of the preparative regimen: the Greek experience. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47(8):1061-6.

Inborn errors of immunity (IEI) / Primær Immundefekt (PID)

Revideret maj 2025 (TM)

Baggrund

Der findes mere end 400 forskellige monogenetiske "inborn errors of immunity"(IEI). Sygdommene er forskellige og hver enkelt sygdom er relativ sjælden og præsenterer sig med variable symptomer i form af infektions tendens, hyperinflammation, autoimmunitet og malignitet.

Neonatal screening er indført i Danmark februar 2020 til identifikation af nyfødte med svær kombineret immundefekt (SCID) med henblik på akut behandling inkl. allogen hæmatopoietisk celle transplantation (HSCT) eller genterapi af disse børn.

Flere IEI kan behandles med HSCT, og der er set en generel forbedring af behandlingsresultater ved HSCT over årene. Timing af HSCT i forhold til patientens tilstand og (ung) alder på transplantations tidspunktet er blandt de vigtigste prognostiske faktorer (1-2).

Pga. patientgruppens heterogenitet er der få samlede prospektive studier. Således er guidelines primært baseret på observationelle data. Det anbefales at støtte sig til internationale protokoller og guidelines (1).

Beslutningen om HSCT samt valg af HSCT-type er multi-faktoriel og baseres på prognose for overlevelse, kliniske præsentation, infektioner, immunfænotype, genotype, autoimmunitet, hyperinflammation, organpåvirkning, familie historie/erfaring, livskvalitet og fertilitetsønsker. Hvis der vælges en konservativ tilgang uden HSCT, anbefales løbende re-evaluere af dette behandlingsvalg (1-2).

Behandlingsalternativ til HSCT i form af genterapi skal medtages i overvejelserne.

"Bridging" til HSCT

Optimering af patients tilstand før HSCT skal prioriteres højt inkl behandling af infektioner og hyperinflammation/autoimmunitet.

Donorvalg

Ved anvendelse af familiedonor bør donor undersøges for den patogene variant. Tilfælde af bærertilstand hos donor kan accepteres i nogle tilfælde.

Rask MRD foretrækkes frem for MUD. En 10/10 allel MUD er dog en optimal donor. Flere centre foretrækker en haplo-donor frem for en 9/10 allel MUD. Ved valg af en 9/10 allel MUD vælges de fleste steder T celle depleting af graften. Resultater ved brug af navlesnor er tilfredsstillende, og der anbefales $\geq 7/8$ match (HLA-A, -B, -C, and -DRB1), for detaljer se guidelines (1).

Stamcelle dosis

Ved marv graft fra MRD eller MUD anbefales 4×10^8 TNC/kg. Ved T cell replete PBSC-graft fra matchet donor anbefales $5-8 \times 10^6$ CD34+ celler/kg. Ved højere CD34+ celle dosis bør T celler være $< 3-5 \times 10^8$ CD3+ celler/kg for at mindske GvHD risikoen. For MMUD/MMFD donor henvises til guidelines (1) og lokal haplo-protokol.

Konditionering

Der henvises til EBMT/ESID guidelines (1). Erfaringerne i Danmark ved HSCT af IEI er størst med Treosulfan + Fludarabin +/- Thiotepa.

Table 1
Conditioning regimens.

Protocol	Conditioning regimen
A	Busulfan i.v. (AUC = 85-95 mg ^h /L) Fludarabine (160 mg/m ²)
B	Treosulfan (30-42 g/m ²) Fludarabine (150-160 mg/m ²) Thiotepa (8-10 mg/kg)
C	Busulfan i.v. (AUC = 60-70 mg ^h /L) Fludarabine (160-180 mg/m ²)
D	Treosulfan (30-42 g/m ²) Fludarabine (150-160 mg/m ²)
E	Fludarabine (150-160 mg/m ²) Melphalan (140 mg/m ²)
F	Fludarabine (150 mg/m ²) Cyclophosphamide (20-40 mg/kg)

Protocol A and B: These are recommended for patients without severe preexisting organ damage and non-SCID diseases where a complete donor chimerism is desired for optimal disease correction.

Protocols C and D: These are recommended for patients with preexisting organ damage and/or diseases where engraftment has been shown to reliably occur with reduced intensity conditioning. Mixed donor chimerism is more likely to occur compared to protocols A and B.

Protocol E: This may be best suited for patients with preexisting organ damage and/or diseases where full myeloid engraftment is not absolutely required. Higher degrees of chimerism can be achieved when using PBSC. DLI may be required in case of mixed chimerism.

Protocol F: To avoid organ toxicity this regimen is only recommended for patients with DNA repair/radio-sensitivity disorders (except Artemis deficiency) in which alkylating agents are used in low dose.

Sygdomsspecifikke rekommandationer

For HSCT af specifikke IEI-undergrupper samt fokus på "adolescent and young adult (AYA)", se EBMT/ESID guidelines (1).

Referencer

Lankester, A C; Albert, M H; Booth, C; Gennery, A R; Güngör, T; Höning, M; Morris, E C; Moshous, D; Neven, B; Schulz, A; Slatter, M; Veys, P, EBMT/ESID inborn errors working party guidelines for hematopoietic stem cell transplantation for inborn errors of immunity. Bone marrow transplantation 2021, Vol.56(9), p.2052-2062

Hematopoietic stem cell transplantation for adolescents and adults with inborn errors of immunity: an EBMT IEWP study
Michael H. Albert 1, Tiarlan Sirait 2, Dirk-Jan Eikema 2, Katerina Bakunina 2, Claudia Wehr 3 4, Felipe Suarez 5, Maria Laura Fox 6, Nizar Mahlaoui 7, Andrew R. Gennery 8 9, Arjan C. Lankester 10, Rita Beier 11, Maria Ester Bernardo 12, Venetia Bigley 9 13, Caroline A. Lindemans 14 15, Siobhan O. Burns 16 17, Ben Carpenter 18, Jaroslaw Dybko 19, Tayfun Güngör 20, Fabian Hauck 1, Su Han Lum 8...Donald C. Vinh.

Hematopoietic stem cell transplantation for adolescents and adults with inborn errors of immunity: an EBMT IEWP study
Blood Volume 140, Issue 14, 6 October 2022, Pages 1635-1649