

Rekommandationer for stamcellemobilisering/høst og højdosis kemoterapi med autolog stamcelletransplantation hos voksne

Udarbejdet af udvalg under Dansk Hæmatologisk Selskab 2020

Opdateret januar 2023

Tilblivelsen af disse rekommandationer er sket i et tæt samarbejde mellem Dansk Hæmatologisk Selskab (DHS) og Dansk Selskab for Klinisk Immunologi (DSKI). Udvalget er sammensat af repræsentanter fra de 6 hæmatologiske centerafdelinger og de dertil tilknyttede kliniske immunologiske afdelinger, som i fællesskab varetager stamcellemobilisering/høst og HDT med auto-HSCT.

Opdatering af Rekommandationer 2023:

Overlæge Jette Sønderskov Gørløv, Hæmatologisk afd., Rigshospitalet
Afdelingslæge Eva Kannik Haastrup, Klinisk Immunologisk afd., Rigshospitalet
Overlæge Pär Lars Josefsson, Hæmatologisk afd., Rigshospitalet
Overlæge Pernille Andersen, Klinisk Immunologisk afd., Rigshospitalet
Overlæge Susanne Gjørup Sækmose, Klinisk Immunologisk afd. Sjællands Universitetshospital
Køge
Overlæge Thomas Stauffer Larsen, Hæmatologisk afd. Odense Universitetshospital
Cand. Scient. Christian Nielsen, Klinisk Immunologisk afd. Odense Universitetshospital
Overlæge Caroline Juhl-Christensen, Hæmatologisk afd., Aarhus Universitetshospital
Afdelingslæge Sif Gudbrandsdottir, Hæmatologisk afdeling, Sjællands Universitetshospital Roskilde
Afdelingslæge Randi Berg, Klinisk Immunologisk afdeling, Århus Universitetshospital
Overlæge Asta Svirskaitė, Hæmatologisk afdeling, Aalborg Universitetshospital
Overlæge Anne Mylin, Hæmatologisk afdeling, Rigshospitalet
Overlæge Charlotte Toftmann Hansen, Hæmatologisk afdeling, Odense Universitetshospital
Overlæge Thure Haunstrup Klinisk Immunologisk afdeling, Aalborg Universitetshospital
Overlæge Gitte Thomsen, Hæmatologisk afdeling, Aalborg

Rekommandationer 2020:

Overlæge Jette Sønderskov Gørløv, Hæmatologisk afd., Rigshospitalet
Overlæge Anne Fischer-Nielsen, Klinisk Immunologisk afd., Rigshospitalet
Afdelingslæge Eva Kannik Haastrup, Klinisk Immunologisk afd., Rigshospitalet
Overlæge Pär Lars Josefsson, Hæmatologisk afd., Herlev Hospital
Overlæge Pernille Andersen, Klinisk Immunologisk afd., Herlev Hospital
Overlæge Per Boye Hansen, Hæmatologisk afd., Roskilde Sygehus
Afdelingslæge Troels Hammer, Hæmatologisk afd., Roskilde Sygehus
Overlæge Susanne Gjørup Sækmose, Klinisk Immunologisk afd. Næstved Sygehus
Overlæge Thomas Stauffer Larsen, Hæmatologisk afd. Odense Universitetshospital
Cand. Scient. Christian Nielsen, Klinisk Immunologisk afd. Odense Universitetshospital
Overlæge Michael Thorsgaard, Hæmatologisk afd., Aarhus Universitetshospital
Overlæge Caroline Juhl-Christensen, Hæmatologisk afd., Aarhus Universitetshospital
Overlæge Betina Samuelsen Sørensen, Klinisk Immunologisk afd., Aarhus Universitetshospital
Overlæge Ilse Christiansen, Hæmatologisk afd. Aalborg Universitetshospital
Overlæge John Bæch, Klinisk Immunologisk afd., Aalborg Universitetshospital

Indholdsfortegnelse

	Side
1. Baggrund	5
1.1 Definitioner	5
1.2 Indikationer	5
2. Stamcellemobiliserende lægemidler	6
2.1 G-CSF	6
2.2 Plerixafor	6
3. Mobiliseringsstrategier generelt	7
3.1 Steady state mobilisering	7
3.2 Kemo-G-CSF mobilisering	7
3.3 Anvendelse af Plerixafor	9
4. Mobiliseringsstrategier sygdomsspecifikke	13
4.1 Myelomatose	14
4.2 Diffust storcellet B-celle lymfom	14
4.3 Mb. Hodgkin	14
4.4 Mantlecellelymfom	14
4.5 T-celle lymfom	14
4.6 Follikulært lymfom	14
4.7 Transformeret follikulært/lavmalignt lymfom	15
4.8 CNS lymfom	15
4.9 Burkitt lymfom	15
4.10 N/K T-cellelymfom, nasal type	15
4.11 Autoimmune sygdomme	15
5. Stamcellehøst	17
5.1 Henvisning og ønsket antal CD34+	17
5.2 Patientforberedelse	18
5.3 Aferese katetre	19
5.4 CD34+ måling og timing af afereseopstart	20
5.5 Principper for aferese	21
5.6 Høsteffektivitet	22
6. Procedering af stamcelleprodukter efter aferese	23
6.1 Opbevaring og transport af stamcelleprodukter før nedfrysning	23
6.2 Volumenreduktion	24
6.3 Kryopreservering	25
7. Procedering af stamcelleprodukt ved re-infusion	27
7.1 Optøning	27
7.2 Re-infusion	27
8. Kvalitetskontrol af stamcelleprodukt	30
8.1 Kvalitetskontrol af stamcellehøst- og produkt	30
9. Lovgivning og Vævscentertilladelse	31
10. Vurdering af patient egnethed og comorbiditet forud for HDT	32
10.1 Alder	32
10.2 Nyrefunktion	32
10.3 Lungefunktion	33

10.4 Hjerterpumpefunktion	33
10.5 Comorbiditetsscore	33
11. HDT forløbet	35
11.1 Konditioneringsregimer	35
11.2 Patientlogistik	36
11.3 Infektionsprofylakse	38
11.4 Supportive Care	41
11.5 Transfusionsstrategi	49
11.6 Engraftment syndrome	51
12. Kontrolforløb efter HDT	54
12.1 Organscreening	54
12.2 Revaccinationsprogram	55
12.3 Screening for sekundær malignitet	57
12. Appendiks	59

1. Baggrund

1.1 Definitioner

Ved autolog hæmatopoietisk stamcelletransplantation (auto-HSCT) forstås en proces, hvorved hæmatopoietiske stamceller, som er mobiliseret og udhentet ("høstet") fra en patient og midlertidig cryopreserveret, reinfunderes i samme patient efter højdosis kemoterapi (HDT). Formålet hermed er at genetablere normal knoglemarvsfunktion efter potentiel myeloablativ kemoterapi. Mobiliserede stamceller i perifert blod (PBSC) fortrækkes pga. en mere lempelige høstprocedure (afereese) sammenlignet med høst af knoglemarv (1). Tillige ses hurtigere engraftment og genetablering af knoglemarvsfunktion ved anvendelse af PBSC (2). Hæmatopoietiske stamceller cirkulerer kun i meget begrænset antal, hvorfor mobilisering fra knoglemarv til blodbanen er en nødvendig forudsætning. Til mobilisering anvendes granulocyt-kolonistimulerende faktor (G-CSF), enten alene eller sammen med kemoterapi. Herudover, kan anvendes chemokin-receptor (CXCR4) antagonist plerixafor sammen med G-CSF og evt. kemoterapi. (Se kapitel 2-4). Høstproduktet opnået ved afereese nedfryses (cryopreserveres) indtil brug, hvor det optøs og indgives i centralt venekateter 48-72 timer efter sidste dosis cytostatika (se kapitel 5-9). Højdosis kemoterapi er en særdeles toksisk behandling, hvorfor der stilles krav til alder og comorbiditet i udvælgelsen af egnede patienter. Cytopeniperioden indtil engraftment og genetablering af knoglemarvsfunktion kræver særlig understøttede behandling og pleje (se kapitel 10-11). Efter gennemført HDT med auto-HSCT bør tilrettelægges et opfølgingsprogram med fokus på immunologisk rekonstitution, sentoksicitet og opsporing af sygdomsprogression eller relaps (se kapitel 12)

1.2 Indikationer

Auto-HSCT efter HDT anvendes i behandlingen af myelomatose, amyloidose, non-Hodgkin lymfomer, Hodgkin lymfomer (se kap. 4) og visse autoimmune tilstande. Det ligger uden for rammerne af herværende guidelines at forholde sig til specifikke indikationer for auto-HSCT, idet disse fastsættes af de sygdomsspecifikke grupper under Dansk Hæmatologisk Selskab (DHS). Overordnet set er der tale om en behandling, som tilbydes som konsolidering som led i 1. linje behandling og i relaps-situationer ved maligne lymfoproliferative og plasmacellesygdomme. Der er tale om en toksisk intensiv behandling, som tilbydes op til "biologisk" alder på 65-(75) år. Behandlingen er potentielt forbundet med betydelig morbiditet og mortalitet på 1-6% , afhængigt af indikation. Der er derfor tale om en behandling, som kun varetages af hæmatologiske specialafdelinger med særlig ekspertise inden for området.

2. Stamcellemobiliserende lægemidler

2.1 G-CSF

Interaktionen mellem knoglemarvens stroma og de hæmatopoietiske stamceller er kompleks og kun delvist kendt. Stamcellernes adhæsion til stromaet og dermed "homing" til knoglemarven opretholdes i et komplekst samspil mellem adhæsionsmolekyler på stamcellerne, herunder chemokinreceptoren CXCR4 og stromale receptor-ligander, bl.a. chemokinet Stromal cell-derived factor-1 (SDF-1), også benævnt chemokine (C-X-C motif) ligand 12 (CXCL12). Stimulation af knoglemarven med G-CSF medfører en ekspansion i antallet af stamceller og progenitorceller tillige med en proliferation og maturation i retning af modne granulocytter. Den myeloide ekspansion medfører betydelige forandringer i knoglemarvens mikromiljø. Der ses øget proteaseaktivitet og en reduktion af funktionelt SDF-1/CXCL12, som under normale omstændigheder dannes konstitutivt af stromaet. Herved brydes SDF1-CXCR4 bindingen og den normale interaktionshomeostase, hvorved de hæmatopoietiske stamceller/progenitorceller (under et benævnt CD34+ celler) mobiliseres til perifert blod (3).

G-CSF findes i Danmark som filgrastim, som er humant granulocyt-kolonistimulerende faktor fremstillet ved rekombinant DNA teknik i en E-coli stamme (Neupogen[®] eller biosimilært Zarzio[®] eller Accofil[®]), eller Lenogastrim, som er glykosyleret humant granulocyt-kolonistimulerende faktor fremstillet ved rekombinant DNA teknik i gensplejsede ovarieceller fra hamstere (Granocyte[®]). Tillige findes pegylerede formuleringer af filgrastim i form af pegfilgrastim (Neulasta[®] Pelgraz[®] eller Ziextenzo[®]) og Lipegfilgastrim (Lonquex[®]). Alle disse lægemidler kan anvendes til stamcellemobilisering (4-6). For dosering: Se kapitel 3. For bivirkninger: se www.lmk.dk

2.2 Plerixafor

Plerixafor er en chemokin receptor antagonist, som reversibelt blokerer SDF-1/CXCL12 bindingen til CXCR4. Denne blokering medfører en dosisafhængig mobilisering af HSC til perifert blod, når det anvendes alene, såvel som ved co-administration af G-CSF. Der ses en peak koncentration af HSC i perifert blod efter 9-14 timer når plerixafor administreres subcutant (7). Få studier er gennemført med intravenøs administration, som tillader dosering samme dag som aferese gennemføres, idet peak koncentrationen af HSC ses allerede efter 4 timer (8). Plerixafor synes at kunne mobilisere en højere fraktion af meget primitive tidlige stamceller CD34+/CD38-, som har måske er forbundet med større self-renewal potentiale og deraf tidligere engraftment. Ydermere synes Plerixafor at forstærke mobiliseringen af forskellige lymfocytfraktioner, herunder NK-celler, hvorved en plerixafor mobiliseret autograft potentielt kan give anledning til tidligere lymfocyt recovery og genetablering af sufficient immunrekonstitution. Den kliniske betydning heraf er dog endnu ikke afklaret (9,10).

Plerixafor er i Danmark indregistreret til brug sammen med forudgående G-CSF til stamcellemobilisering til patienter som er "poor-mobilizers" (se kapitel 3). For dosering: Se kapitel 3. For bivirkninger: Se www.lmk.dk

3. Mobiliseringsstrategier generelt

3.1 Steady state mobilisering

Ved steady state mobilisering forstås anvendelse af G-CSF alene over 4-7 dage, hvorefter aferese kan påbegyndes. Denne strategi anvendes typisk ved stamcellemobilisering og høst af raske donorer i forbindelse med allogen stamcelletransplantation, men kan også anvendes i forbindelse med aferese forud for auto-HSCT. Mange transplantationscentre, særligt i USA foretrækker denne strategi i forbindelse med stamcellemobilisering af patienter med myelomatose, mens man i Danmark traditionelt anvender kemo-G-CSF mobilisering. Ved steady state mobilisering er toksiciteten selvsagt lavere sammenlignet med kemo-G-CSF mobilisering, og det er lettere at prædiktere maksimum for CD34+ stigningen i perifert blod. Stamcelleudbyttet per aferese er dog i flere studier vist generelt at være lavere end ved kemo-G-CSF mobilisering (se 3.2) og dermed kræves flere afereser for at opnå tilstrækkeligt antal stamceller. Dette er en særlig udfordring ved myelomatose, hvor der oftest ønskes mobiliseret og høstet til flere (2-3) HDT forløb. Der er rapporteret helt op til 35 % failures, defineret som manglende opnåelse af minimum 2×10^6 CD34+/kg legemsvægt, ved steady state mobilisering. Den optimale dosering af filgrastim er ikke endelig klarlagt, og trods ganske mange studier er tolkningen af data begrænset af et meget heterogent studiedesign, hvad angår studiepopulation: Raske donorer/patienter, børn/voksne, diagnoser (lymfomer, myelomatose, solide tumorer), samt G-CSF type (filgrastim, lenograstim, pegfilgrastim). Dosering af filgrastrim fra 5 mikrogram/kg/dag helt op til 32 mikrogram kg/dag har været prøvet, ligesom administration af G-CSF x 1 versus x 2 dagligt har været testet. Mest udbredte strategi er dog administration af G-GSF 10 mikrogram (1MIE)/kg subcutant x 1 dagligt i minimum 4 dage før aferesestart og frem til afsluttet aferese, typisk 5-7 dage (11-16).

Steady-state mobilisering

- Lavere toksicitet sammenlignet med kemo-G-CSF mobilisering.
- Lavere stamcelleudbytte sammenlignet med kemo-G-CSF mobilisering.
- G-CSF 10 mikrogram (1 MIE)/kg s.c. x 1 dagligt fra dag -4 til afsluttet aferese

3.2 Kemo-G-CSF mobilisering

Ved kemo G-CSF mobilisering forstås anvendelse af G-CSF i forlængelse af behandling med kemoterapi (priming). Det er velkendt, at antallet af cirkulerende hæmatopoietiske stamceller stiger i forbindelse med knoglemarvsregeneration efter kemoterapi. Denne egenskab blev udnyttet i de tidligste stamcellemobiliseringsprotokoller, inden G-CSF var tilgængelig. Induktionen af relativ knoglemarvsaplasti inducerer i sig selv regeneration af hæmatopoiesen, og kan desuden pga. uspecifik toksisk effekt på knoglemarvsstromaet påvirke stromaets funktionelle kapacitet til at fastholde stamcellerne i knoglemarven. Ved at kombinere kemoterapien med G-CSF med dets påvirkning af SDF1-CXCR4 interaktionen, som beskrevet under punkt 2.1, opnås en synergistisk effekt. I flere studier er kemo-G-CSF vist at øge CD34+ udbyttet pr. aferese og dermed reducere antallet af afereser. Ud over øget udbytte pr. aferese, udnyttes kemo versus tumoraktiviteten til yderligere tumorreduktion og induktion af minimal restsygdom, foruden en reduktion i antallet af

cirkulerende tumorceller i afereseproduktet. Der er dog fortsat kontroversielt, hvorvidt lavere tumorcellekontamination reelt er forbundet med bedre relapsfri overlevelse. Kemo-G-CSF mobiliseringen har også potentielle ulemper, idet timingen af afereseopstart er mere vanskelig og meget patientafhængig, hvorfor der kræves daglig måling af leukocyttal og CD34+ tal i regenerationsfasen. Komplikationsfrekvensen, hvad angår behov for transfusion, indlæggelse og antibiotikakrævende infektioner, er højere sammenlignet med steady state mobilisering. I tilfælde af regulær bakteriæmi eller neutropen febrilia vil det oftes være vanskeligere at opnå tilfredsstillende afereseudbytte (17). Det mest anvendte kemo-G-CSF mobiliseringsregime er iv. cyklofosamid efterfulgt af filgrastim stimulering. Doseringen af cyklofosamid har være varierende, fra 1 g/m² helt op til 7 g/m². I Danmark anvendes typisk en intermediær dosering svt. 2 g/m² (se kapitel 4). Cyklofosamid priming kan anvendes på tværs af sygdomskategorier, men finder rutinemæssig anvendelse ved stamcellemobilisering på myelomatosepatienter. For at begrænse kemoterapieksponeringen anvendes oftest sygdomsspecifik kemoterapi-priming ved mobilisering af patienter med non-Hodgkin- og Hodgkin lymfom. Herved forstås, at stamcellemobiliseringen indlejres i den etablerede standardbehandling (R-)CHOP, (R-)CHOEP, (R-)ICE, (R-)DHAP etc. Uafhængigt af konditioneringsregime påbegyndes G-CSF 10 mikrogram (1 MIE)/kg s.c. x 1 dagligt fra dag -4 til afsluttet aferese (Se kapitel 4). (11-16)

Kemo-G-CSF mobilisering

- Højere toksicitet sammenlignet med steady state mobilisering.
- Højere stamcelleudbytte sammenlignet med steady state mobilisering.
- Oftest anvendes sygdomsspecifik kemoterapi priming
- G-CSF 10 mikrogram (1 MIE)/kg s.c. x 1 dagligt fra dag -4 til afsluttet aferese

3.3 Anvendelse af Plerixafor

Plerixafor er indregistreret til anvendelse sammen med G-CSF til stamcellemobilisering på patienter med lymfomer og myelomatose på baggrund af 2 større fase III prospektive randomiserede dobbeltblindede placebokontrollerede studier (18,19). EMA godkendelsen baserer sig på anvendelse til såkaldte "poor-mobilizers". I disse to studier opnåede markant flere succesfuld mobilisering på gennemsnitlig færre aferesedage. Flere studier har vist, at plerixafor sammen med G-CSF (overvejende Filgrastim) effektivt kan mobilisere stamceller hos 60-90 % af de patienter, som tidligere har gennemgået mindst et mislykket konventionelt mobiliseringsforsøg (20). Der foreligger kun få prospektive data på tillæg af plerixafor til kemo-G-CSF mobilisering, og data er begrænset af meget stor heterogenitet i de anvendte kemoterapiregimer (21-22). Størstedelen af patienter vil kunne mobiliseres uden tillæg af plerixafor, og der er derfor stor interesse i at kunne prædikere de patienter, som er "poor-mobilizers", og som ikke vil kunne mobiliseres på konventionel vis med G-CSF alene eller kemo-G-CSF. En række faktorer som relaterer sig til sygdomsbiologi, sygdomsudbredning og i særdeleshed tidligere antineoplastiskbehandling, herunder strålebehandling, og patient alder prædikerer risiko for utilstrækkelig stamcellemobilisering (12,23).

Prædiktorer for "poor mobilizers":

- Alder > 65 år
- Tidligere strålebehandling mod områder med knoglemarv
- ≥ 2 linjer kemoterapi
- Tidligere behandling med stamcelletoksiske lægemidler
Fx Melfalan, Fludarabin
- Refraktær sygdom
- Extensiv knoglemarvsinvolvering
- Knoglemarvscellularitet < 30 %
- Tidligere mislykket stamcellemobiliseringsforsøg

Flere grupper har forsøgt at opstille algoritmer for præ-emptiv anvendelse af plerixafor baseret på CD34+ og leukocytmålinger i forhold til tid efter G-CSF opstart. Flere af disse algoritmer anbefaler Plerixafor, hvis CD34+ tal $\leq 10 - 20 \times 10^6$ /L trods adækvat leukocytstigning. Ved meget lave CD34+ værdier $0-2 \times 10^6$ /L er det tvivlsomt, om man ved at tillægge plerixafor kan opnå sufficient CD34+ udbytte. Ligeledes synes det vanskeligere at opnå en sufficient mobilisering, hvis CD34+ tallet er faldende under pågående aferese, sammenlignet med situationen, hvor CD34+ tallet er lavt ($< 10 \times 10^6$), men dog stigende. Fælles for alle de foreslåede algoritmer er, at de baserer sig på retrospektive data fra single center studier, hvorfor en prospektiv og optimalt multicenter evaluering er ønskelig (25-28).

Det er således vanskeligt umiddelbart at adaptere disse algoritmer i egen institution, idet flere faktorer såsom valg af kemoterapiregimer til mobilisering, det ønskede mål for mængden af stamceller og logistisk/praktiske begrænsninger i forhold til hvor mange afereser, herunder afereser henover weekenden, som kan gennemføres.

Overordnet kan følgende algoritme være vejledende for præemptiv anvendelse af plerixafor:

		Planlagt aferese dag nr.				
Leukocyttal	CD34+	1	+2	+3	+4	>4
> 5 x 10 ⁹ /l og stigende	< 2 x 10 ⁶ /l	Fortsæt G-CSF	Fortsæt G-CSF	Fortsæt G-CSF	Fortsæt G-CSF	*Afbryd og planlæg ny mobilisering med Plerixafor
> 5 x 10 ⁹ /l og stigende	> 2 x 10 ⁶ /l og < 10-15 x10 ⁶ /l	Fortsæt G-CSF Tillæg evt plerixafor	Fortsæt G-CSF Tillæg/ Fortsæt Plerixafor	Fortsæt G-CSF Tillæg/ Fortsæt Plerixafor	Fortsæt G-CSF Tillæg/ Fortsæt Plerixafor	*Afbryd og planlæg ny mobilisering med Plerixafor

* Hos enkelte patienter med lavt CD34 og leukocyttal efter dag 3, hvor det skønnes at der vil komme en forsinket regeneration og stigning i CD34+ tallet, kan overvejes fortsat G-CSF stimulation også efter dag 3.

Ved præ-emptiv anvendelse af plerixafor må forventninger til høstudbytte afstemmes, således at man tilstræber at opnå minimumsmålet for at kunne gennemføre ét HDT forløb ($\geq 2 \times 10^6$ /kg). I alle tilfælde må foretages en vurdering baseret på den aktuelle patients situation. I situationer hvor aferese er påbegyndt, men udsigten til at opnå et sufficent høstresultat er tvivlsom, kan i udvalgte tilfælde tillægges plerixafor trods kombinationen af lavt og faldende CD34+ og stigende leukocyttal.

Ved behov for remobiliseringsforsøg kan man med fordel og under hensyntagen til remissionsstatus af grundsygdommen lade gå 4-5 uger, inden ny priming iværksættes, ligesom nyt priming-regime med HD AraC bør overvejes (29). I nogle situationer (oftest myelomatose), kan man, såfremt den kliniske situation tillader det, med fordel vente endnu længere og forlænge induktionsbehandlingen med 1-3 serier. Disse anbefalinger er alene baseret på klinisk erfaring.

Standarddosering af plerixafor er 0,24 mg/kg legemsvægt/dag administreret 6-11 timer inden påbegyndelse af aferese og med minimum 4 dages forudgående G-CSF svt. 10 mikrogram pr kg. For patienter med legemsvægt ≤ 83 kg med anvendes fixeret dosis på 20 mg. Der er ikke sikker evidens for at fordoble og/eller dele G-CSF dosis. Dosis af Plerixafor bør ikke overskride 40 mg/dag. G-CSF fortsættes dagligt og gives 1 time før Plerixafor (typisk aftenen før planlagt aferese). Der foreligger data, hvor plerixafor er administreret så tidligt som 15-17 timer før aferesestart, ligesom der er data, som indikerer et meget tidlig CD34+ peak kun 3 timer efter plerixafor indgift. Foreløbig anbefales dog at følge rekommandationen med subkutan administration 6-11 timer før aferese.

I tilfælde af nedsat nyrefunktion med kreatininclearance 20-50 ml/min reduceres dosis til 0,16 mg/kg. Ved kreatininclearance < 20 ml/min og patienter i hæmodialyse findes ingen erfaringer.

Referencer:

1. Vellenga E et al. Autologous peripheral blood stem cell transplantation in patients with relapsed lymphoma results in accelerated haematopoietic reconstitution, improved quality of life and cost reduction compared with bone marrow transplantation: the Hovon 22 study. *Br J Haematol* 2001;114(2):319-26.
2. Vose JM et al. Autologous transplantation for aggressive non-Hodgkin's lymphoma: results of a randomized trial evaluating graft source and minimal residual disease. *J Clin Oncol* 2002 1;20(9):2344-52
3. Petit I et al. G-CSF induces stem cell mobilization by decreasing bone marrow SDF-1 and up-regulating CXCR4. *Nature Immunology* 2002;3(7):687-94.
4. Juan KW et al. Pegylated granulocyte-colony stimulating factor versus non-pegylated granulocyte-colony stimulating factor for peripheral blood stem cell mobilization: A systematic review and meta-analysis *J Clin Apher.* 2017 Dec;32(6):517-542.
5. Lanza F et al. A comparative analysis of biosimilar vs. originator filgrastim in combination with plerixafor for stem cell mobilization in lymphoma and multiple myeloma: a propensity-score weighted multicenter approach. *Am J Hematol.* 2017 Sep;92(9):E557-E559
6. Lisenko K et al. Comparison of biosimilar filgrastim, originator filgrastim, and lenograstim for autologous stem cell mobilization in patients with multiple myeloma. *Transfusion.* 2017 Oct;57(10):2359-2365.
7. Liles WC, Broxmeyer HE, Rodger E, et al. Mobilization of hematopoietic progenitor cells in healthy volunteers by AMD3100, a CXCR4 antagonist. *Blood.* 2003;102:2728-2730.
8. Cashen AF et al. Phase I/II Study of Intravenous Plerixafor Added to a Mobilization Regimen of Granulocyte Colony-Stimulating Factor in Lymphoma Patients Undergoing Autologous Stem Cell Collection. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017 Aug;23(8):1282-1289.
9. Jantunen E. Plerixafor for mobilization of blood stem cells in autologous transplantation: An update. *Expert Opin Biol Ther.* 2014 ;14(6):851-61
10. Worel N et al. Influence of plerixafor on the mobilization of CD34+ cell subpopulations and lymphocyte subtypes. *Transfusion.* 2017 Sep;57(9):2206-2215
11. Kolonin MG, Simmons PJ. Stem cell mobilization, methods and protocols. Springer protocols, Humana Press. ISBN 978-1-61779-943-3 (eBook)
12. Mohty M et al. Autologous haematopoietic stem cell mobilisation in multiple myeloma and lymphoma patients: A position statement from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 2014;49(7):865-72.
13. Giral S et al. Optimizing autologous stem cell mobilization strategies to improve patient outcomes: consensus guidelines and recommendations. *Biol Blood Marrow Transpl* 2014 ;20(3):295-308
14. Gertz AM. Current status of stem cell mobilisation. *British Journal of Haematology* 2010 150(6):647-62.
15. Duong HK et al. Peripheral Blood Progenitor Cell Mobilization for Autologous and

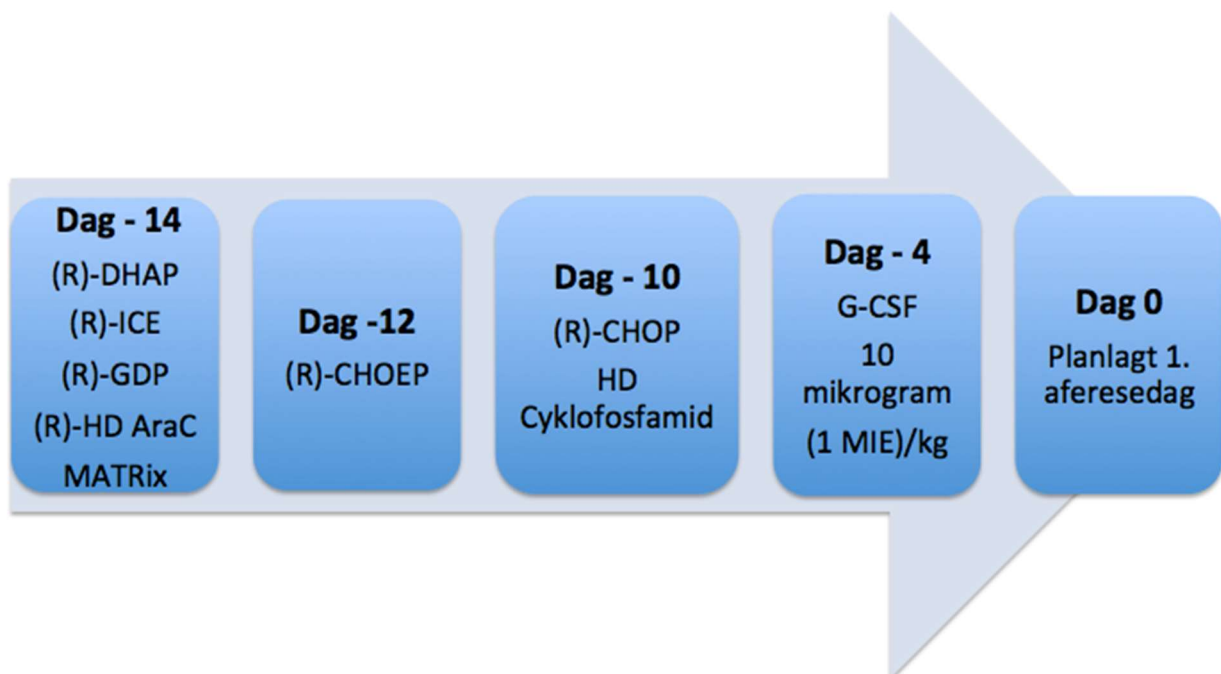
- Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2014;20(9):1262-73.
16. Bensinger W et al. Improving stem cell mobilization strategies: Future directions. *Bone Marrow Transplantation* 2009;43(3):181-95.
 17. Khouri J et al. Neutropenic fever during peripheral blood progenitor cell mobilization is associated with decreased CD34+ cell collection and increased apheresis collection days. *J Clin Apher.* 2017 Nov 14. doi: 10.1002/jca.21605
 18. DiPersio JF et al, Phase III prospective randomized double-blind placebo-controlled trial of plerixafor plus granulocyte colony-stimulating factor compared with placebo plus granulocyte colony-stimulating factor for autologous stem-cell mobilization and transplantation for patients with non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2009 1;27(28):4767-73
 19. DiPersio JF et al. Plerixafor and G-CSF versus placebo and G-CSF to mobilize hematopoietic stem cells for autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma. *Blood.* 2009;113(23):5720-6.
 20. Tanhehco YC et al. The evolving role of Plerixafor in haematopoietic progenitor cell mobilization. *Transfusion* 2013; 53(10):2314-26.
 21. Dugan MJ et al. Safety and preliminary efficacy of plerixafor (Mozobil) in combination with chemotherapy and G-CSF: an open-label, multicenter, exploratory trial in patients with multiple myeloma and non-Hodgkin's lymphoma undergoing stem cell mobilization. *Bone Marrow Transplant.* 2010 Jan;45(1):39-47.
 22. Zhu J et al. Plerixafor and granulocyte-colony-stimulating factor for mobilization of hematopoietic stem cells for autologous transplantation in Chinese patients with non-Hodgkin's lymphoma: a randomized Phase 3 study. *Transfusion.* 2018 Jan;58(1):81-87.
 23. Olivieri J. Predicting failure of hematopoietic stem cell mobilization before it starts: the predicted poor mobilizer (pPM) score. *Bone Marrow Transplant.* 2018 Jan 12. doi: 10.1038/s41409-017-0051-y
 24. Bilgin YM et al. Evaluation of the Dutch guideline for just-in-time addition of plerixafor to stem cell mobilization in patients who fail with granulocyte-colony-stimulating factor. *Transfusion* 2015;55(5):1021-7.
 25. Jantunen E et al Kinetics of blood CD34(+) cells after chemotherapy plus G-CSF in poor mobilizers: implications for pre-emptive plerixafor use. *Ann Hematol.* 2012 Jul;91(7):1073-9.
 26. Partanen A. Preemptive plerixafor injection added to pegfilgrastim after chemotherapy in non-Hodgkin lymphoma patients mobilizing poorly. *Ann Hematol.* 2017 Nov;96(11):1897-1906.
 27. Mohty M et al. Plerixafor in poor mobilizers with non-Hodgkin's lymphoma: a multi-center time-motion analysis. *Bone Marrow Transplant.* 2018 Mar;53(3):246-254
 28. Douglas KW et al. UK consensus statement on the use of plerixafor to facilitate autologous peripheral blood stem cell collection to support high-dose chemoradiotherapy for patients with malignancy. *J Clin Apher.* 2018 Feb;33(1):46-59
 29. Tarella C et al High-dose ara-C with autologous peripheral blood progenitor cell support induces a marked progenitor cell mobilization: an indication for patients at risk for low mobilization. *Bone Marrow Transplant.* 2002 Dec;30(11):725-32

4. Mobiliseringsstrategier sygdomsspecifikke

For uddybende information og specifikke indikationer for HDT med auto-HSCT henvises til de sygdomsspecifikke nationale behandlingsrekommendationer og rekommandationer for stamcelletransplantation under Dansk Hæmatologisk Selskab.

I Danmark anvendes helt overvejende kemo-G-CSF mobilisering med kemoterapi-priming med enkelt- eller flerstofs-kombinationsregimer med aktivitet over for grundsygdommen. Valg af behandlings- og priming regimer kan variere, men nedenfor er for de enkelte sygdomme anført de mest almindeligt anvendte mobiliseringsregimer. Uafhængigt af valg af mobiliseringsregime anbefales opstart af G-CSF stimulation 10 mikrogram/kg legemsvægt fra dag -4. Første planlagte aferesedag defineres som dag 0, som foretrækkes at være mandage. Herved optimeres muligheder for at gennemføre det nødvendige antal afereser inden weekenden. Følgende anbefalinger bygger på data indhentet fra de 6 hæmatologiske centerafdelinger i Danmark. Kun de hyppigst anvendte mobiliseringsregimer er medtaget. Ved alle lymfomtyper tilstræbes som udgangspunkt et samlet afereseresultat på min. 2×10^6 CD34+/kg målt på produktet før nedfrysning. Oftest individualiseres målet afhængigt af mobiliseringskinetikken. Ved myelomatose tilstræbes oftest et samlet afereseresultat som tillader 2-3 HDT forløb. Vedr. minimumskrav for antallet af CD34+ celler, se kapitel 5.1.

Vejledende oversigt:



4.1 Myelomatose

Auto-HSCT anvendes rutinemæssigt i 1. linje-behandlingen af yngre myelomatosepatienter op til 65-(70) år (1). Der vil ofte være indikation for HDT med auto-HSCT som konsolidering ved første progression, forudsat at varigheden af første remission har været tilfredsstillende. Efter induktionsbehandling og ved dokumenteret respons gives stamcellemobiliserende behandling med højdosis-cyklofosamid 2 g/m^2 .

4.2 Diffust storcellet B-celle lymfom

Auto-HSCT anvendes ved relaps/refraktær sygdom. Typisk gives som salvage-behandling R-ICE eller R-DHAP, ligesom R-GDP kan anvendes. Ved kemosensitiv sygdom gennemføres stamcellemobilisering og høst efter 2. eller 3. induktionsbehandling (2). Som hovedregel gennemføres statusundersøgelser (PET-CT og ved knoglemarvsinvolvering knoglemarvsundersøgelse) efter 2. behandlingsserie.

4.3 Mb. Hodgkin

Auto-HSCT anvendes ved relaps/refraktær sygdom. Typisk gives som salvage-behandling ICE, GDP eller DHAP. Ved kemosensitiv sygdom gennemføres stamcellemobilisering og høst efter 2. eller 3. induktionsbehandling (3). Som hovedregels gennemføres statusundersøgelser (PET-CT og ved knoglemarvsinvolvering knoglemarvsundersøgelse) efter 2. behandlingsserie.

4.4 Mantlecellelymfom

Konsoliderende auto-HSCT anvendes som 1. linje-behandling. I henhold til Den Nordiske Mantle celle protokol (R-MaxiCHOP/R-AraC alternerende) laves statusundersøgelser inkl. knoglemarvsundersøgelse efter 4. eller 5. serie kemoterapi, og ved sufficient respons høstes efter 6. behandling som er HD-araC (3 g/m^2 ved alder <60 år og 2 g/m^2 ved alder ≥ 60 år) (4).

4.5 Perifert T-celle lymfom

Konsoliderende auto-HSCT anbefales i forlængelse af 1. linje-behandling til de fleste perifere T-celle lymfomer, dog undtaget ALCL ALK+. Ved godt respons høstes patienten efter 4. eller 5. CHOEP (ved alder < 60 år) eller CHOP (ved alder ≥ 60 år) (5). Relaps-patienter, som ikke tidligere er autologt transplanteret, og som ikke tiltænkes allo-HSCT, kan i reglen høstes under salvage-behandling med ICE eller DHAP eller lignende (se kap. 4.2 DLBCL).

4.6 Follikulært lymfom

Patienter op til 65(-70) år med tidligt relaps (< 3 år) efter 1. linje immunkemoterapi eller ved højrisiko FLIPI og/eller 2. eller senere relaps og kemosensitiv sygdom bør overvejes behandlet med HDT og auto-HSCT (6). Der er ikke konsensus for, hvornår disse patienter skal stamcellehøstes, men stamcellehøst bør under alle omstændigheder gennemføres inden påbegyndelse af stamcelletoksisk behandling (f.eks. fludarabin). Typisk anvendes priming med HD-cyklofosamid 2 g/m² eller R-CHOP.

4.7 Transformeret follikulært lymfom/lavmalignt lymfom

Afhængig af tidligere anvendte regimer kan patienterne f.eks. høstes efter behandling med R-CHOP, R-CHOEP, R-ICE eller R-DHAP. Se ovenfor (7,8)

4.8 CNS lymfom

HDT med auto-HSCT som konsolidering efter induktionsbehandling med MTX-AraC-Thiotepa-Rituximab (MATRix) og konditionering med BCNU-Thiotepa kan anvendes som konsoliderende 1. linje eller relaps behandling til yngre patienter 60-(65) år med PCNSL (9,10). Stamcellemobilisering foretages typisk efter 2. behandling med MATRix.

4.9 Burkitt lymfom

Pga. de særdeles gode resultater ved 1. linje-behandling tilråder den danske Burkitt-lymfom gruppe ikke auto-HSCT som konsolidering i 1. linje. Ved refraktær sygdom/relaps er prognosen særdeles dårlig. Der findes kun få studier, som omhandler den optimale behandling af voksne patienter med enten primær refraktær sygdom eller recidiv af sygdommen. Som salvage-kemoterapi kan forsøges med R-ICE eller R-DHAP, som er effektivt ved andre typer af højmaligne lymfomer (se ovenfor).

4.10 NK/T-celle lymfom, nasal type

En sjælden form for malignt lymfom er ekstranodal NK/T-celle lymfom, som er særdeles resistent for antracyclin holdig kemoterapi. NK/T celledlymfom nasal type optræder mere hyppigt i Asien. Der er publiceret gode behandlingsresultater med salvagebehandling med SMILE-regimet (dexametason, methotrexat, ifosfamid, etoposid og oncospar) og konsolideret HDT med auto-HSCT, hvor konsolideringen består BEAM, alternativt i etoposid, cyclofosamid og TBI (11).

4.11 Autoimmune sygdomme

Nogle autoimmune sygdomme såsom systemisk sclerodermi og Multiple Sclerose kan med fordel behandles med HDT med auto-HSCT uden anden indledende behandling end mobilisering med HD-cyklofosamid. Konditioneringen består af HD-cyklofosamid og ATG samt Solu-Medrol i høje doser. Patientudvælgelsen er altafgørende hos denne patientgruppe. Hvis patienterne er for præget af deres grundsygdom, er der øget risiko for permanente senfølger (12).

Referencer:

1. Gay F 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(16):1617-29.
2. Gisselbrecht C et al. Rituximab maintenance therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with relapsed CD20(+) diffuse large B-cell lymphoma: final analysis of the collaborative trial in relapsed aggressive lymphoma. *J Clin Oncol* 2012;30:4462-9.
3. Rancea M et al. High-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation for patients with relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013
4. Geisler CH et al. Long-term progression-free survival of mantle cell lymphoma after intensive front-line immunochemotherapy with in vivo-purged stem cell rescue: a non-randomized phase 2 multicenter study by the Nordic Lymphoma Group. *Blood* 2008 ;112(7):2687-93.
5. d'Amore F et al. Up-front autologous stem-cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma: NLG-T-01. *J Clin Oncol.* 2012;30(25):3093-9.
6. Dreyling M et al. ESMO Guidelines Working Group. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2014; 25:76-82.
7. Villa D et al. Favorable outcomes from allogeneic and autologous stem cell transplantation for patients with transformed non-follicular indolent lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014; 20:1813-8.
8. Casulo C et al. Transformed follicular non-Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2015; 125: 40-7.
9. Ferreri AJ, editor Addition of Thiotepa and Rituximab to antimetabolites significantly improves outcome in primary CNS Lymphoma: First randomization of the IELSG32 Trial. International Conference on Malignant Lymphomas; 2015; Lugano, Switzerland
10. Soussain C et al. Intensive chemotherapy followed by hematopoietic stem-cell rescue for refractory and recurrent primary CNS and intraocular lymphoma: Société Française de Greffe de Moëlle Osseuse-Thérapie Cellulaire. *J Clin Oncol.* 2008 May;26(15):2512-8.
11. Kim SJ et al. Induction treatment with SMILE and consolidation with autologous stem cell transplantation for newly diagnosed stage IV extranodal natural killer/T-cell lymphoma patients. *Ann Hematol.* 2015;94(1):71-8.
12. Rebeiro P et al. The role of autologous haemopoietic stem cell transplantation in the treatment of autoimmune disorders; *Intern Med J.* 2016;46(1):17-28.

5. Stamcellehøst

5.1. Henvisning og ønsket antal CD34+ celler

Anbefaling:

En henvisning til høst af stamceller og reinfusion skal foreligge før proceduren påbegyndes.

Henvisningen til stamcellehøst bør indeholde

- Patientidentitet
- Tentativ tidsplan for høst
- Ønsket antal af CD34+celler/kg patientvægt
- Produkttype
- Autoriseret signatur (papirformat/digital autoriseret signatur)

Oplysninger om forudgående kemoterapi, mobiliseringsregime, komorbiditet og diagnose kan være nyttige informationer i forhold til at kunne vurdere patientens mobiliseringsevne, samt effektivitet af høsten (sidstnævnte f.eks. ved amyloidose).

Henvisningen til reinfusion af stamceller bør indeholde

- Recipientidentitet
- Reinfusionsdato
- Ønsket antal CD34positive celler/kg patientvægt
- Patientvægt
- Produkttype, såfremt der kan være flere
- Autoriseret signatur (papirformat/digital autoriseret signatur)

Baggrund:

Konsensus på minimum 2×10^6 CD34+celler/kg patientvægt målt på produkt før nedfrysning er valgt ud fra de generelle internationale anbefalinger fra ekspertgrupper, publikationer over studier, surveys, reviews, working parties i EBMT, guidelines herunder FACT-JACIE standard 8th edition (1, 2, 3, 4, 5).

Referencer:

1. FACT-JACIE standards for hematopoietic cell therapy 8th ed.
2. Giral S et al. ASBMT. Optimizing Stem Cell Mobilization Strategies to Improve Patient Outcomes: Consensus Guidelines and Recommendations. Biol Blood Marrow Transplant. 2014;20:295-308.
3. Duong HK. PBSC mobilization Guidelines from ASBMT Biol Blood Marrow Transpl 2014
4. Jatunen E and Fruenhaus S. Importance of blood graft characteristics in auto-SCT: implications for optimizing mobilization regimens. Bone Marrow Transplant .2011; 46: 627-635.
5. Bensinger W et al. Factors that influence collection and engraftment.J Clin Oncol.1995;13:2547-2555.

5.2 Patientforberedelse

Information og samtykke:

Patienten skal informeres om proceduren og have mulighed for at stille spørgsmål. Dette skal dokumenteres i form af informeret samtykke i henhold til lokale retningslinjer.

Behandlingsansvarlig læge skal indhente informeret samtykke og udtagningsansvarlig læge sikre, at der foreligger informeret samtykke. Dokumentation om informeret samtykke skal gemmes i henhold til gældende lovgivning og standarder (1, 2, 4). En praktisk løsning kan være et afkrydsningsfelt på rekvisitionen, der angiver, om der er indhentet informeret samtykke, uanset i hvilken afdeling stamcellehøsten udføres.

Medicinsk vurdering:

Ved henvisning til stamcellehøst, skal der foreligge retningslinjer for medicinsk vurdering af patienten. Dette indebærer en vurdering af relative kontraindikationer for stamcellehøsten i form af en opvejning af fordele og risici for patienten. Der anbefales skærpet opmærksomhed ved patienter i AK/trombocytfunctions hæmmende behandling med forudgående overvejelser vedrørende justering/pausering af denne. Pågående infektion er ikke en kontraindikation, men der skal være taget stilling til evt. antibiotisk behandling.

Ved subfebrilia og/eller crp-stigning startes iv antibiotika på lav indikation, og der udtages materiale til bloddyrkning fra både perifere og centrale venekatetre. Ved bakteræmi kan stamcellehøst som regel gennemføres efter 1 fuldt døgn iv antibiotisk behandling, såfremt patienten er klinisk stabil.

Kardiologisk vurdering indgår som en del af den samlede patientbehandling, og der er ikke krav om EKG, medmindre der foreligger kardiologisk indikation.

Dagen før eller på dagen for stamcellehøst skal der foretages en vurdering af patientens almene tilstand og blodprøvesvar i forhold til om stamcellehøst skal gennemføres, f. eks pågående infektion. Patientens vitale værdier og almentilstand vurderes daglig i høstforløbet.

Biokemiske undersøgelser før høst:

Forud for stamcellehøst skal der foreligge stamcellehøst blodprøvesvar i form af EVF, leukocytal inkl. differentialtælling, antalskoncentration af CD34+tal samt smitemarkører (anti-hiv, HBsAg, anti-HBc, anti-HCV samt syfilisscreening).

Antalskoncentrationen af CD34⁺ celler i perifert blod vil angive, om der er indikation for opstart (se også afsnit 5.4). Smitemarkører skal tages i henhold til gældende lovgivning og standarder og må maksimalt være 30 dage gamle på høstdagen (1,3). Smitemarkører skal analyseres på et af Styrelsen for Patientsikkerheds godkendte testcentre i henhold til vævsloven (3). Smitemarkører skal tages af hensyn til evt. smitterisiko under opbevaring af produktet. Screeningspositive produkter skal opbevares således, at smitterisiko minimeres, f.eks ved opbevaring af produkter positive for smitemarkører i separat fryser eller i dedikeret område i kvælstof i dampfase (1, 3). De øvrige blodprøver anvendes mhp. optimal indstilling af opsamlingspræference under stamcellehøsten. En stigning i leukocytal kan også give en indikation for timing af stamcellehøst, specielt, hvis der er anvendt kemomobilisering (se også afsnit 3.2).

Det kan derudover anbefales at have målt udgangsværdier for henholdsvis: Hb, Na⁺, K⁺ og Ca⁺⁺. Under stamcellehøsten vil niveauet af Ca-ioner falde, idet der anvendes citrat som antikoagulant, ligesom en forskydning af elektrolytter kan forekomme (se også afsnit 5.5). Der er risiko for trombocytopeni, som følge af proceduren, hvilket specielt gør sig gældende ved procedering af et stort blodvolumen (Large Volume Leukapheresis) (5, 6).

Følgende grænseværdier for blodprøver anbefales:

Hb ≥ 5,0 mmol/L

Trombocytal ≥ 20 mia/L

Ca⁺⁺, Na⁺ og K⁺ i normalområde.

Eventuelle transfusioner skal foregå inden eller efter stamcellehøsten og ikke under, da dette vil forstyrre afereseudstyrets indstilling af interface (lagdeling af cellelag under centrifugeringen), hvilket potentiel vil forringe høsteffektiviteten.

Referencer:

1. FACT-JACIE standards for hematopoietic cell therapy 8th ed.
2. Bekendtgørelse af Sundhedsloven <https://www.retsinformation.dk/eli/lta/2019/903>
3. Bekendtgørelse af lov om krav til kvalitet og sikkerhed ved håndtering af humane væv og celler (Vævsloven). <https://www.retsinformation.dk/eli/lta/2014/955>
4. Vejledning om information og samtykke og om videregivelse af helbredsoplysninger <https://www.retsinformation.dk/Forms/R0710.aspx?id=21076>
5. Giralt S et al. ASBMT. Optimizing Stem Cell Mobilization Strategies to Improve Patient Outcomes: Consensus Guidelines and Recommendations. Biol Blood Marrow Transplant. 2014;20:295-308.
6. Duong HK. PBSC mobilization Guidelines from ASBMT Biol Blood Marrow Transpl 2014

5.3 Aferesekatetre

En vellykket aferese kræver gode og stabile i.v. adgange. Ustabile i.v. adgange medfører lav høsteffektivitet og flere aferesedage for patienterne. Dvs at stamcellekatetre skal have en kaliber og konsistens der kan sikre tilstrækkelig højt in-let flow fra patienten til maskinen (80 ml/min) i 4-5 timer. Ved at anvende ultralyd til anlæggelse af PVK kan man, så sikkert og skånsomt som muligt for patienterne, få en iv adgang (45 mm lange venflon, 16-17G) , der kan anvendes til aferese; oftest flere dage i træk. Ved brug af ultralydsanlagte PVK kan man således, i vidt omfang også undgå anlæggelse af CVK.

Det er vigtigt at patienten er velhydreret og varm forud for PVK-anlæggelse, fx ved brug af varmpuder.

Hvis der er brug for at anlægge CVK, skal der anvendes et stift dobbeltløbet kateter, (2, 3), der ikke "klapper sammen" under aferesen.

Referencer:

1. Gopalasingam N et al. A successful model to learn and implement ultrasound-guided venous catheterization in apheresis. *J Clin Apher* 2017; 1-7.
2. FACT-JACIE standards for hematopoietic cell therapy 8th ed. Giralt S. Optimizing autologous stem cell mobilization strategies to improve patient outcomes. Consensus guideline 2014.
3. Thomsen A-M E. Ultralyd som hjælp ved anlæggelse af kanyler. *Sygeplejersken* 2015;(9):84-9.

5.4 CD34+ måling og timing af aferese-opstart

Anbefaling:

ISHAGE (International Society of Hematotherapy and Graft Engineering) flowcytometrisk gating strategi med single-platform assay bør anvendes til måling af CD34+ celler (1, 2, 3).

Antal CD34+ celler i perifert blod ved opstart af aferese samme morgen eller dagen før:

- < 10 CD34+ celler/ μ L: Sjældent opstart af aferese, men kan overvejes afhængigt af patient/diagnose.
- 10-20 CD34+ celler/ μ L: Opstart af aferese afhænger af patientens mobiliseringskinetik.
- > 20 CD34+ celler/ μ L: Sædvanligvis opstart af aferese.

Baggrund:

Identifikation af stamceller: Der er generelt konsensus om at ekspresion af molekylet CD34 definerer en celle som værende en hæmatopoietisk stamcelle. Der bør dog skelnes mellem termene CD34+ celler og stamceller, da en CD34+ cellepopulation indeholder funktionelt meget forskellige CD34⁺ subpopulationer. Fordelingen af disse afhænger af kilden, patologi, behandling, måden hvorpå celler høstes og ex vivo behandlingen af cellerne. Så selvom de fleste hæmatopoietiske stamceller udtrykker CD34, er det ikke ensbetydende med at alle CD34⁺ celler er stamceller. Trods dette faktum, er der oftest positiv korrelation mellem antallet af CD34⁺ celler per kilo patientvægt og tiden til hæmatopoietiske engraftment. Der er således i litteraturen bred enighed om at markøren CD34⁺ er en velegnet surrogatmarkør til identifikation af selvfornyende, pluripotente hæmatopoietiske stamceller (1, 2, 3). Trods forskelle i høsteffektivitet mellem forskellige mobiliseringsregimer, korrelerer præ-aferease CD34+ antallet i perifert blod overordnet godt med mængden af CD34+ celler i høstproduktet.

Som et mål for hvorvidt man skal påbegynde aferese på et målt CD34+ tal, kan man som mål for prognose for antal høstede CD34+ celler anvende flg. overordnede retningslinjer:

Det opsamlede antal CD34+ celler x 10⁶ pr. kg kropsvægt er ca. 1/10 af det målte antal CD34+ celler pr. μ L perifert blod. Dvs. ved et morgental på 45 CD34+ celler pr. μ L kan der forventes et høstudbytte på 4,5 x 10⁶ CD34+ celler/ kg (4). Flere faktorer kan dog påvirke udkommet, herunder procederet volumen, forløb af aferesen eller patientrelaterede faktorer (eks. leukocytal, diagnose).

Referencer:

1. Barnett D et al. (1999). Guideline for the flow cytometric enumeration of CD34+ haematopoietic stem cells. Prepared by the CD34+ haematopoietic stem cell working party. General Haematology Task Force of the British Committee for Standards in Haematology. Clin Lab Haematol. 1999;21(5):301-8.
2. Sutherland D et al (1996) The ISHAGE Guidelines for CD34+ Cell Determination by Flow Cytometry. Journal of Hematotherapy 5:213-226 (1996)
3. Sutherland D.R., Keeney M., Gratama J.W (2003) Enumeration of CD34+ hematopoietic stem and progenitor cells, p.6.4.1-6.4.23. Current Protocols in Cytometry by J.P. Darzynkiewicz et al.
4. Douglas K, Experience with apheresis procedures after plerixafor mobilization: Fruehauf, Zeller & Calandra (eds). Novel developments in stem cell mobilization: focus on CXCR4. Springer 2011.

5.5 Principper for aferese

Baggrund:

Den mest anvendte metode for opsamling (høst) af hæmatopoietiske stamceller er aferese. Metoden anvendes både i forbindelse med allogene og autologe transplantationsforløb. Målet er at opnå så højt et antal CD34+ stamceller som muligt ved den enkelte høst (høj høsteffektivitet), samtidig med at tilblending af øvrige celletyper minimeres.

Ved aferese udnytter man cellernes forskellige vægtfylde. Når fuldblod fra patienten føres over i afereseudstyret tilsættes antikoagulant (citrat), dernæst separeres cellerne ved centrifugering i tre lag. De røde blodlegemer har den højeste vægtfylde, og de vil derfor lægge sig nederst. Stamcellerne høstes fra det midterste lag (interface), der udover stamceller indeholder trombocytter og leukocytter. Det øverste lag består af plasma, der kan opsamles og anvendes til opvaring af celler.

For at modvirke koagulation af produktet anvendes antikoagulant.. Dette påvirker niveauet af calcium-ioner i blodet, hvorfor tilførsel af Ca^{2+} kan være nødvendig. Symptomer på faldende niveau af Ca^{2+} -ioner er såkaldt citratføling, som viser sig i form af sitren i læber og fingerspidser. Calcium kan tilføres enten profylaktisk eller ved symptomer, dette gøres enten i form af brusetabletter eller som infusion ud fra forudgående måling af serum Ca^{2+} .

Referencer:

1. Wu F et al. Comparing peripheral blood stem cell collection using COBE Spectra, Haemonetics MCS+ and Baxter Amicus. Transfusion and Apheresis Science 2012;47:345-350.
2. Brauninger S et al. Mobilized allogeneic peripheral stem/progenitor cell apheresis with Spectra Optia v.5.0, a novel, automatic interface-controlled apheresis system: results from the first feasibility trial. Vox Sanguinis 2011;101:237-246.

5.6 Høsteffektivitet

Høsteffektivitet (collection efficiency, CE) angiver, hvor stor en procentdel af de perifere cirkulerende CD34⁺ celler, der opsamles under en stamcellehøst med hensyntagen til volumen af procederet blod (2).

Studier har vist en lineær sammenhæng mellem antallet af CD34⁺ celler i blod og indholdet af CD34⁺ celler i produktet. Dette tager dog ikke hensyn til det procederede blodvolumen. Hvis patienten mobiliserer CD34⁺ celler til perifert blod under høsten vil man, ved at øge volumen af procederet blodvolumen, kunne øge antallet af opsamlede CD34⁺ celler.

Høsteffektivitet kan udregnes på to måder. En metode, hvor der tages hensyn til post-aferece CD34 tal i perifert blod (benævnes i litteraturen CE1) samt en metode, hvor man ikke tager hensyn til post-aferece CD34⁺ tallet i perifert blod (benævnes CE2). Som standard i Danmark anvendes CE2.

Formel:

$$CE2 \% = \frac{\text{antal CD34} \times 10^6 \text{ i produkt}}{\text{ml fuldblod procederet} \times \text{antal CD34 /ml i perifer blod}} \times 100 \%$$

Anvendelse af høsteffektivitet:

Kvalitetskontrol af afereceproceduren og –maskinerne (3):

- Monitorering af CE over tid (statistisk proceskontrol med kontrolkort).
- Performance af individuelle maskiner.
- Validering af nye maskiner.

Forudsigelse af høstresultatet:

Til at vurdere, om der er høstet tilstrækkeligt med stamceller, kan der laves en midtvejs CD34⁺ måling på produktet. Alternativt kan der, ud fra en kendt høsteffektivitet (median CE2), anvendes nedenstående formel til at forudsige resultatet af stamcellehøsten:

$$\begin{aligned} \text{Antal CD34} \times 10^6 \text{ i produkt} \\ = \text{Median CE2} \times \text{CD34 /ml i perifer blod} \times \text{ml procederet fuldblod} \end{aligned}$$

Referencer:

1. Hosing C et al. Peripheral blood stem cell yield calculated using preapheresis absolute CD34⁺ cell count, peripheral blood volume processed and donor bodyweight accurately predicts actual yield at multiple centres. *Transfusion* 2014; 54(4): 1081-1087
2. Cousins AF et al. HPC-A dose prediction on the Optia cell separator based benchmark CE2 collection efficiency: Promoting clinical efficiency, minimizing toxicity, and allowing quality control. *J Clin Aph* 2015;30:321-328.

6. Procedering af stamcelleprodukter efter aferese

6.1 Opbevaring og transport af perifere stamcelleprodukter inden nedfrysning

Anbefaling:

Perifere stamcelleprodukter bør opbevares ved 2-8 °C , hvis de ikke nedfryses umiddelbart efter høst (1, 2, 3). Leukocyt-koncentrationen bør maksimalt være 2-3 x 10⁸/mL. Transporttiden bør minimeres, og transportforhold skal valideres lokalt (4, 5).

Praktisk bemærkning:

Det kan være nødvendigt at fortynde produktet ved at tilsætte plasma eller albumin. Hvor stor en mængde, der tilsættes, kan udregnes i henhold til:

$$\text{Total volumen (ml) fortyndet produkt} = \frac{\text{Total WBC (x 10E8/ml) i produkt x volumen af produkt (ml)}}{2 \text{ (x 10E8/ml)}}$$

Referencer:

1. Antonas V et al. Fresh PBSC harvest, but not BM, show temperature-related loss of CD34 viability during storage and transport. *Cytotherapy* 2006; 8: 156-165
2. Donmez A et al. Overnight refrigerator storage of autologous peripheral progenitor stem cells without cryopreservation. *Transfusion and Apheresis Science* 2007; 36:313-319
3. Kao GS et al. Validation of short-term handling and storage conditions for marrow and peripheral blood stem cell products. *Transfusion* 2011; 51: 137-147
4. Bekendtgørelse om kvalitet og sikkerhed ved håndtering af humane væv og celler <https://www.retsinformation.dk/eli/ta/2019/58>
5. FACT-JACIE standards for hematopoietic cell therapy 8th ed

6.2 Volumenreduktion

Volumenreduktion foretages ved centrifugering af stamcelleproduktet inden nedfrysning med det primære formål at mindske mængden af DMSO indgift ved reinfusion. Desuden er dette frysepladsbesparende (1, 2, 3, 4, 5, 6).

Der foreligger ingen konsensus i litteraturen om centrifugeringshastighed og -tid. Den valgte procedure skal valideres, og under valideringen bør det sikres at viabiliteten af stamcellerne ikke forringes, at bakteriel kontaminering forhindres, samt at der ikke tabes et betydeligt antal stamceller under proceduren. Hvis produktet ikke nedfryses på høstdagen, skal volumenreduktionen foretages dagen efter og umiddelbart inden nedfrysning for at sikre optimale opbevaringsforhold for stamcellerne inden nedfrysningen (se også afsnit 6.1).

Nedenstående er et eksempel på et valideret og anvendt centrifugeringsprogram for volumenreduktion:

- 400 X G (relative centrifugalkraft)
- Tid 10 minutter
- Acceleration 6 ved accelerationstrin 0-9 (middel til moderat)
- Deceleration 4 ved decelerationstrin 0-9 (lav til under middel)

Referencer:

1. Kao GS. Short term handling and storage conditions for marrow and PBSC Transfusion 2011; 51:137-147.
2. Antonenas V. Temperature-related loss of CD34 viability during storage (autolog) Cytotherapy 2006; 8:158-165.
3. Parkins MD Overnight storage aHSC BMT 2006; 38:609-614.
4. Alencar S. Cryopreservation of PBSC the influence of cell concentration on recovery Transfusion 2010; 50:2402-2412.
5. FACT-JACIE standards for hematopoietic cell therapy 8th ed
7. Watt SM. Cryopreservation of Hematopoietic Stem/Progenitor Cells for Therapeutic Use. Methods in Molecular Biology Vol 368:237-259. Cryopreservation and Freeze-Drying Protocols, Second Edition.

6.3 Kryopreservering

Anbefaling:

Der er ingen standarder for nedfrysning af hæmatopoietiske stamceller, men her anbefales

- Kontrolleret nedfrysning med
 - Nedfrysningshastighed på
 - -1°C til $-2^{\circ}\text{C}/\text{min}$ til -30°C til -40°C
 - -3°C til $-10^{\circ}\text{C}/\text{min}$ til -100°
- Frysemedium
 - Kryoprotektant: dimethylsulfoxid (DMSO) 10% DMSO
 - Autologt og allogent plasma eller albumin kan anvendes i frysemedium.
- Opbevaring
 - Dampfase nitrogen $<-150^{\circ}$ alternativt flydende nitrogen -196°C .
- Holdbarhed
 - Der er ingen øvre grænse for holdbarhed på nedfrosne stamcelleprodukter opbevaret ved $<-150^{\circ}\text{C}$.

Karantæneprodukter kan opbevares i samme fryser, som ikke karantænede, hvis de opbevares i mekanisk fryser eller dampfase nitrogen tank. Produkterne skal dog opbevares i et dedikeret område.

Baggrund

Celler kan beskadiges under såvel nedfrysnings- som optøningsprocessen.

Cryobiologiske studier og hypoteser underbygger, at nedfrysningshastigheden og det medie, som cellerne nedfryses i, er betydende faktorer for celleoverlevelsen.

For at beskytte cellerne under nedfrysning og optøning er der behov for en kryoprotektant. Den mest anvendte kryoprotektant, dimethylsulfoxid (DMSO), er en lavmolekylær kryoprotektant, der kan penetrere cellemembranen og displacere og dermed facilitere transport af vandmolekyler til det ekstracellulære miljø. Det forebygger således iskrystaldannelse intracellulært og bibringer til en osmotisk ligevægt over cellemembranen (1, 2, 3).

For at reducere den toksicitet og de bivirkninger, som DMSO kan forårsage, er der foretaget studier med forskellige kombinationer og koncentrationer af kryoprotektant, hvor DMSO koncentration ned til 2% har været anvendt uden ændring af kvaliteten af produktet (4, 5, 6, 7, 8, 9,10).

Den kryoprotektive effekt af det lavmolekylære men non-penetrerende af trehalose og sucrose i kombination med en lavere koncentration af DMSO er fundet sammenlignelig med 10%DMSO (4). Levetiden for hæmatopoietiske stamceller opbevaret i dampfase eller flydende nitrogen er ikke defineret, men der menes ikke at kunne ske nogen påvirkning af cellerne ved disse temperaturer (1).

Referencer:

1. Gao D, Critser JK. Mechanism of Cryoinjury in Living Cells. ILAR 2000; 41(4): 187-196.
2. Baust JM et al. Best practices for cryopreserving, thawing, recovering and assessing cells In vitro Cell.Dev.Biol.-Animal 2017;53:855-871.

3. Guide to the quality and safety of tissues and cells for human application. 3rd ed. 2017.
4. David Berz and Gerald Colvin (2012). Cryopreservation of Hematopoietic and Non-Hematopoietic Stem Cells – A Review for the Clinician, New Advances in Stem Cell Transplantation, Prof. Taner Demirer (Ed.), ISBN: 978-953-51-0013-3, InTech, Available from: <http://www.intechopen.com/books/new-advances-in-stem-cell-transplantation/cryopreservation-of-hematopoietic-and-non-hematopoietic-stem-cells-a-review-for-the-clinician>
5. Hunt C. Cryopreservation of Human Stem Cells for Clinical Application: A review. *Transfus Med Hemither* 2011;38:107-123.
6. Smagur A et al. Comparison of the cryoprotective solutions based on human albumin vs. autologous plasma: its effect on cell recovery, clonogenic potential of peripheral blood hematopoietic progenitor cells and engraftment after autologous transplantation. *Vox sanguinis* 2015;108:417-424
7. Bakken AM et al. No differences in colony formation of peripheral blood stem cells frozen with 5% or 10% dimethyl sulfoxide. *J Hemother and stem Cell Res* 2003;12:351-358
8. Mitrus I et al. Reduction of DMSO concentration in cryopreservation mixture from 10% to 7.5% and 5% has no impact on engraftment after peripheral blood stem cell transplantation: results from a prospective, randomized study. *Bone Marrow Transplantation* 2018;53:274-280
9. Liseth et al. The viability of cryopreserved PBPC depends on the DMSO concentration and the concentration of nucleated cells in the graft. *Cytotherapy* 2005;7:328-333
10. Hornberger K et al. Cryopreservation of Hematopoietic Stem Cells: Emerging Assays, Cryoprotectant Agents, and Technology to improve Outcomes 2019;46:188-196
11. Svalgaard JD et al. Low-molecular-weight carbohydrate Pentaisomaltose may replace dimethyl sulfoxide as a safer cryoprotectant for cryopreservation of peripheral blood stem cells. *Transfusion* 2016;56:1088-1095.
12. Stolzing A. Hydroxyethylstarch in cryopreservation – Mechanisms, benefits and problems. *Transfusion and Apheresis Science*. 2012 (46)137-147.
13. Morris C et al. Should the standard dimethyl sulfoxide concentration be reduced? Result of an European Group for Blood and Marrow Transplantation prospective noninterventional study on usage and side effects of dimethyl sulfoxide. *Transfusion* 2014;54:2514-2522
14. Windrum P et al. Variation in dimethyl sulfoxide use in stem cell transplantation: a survey of EBMT centres. *Bone Marrow Transplant* 2005;36(7):601-603
15. FACT-JACIE standards for hematopoietic cell therapy 8th ed,
16. Watt SM. Cryopreservation of Hematopoietic Stem/Progenitor Cells for Therapeutic Use. *Methods in Molecular Biology*. 2007;Vol 368:237-259. *Cryopreservation and Freeze-Drying Protocols, Second Edition*.

7. Procedering af stamcelleprodukt ved re-infusion

7.1 Optøning

Anbefaling:

Stamcelleproduktet skal inden optøning transporteres nedfrosset i kryotransporter til den kliniske afdeling. Optøning foregår i et vandbad ved 37 °C. Stamcelleposen bør lægges i en steril yderpose under optøning.

Baggrund:

Der har været afprøvet forskellige optøningsmetoder, men hurtig optøning ved 37 grader giver det mindste tab af hæmatopoietiske stamceller i forhold til 4 grader og 20 grader(1) og er blevet standard. Optøning påbegyndes først, når patienten er fuldt klargjort til at modtage stamcelleproduktet. Reinfusion bør forgå umiddelbart efter optøning pga DMSOs toksiske virkning på stamcellerne. Ved optøning, som foregår i et vandbad med termostatur, anvendes en steril yderpose til opsamling af stamcelleproduktet, hvis der skulle opstå lækage af posen under optøning.

Referencer:

1. Katayama Y et al. The effects of a simplified method for cryopreservation and thawing procedures on peripheral blood stem cells. Bone Marrow Transplant. 1997;19(3):283-7.
2. Leibo SP et al. Effects of freezing on marrow stem cell suspensions: interactions of cooling and warming rates in the presence of PVP, sucrose, or glycerol. Cryobiology. 1970;6(4):315-32.

7.2 Re-infusion

Anbefaling:

Mængde af DMSO (dimethylsulfoxid), som infunderes, må ikke overstige 1 g/kg/dag svarende til ca. 10 mL produkt/kg/dag ved anvendelse af 10 % DMSO ved nedfrysning. Det optøede produkt optrækkes i 50mL sprøjter og infunderes umiddelbart via et centralt venekateter.

Baggrund:

Reinfusion skal udføres hurtigt på trods af eventuelle bivirkninger for at undgå skadelig virkning på stamcellerne.

Bivirkninger i forbindelse med reinfusion af stamceller er blevet tilskrevet DMSO, total nukleært celleindhold, kuldepåvirkning, produktvolumen, elektrolytforstyrrelser, hæmolyse, celleaggregation eller-debris og endelig infusionsmetoden (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9).

Observerede bivirkninger ved reinfusion er i litteraturen rapporteret med et interval på 14-76% (7).

Størstedelen tilskrives milde gastrointestinale bivirkninger som kvalme og opkastninger, mavekrampe, flushing, hypo- eller hypertension. Patienter kan opleve en ubehagelig hvidløgssmag og –lugt, som skyldes udskillelse af DMSOs metabolit - dimethylsulfid, der udskilles via blandt andet hud og ånde og som kan lugtes op til 2 døgn efter indgiften (1,2).

I EBMT Survey fra 95 centre, omfattende 34.000 transplantationer, udgjorde bivirkninger ved reinfusion, som alene var tilskrevet DMSO toksicitet (undtaget kvalme og opkastning) 1,4%. Heraf udgjorde kardiovaskulære reaktioner størstedelen efterfulgt af respiratoriske, neurologiske og renale, (2)

De alvorligste men sjældne bivirkninger ved reinfusion af optøede stamceller er kardiovaskulære, respiratoriske, neurologiske, anafylaksi og akut nyresvigt (1, 8).

Nogle studier har vist, at vask af stamcelleproduktet med henblik på at fjerne DMSO før reinfusion kan reducere antallet af bivirkninger (1). Vaskeproceduren kan dog medføre et betydeligt tab af CD34+ stamceller.

Nogle grupper har beskrevet alvorlige bivirkning ved indgift større mængder kerneholdige celler og anbefaler reduktion af indgift af total nukleære celler ved f. eks. reinfusion over flere dage. (10, 11).

Rapporterede bivirkninger inddelt efter organsystem

• Kardiovaskulære	Arrytmier, iskæmi, bradycardi, hjertestop
• Respiratoriske	respirationsstop, dyspnø, lungeødem, bronchospasmer
• Neurologiske	svær encephalopati, cerebralt infarkt
• Renale	Akut nyresvigt, nyreinsufficiens, nephropati Hæmolytisk uræmisk syndrom
• Allergiske	Anafylaksi, udslæt, flushing
• Gastrointestinale	Kvalme, opkastninger, abdominalkramper

Referencer:

1. Shu Z, Heimfeld S et Gao D. Hematopoietic SCT with cryopreserved grafts: adverse reactions after transplantation and cryoprotectant removal before infusion. Bone Marrow Transplantation.2014;49:469-476
2. Windrum P et al. Variation in dimethyl sulfoxide use in stem cell transplantation: a survey of EBMT centres. Bone Marrow Transplant 2005;36(7):601-603
3. Donmez A et al. Clinical side effect during peripheral blood progenitor cell infusion. Transfusion and Apheresis Science 2007;36:95-101
4. Bachier C et al. High white blood concentration in the peripheral blood stem cell product can induce seizures during infusion of autologous peripheral blood stem cells. Biol Blood Marrow Transplant(2012);18:1055-1060.
5. Vidula N et al. Adverse events during hematopoietic stem cell infusion: Analysis of the infusion product. Clinical lymphoma, myeloma and leukemia 2015;11:157-162.

6. Truong TH et al. Adverse reactions during stem cell infusion in children treated with autologous and allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow transplantation* 2016;51:680-686
7. Mulay SB Infusion technique of hematopoietic progenitor cells and related adverse events. *Transfusion* 2014;54:1997-2003.
8. Hoyt R et al. Neurological events associated with the infusion of cryopreserved bone marrow and/or peripheral blood progenitor cells. *Bone Marrow Transplant* 2000;25:1285-1287.
9. Ferrucci et al. Evaluation of acute toxicities associated with autologous peripheral blood progenitor cell reinfusion in patients undergoing high-dose chemotherapy. *Bone Marrow Transplant.* 2000; 25:173-1775
10. Khera N et al. Limiting the daily total nucleated cell dose of cryopreserved peripheral bloodstem cell products for autologous transplantation improves infusion-related safety with no adverse impact on hematopoietic engraftment.*Biol Blood Marrow Transplant*(2012);18:220-228
11. Cordoba R et al. The occurrence of adverse events during infusion of autologous peripheral blood stem cells is related to the number of granulocytes in the leukapheresis product. *Bone Marrow Transplant* 2007;40:1063-1067.

8.1 Kvalitetskontrol af stamcellehøst- og produkt

Anbefaling:

Følgende bør som minimum foretages:

- Bestemmelse af CD34+ stamceller i produktet
- Deltagelse i eksterne kvalitetsprogrammer, hvor det er muligt

Baggrund:

Kvalitetskontrol af stamcellehøst og produkt bør indgå som en fast del af produktionen af stamcelleprodukter (1). Som kvalitetskontrol af stamcellehøsten kan en parameter som høsteffektivitet anvendes, se afsnit 5.6. I forhold til kvalitetskontrol på stamcelleproduktet, fremgår det af et survey under International Forum Vox Sanguinis, at der ikke er nogen standard for kvalitetskontrol af stamcelleprodukter (2).

FACT-JACIE standarder har opstillet følgende kvalitetsmål:

- Bestemmelse af CD34+ celler
- Nukleært celletal
- Tidsinterval til anslag af neutrofile
- Tidsinterval til anslag af trombocytter
- Blodtype
- Sterilitetstest – ved åbne procedurer
- CD34 + viabilitet før nedfrysning
- Stabilitetskontrol – viabilitetsmåling en gang årligt på kasserede produkter
- På manipulerede produkter (eks. vask) anbefales CD34+ viabilitet på optøet produkt

Referencer:

1. FACT-JACIE standards for hematopoietic cell therapy 8th ed., D. 8.
2. Roskopf K et al. International forum of Vox Sanguinis.. Quality controls of cryopreserved ,haematopoietic progenitor cells (peripheral blood, cord blood, bone marrow) EBMT group 2014 . Vox Sanguinis (2011) 101, 255-275.
3. Humpe A et al. Establishment and optimization of a flowcytometric method for evaluation of viability of CD34+ cells after cryopreservation and comparison with trypan blue exclusion staining. Transfusion 2005;45:1208-1213
4. Greve B et al. High-grade loss of leucocytes and hematopoietic progenitor cells caused by erythrocyte-lysing procedures for flow cytometric analyses. J Hemother and stem cell res 2003;12:321-330.
5. Castelhana M et al. Quantifying loss of CD34+ cells collected by apheresis after processing for freezing and post-thaw. Transfus Apher Sci 2013; 48:241-6

6. D'Rozario et al. Pre infusion, post thaw CD34+ peripheral blood stem cell enumeration as a predictor of haematopoietic engraftment in autologous haematopoietic cell transplantation. *Transfus and Apher Sci.* 2014;50:443-450.
7. Bai I. Factors predicting in patients undergoing autologous transplantation: 11-year experience from a single center. *Ann Hematol* 2014;93:1655-1664. haematopoietic recovery
8. Watts MJ and Linch DC. Optimisation and quality control of cell processing for autologous stem cell transplantation. *British Journal of Haematology* 2016;175:711-783

9. Lovgivning og vævscentertilladelse

Vævscentre, der opsamler, procederer, opbevarer og distribuerer humane væv og celler, skal have en vævscentertilladelse af Styrelsen for patientsikkerhed. Vævscenteret skal efterleve de i Vævsloven og tilhørende bekendtgørelser til enhver tid opstillede regelsæt (1, 2, 3). Vævscenteret skal en gang årligt indberette vævsaktiviteter til Styrelsen for patientsikkerhed. Vævscenteret inspiceres initialt og efterfølgende regelmæssigt af Styrelsen for patientsikkerhed for at sikre, at vævscenteret opfylder ovennævnte regelsæt.

Referencer:

1. Bekendtgørelse af lov om krav til kvalitet og sikkerhed ved håndtering af humane væv og celler (Vævsloven). <https://www.retsinformation.dk/Forms/R0710.aspx?id=164542>
2. Vejledning om kvalitet og sikkerhed ved donation og testning af væv og celler (Vævsbekendtgørelsen). <https://www.retsinformation.dk/eli/lta/2019/58>
3. Bekendtgørelse om tilladelse til og kontrol med håndtering af humane væv og celler <https://www.retsinformation.dk/eli/lta/2015/827>

10. Vurdering af patients egnethed og comorbiditet forud for HDT

Der er en 100 dages mortalitet ved auto-HSCT på 2-3 %⁽¹⁾ for myelomatose patienter og 3-6 % for lymfom patienter ⁽²⁾. Stigende alder og comorbiditet øger toksicitet og mortalitet. Det er ikke muligt at opstille helt klare retningslinjer for hvilke patienter der er egnet til auto-HSCT.

De prospektive studier som ligger til grund for anvendelsen af HDT med auto-HSCT har typisk ikke inkluderet patienter > 65 år, eller patienter med betydende hjerte- lunge-, lever- og nyresygdom. I næsten samtlige opgørelser er det dog sygdomsprogression og ikke toksicitet som er den dominerende årsag til mortalitet. Vurdering af egnethed til HDT med auto-HSCT baseres derfor på en samlet vurdering af comorbiditet og forventet gavnlig effekt af HDT samt behandlingsalternativerne.

10.1 Alder

HDT tilbydes normalt til patienter <70 år uden betydende comorbiditet. Der er tiltagende erfaring med HDT til ældre patienter hvor gruppen af >60 år nu udgør ca halvdelen af patienterne.

Der er kun en moderat men dog signifikant øget 100 dages mortalitet hos ældre. For ældre myelomatose patienter var 100 dages mortalitet 2,4 % vs 0,7 % (>65 år vs <40år) ⁽¹⁾. For ældre lymfom patienter var 100 dages mortalitet 4,4 % vs 2,8 % (>60 år vs <60 år) ⁽³⁾.

Der er flere retrospektive opgørelser som viser at HDT kan gennemføres for udvalgte ældre patienter med både lymfom og myelomatose op til >80 år ⁽⁴⁾. Dog skal det bemærkes at der er meget få og stærkt selekterede patienter over 70 år i disse opgørelser.

Der er ikke nogle studier som kan angive en præcis cut-off grænse for alder, men da komplikationerne er stigende med alder og da de prospektive studier som har vist effekt af HDT ikke har inkluderet > 60-70 år, anbefaler vi som udgangspunkt kun HDT til patienter under 70 år. For lymfom patienter med comorbiditet kan man overveje en aldersgrænse < 65 år

10.2 Nyrefunktion

HDT med auto-HSCT kan gennemføres for myelomatosepatienter med nedsat nyrefunktion, herunder dialysekrævende nyreinsufficiens. Dette er vist i flere retrospektive studier. Ved påvirket nyrefunktion er der oftest givet reduceret dosis Melphalan 100-140 mg/m². Fem-års overall survival var kun let reduceret fra 68 % til 60 % ved svær nedsat nyrefunktion i en retrospektiv multicenter opgørelse. I denne opgørelse havde myelomatose patienterne den bedste prognose hvis melphalan blev givet i 200 mg/m² ved let påvirket nyrefunktion med en GFR på > 30 ml/min og melphalan 140 mg/m² ved svært reduceret nyrefunktion med GFR < 30 ml/min ⁽⁵⁾. Man skal dog være opmærksom på at prospektive studier normalt ikke har inkluderet patienter med svær nyrepåvirkning og at der er relativt få patienter i de retrospektive opgørelser.

Den *Internale Myeloma Working Grup* og den Danske Myelomatose studie gruppe anbefaler HDT ved nedsat nyrefunktion.

For lymfom patienter som behandles med BEAM er der ingen data for gennemførlighed ved svær nyrepåvirkning. Indholdsstofferne i BEAM anbefales ikke til patienter med kreatinin > 180 mikromol/L (GFR < 30 ml/min). HDT kan derfor pga manglende erfaringer ikke anbefales til lymfompatienter med svær nyrefunktionsnedsættelse.

10.3 Lungefunktion

Der er øget risiko for respiratoriske problemer i forbindelse med stamcelletransplantation ved nedsat lungefunktion. Det er overvejende vist ved allogent transplantation. Herudover er BEAM i sig selv potentielt lungetoksisk. Det anbefales derfor at der laves udvidet lungefunktion på patienter med mistænkt lungesygdom. Ved begrænset øvrig comorbiditet er det vist at HDT kan gennemføres selv ved svært nedsat lungefunktion (6)

HDT anbefales generelt ikke ved diffusionkapacitet (DLCO) < 50% eller FEV1 < 40 % af forventet. Der foreligger dog ingen studier som har fastsat en præcis nedre grænse.

10.4 Hjertepumpefunktion

HDT anbefales ikke til patienter med EF < 40% eller til patienter med dysreguleret arytmi. Der er tale om en anbefaling, der foreligger ingen studier til grundlag denne specifikke grænse.

10.5 Comorbiditetsscore

HCT-CI er en comorbiditetsscore udviklet til anvendelse forud for allogent HSCT. HCT-CI skema: Se appendiks. HCT-CI er valideret ved HDT med auto-HSCT i en større registeropgørelse med ca. 11.000 patienter. Efter 1 år var overall survival (91% vs 86%) og non-relapsed mortality (3 % vs 5%) signifikant påvirket ved sammenligning mellem høj (> 2 point) vs lav (0 point) HCT-CI score.

HCT-CI scoren kan indgå i vurderingen af risikoen ved HDT med auto-HSCT, men er ikke i sig selv vejledende i forhold til udvælgelse af patienter til HDT med auto-HSCT. Der er således ikke en øvre HCT-CI score for hvem der kan tilbydes et HDT forløb (7).

Herudover har performancestatus, antal af tidligere behandlingslinjer, sygdomsstatus og antal indlæggelser i induktionsbehandlingen alle vist sig at være risikofaktorer for komplikationer under et HDT forløb og må medtages i den endelige evaluering om hvorvidt en patient er kandidat til HDT med auto-HSCT.

Anbefalede forundersøgelser forud for HDT

- Klinisk undersøgelse
- Relevante statusundersøgelser for sygdomsrespons
- Biokemi med vurdering af knoglemarvsfunktion, nyrefunktion og leverfunktion
- Rtg thorax hvis der ikke foreligger øvre radiologiske undersøgelser af thorax.
- EKG
- Lungefunktionsundersøgelse med DLCO og FEV1 ved kendt eller mistænkt lungesygdom
- EKKO eller MUGA bør overvejes ved risikofaktorer for kardielle problemer i form af alder > 65 år, AFLI, kendt iskæmisk hjertesygdom, diabetes, hypertension samt tidligere kardiotoxisk kemoterapi.
- Undersøgelse af mundhulen/tandstatus ved egen tandlæge alternativ ved kæbekirurg

Referencer:

1. Auner HW et al. Trends in autologous hematopoietic cell transplantation for multiple myeloma in Europe: increased use and improved outcomes in elderly patients in recent years. *Bone Marrow Transplant*. 2015 Feb;50(2):209-15.
2. Arboe B et al. Prolonged hospitalization, primary refractory disease, performance status and age are prognostic factors for survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma and transformed indolent lymphoma undergoing autologous stem cell transplantation. *Leuk Lymphoma*. 2017 Sep 4:1-10.
3. Jantunen E et al. EBMT Lymphoma Working Party. Autologous stem cell transplantation in elderly patients (>60 years) with diffuse large B-cell lymphoma: an analysis based on data in the European Blood and Marrow Transplantation registry. *Haematologica*. 2008 Dec;93(12):1837-42
4. Elstrom RL et al. Autologous stem cell transplant is feasible in very elderly patients with lymphoma and limited comorbidity. *Am J Hematol*. 2012 Apr;87(4):433-5
5. Mahindra et al. Autologous hematopoietic cell transplantation for multiple myeloma patients with renal insufficiency: a center for international blood and marrow transplant research analysis. *Bone Marrow Transplant*. 2017 Dec;52(12):1616-1622
6. Chien JW et al. Carbon monoxide diffusion capacity: how low can you go for hematopoietic cell transplantation eligibility? *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009 Apr;15(4):447-53
7. Sorrow ML et al. Prospective Validation of the Predictive Power of the Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index: A Center for International Blood and Marrow Transplant Research Study. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015 Aug;21(8):1479-87

11.1 Konditioneringsregimer

Auto-HSCT anvendes rutinemæssigt i behandlingen af myelomatose, non-Hodgkin lymfomer, Hodgkin lymfomer og visse autoimmune tilstande. Afhængig af grundsygdommen anvendes forskellige konditioneringsregimer. De mest almindelige er listet nedenfor:

Myelomatose og amyloidose

HD-Melphalan

- Inf. Melphalan 200 mg/m² dag -2
- Inf. Melphalan 140 mg/m² ved nedsat nyrefunktion (s-creatinin 180 µmol/l eller mere)

Lymfomer:

(R)-BEAM:

- (Inf. Rituximab 375 mg/m dag -7)
- Inf. Carmustine (BCNU) 300 mg /m² x 1 dag -7
- Inf. Etoposid 200 mg/m² x 1, dag -6 til -3.
- Inf. Cytosar 200 mg/m² x 2 dag -6 til -3
- Inf. Melphalan 140 mg/m² x 1, dag -3.

PCNSL:

(R)-BCNU-Thiotepa (primære behandling eller ved relaps):

- (Inf. Rituximab 375 mg/m² dag -6)
- Inf. Carmustine (BCNU) 400 mg /m² x 1 dag -6
- Inf. Thiotepa 5 mg/kg x 2 dag -5 og dag - 4

Inden opstart af konditioneringen vurderes og sikres at:

- Der er minimum 2 mio CD34+ stamceller/kg legemsvægt til rådighed
- Der er opnået tilstrækkeligt respons på induktionsbehandling
- Der ikke er nyttilkommen organdysfunktion Se i øvrigt kapitel 10.
- Der ikke er pågående infektion
- Almentilstanden og performancestatus forsat er tilfredsstillende

11.2 Patientlogistik

Myelomatose

HD-Melphalan kan gives ambulant eller under indlæggelse. Efter konditionering kan patienten afhængig af almentilstanden og afdelingens retningslinjer tage hjem eller forblive indlagt indtil stamcelleinfusion.

I cytopeni-perioden kan patienterne enten være indlagt evt. med mulighed for orlov med blodprøver og klinisk vurdering dagligt eller hver anden dag. Alternativt, og i øvrigt afhængigt af patientens almentilstand og lokale forhold/retningslinjer, kan cytopeniperioden afvikles i et ambulant forløb med fremmøde hver anden dag til klinisk kontrol og mulig transfusion.

Et ambulant forløb kan typisk følge nedenstående:

- Dag -2: Hd Melphalan
- Dag 0: Stamcelle reinfusion
- Dag +1: Udskrivelse (evt samme dag 0 efter stamcellereinfusion)
- Dag +5: Første ambulante fremmøde.
- Dag +7, +9, +11 etc indtil regeneration: Ambulant fremmøde.

Frekvensen af fremmøde planlægges af lægen.

- Patienten vurderes ved hvert fremmøde af læge og sygeplejerske mhp.
 - Infektioner
 - Bivirkninger, herunder særligt kvalme, diaré, mucositis
 - Behov for transfusioner.
- Patienten bør være i profylaktisk antibiotikabehandling i hht. nedenstående rekommandationer. Ved feber eller andre komplikationer henvender patienten sig til den behandlende afdeling
- I tilfælde af febrilia/kliniske tegn på infektion påbegyndes i.v. antibiotika
 - Ved upåvirket almentilstand evt. på pumpe til fortsat ambulant dagligt fremmøde mhp. vurdering og pumpeskift.
 - Ved påvirket almen tilstand indlæggelse og behandling jf. standarder for febril neutropeni.
- Patienterne vil typisk regenerere inden for 10-12 dage efter stamcelleinfusion og tages derefter ud af det semi-ambulante forløb, og efterkontrol planlægges i henhold til lokale retningslinjer.

Kontrol efter højdosis kemoterapi skal omfatte knoglemarvsbiopsi, myelomatosespecifikke blodprøver, der skal inkludere frie lette kæder og døgn-urin/urin spot til vurdering af Bence Jones protein.

Patienter med amyloidose behandles efter samme standarder som myelomatosepatienter jf. ovenstående, men pga. højere komplikationsrisiko, herunder særligt kardielle problemer afvikles hele HDT forløbet under indlæggelse for disse patienter.

Malignt Lymfom

Patienten modtager BEAM ambulant eller under indlæggelse dag -7 til -3. Dag -2 til -1 er en behandlingsfri pause inden infusion af stamceller dag 0. Traditionelt har disse patienter været indlagt i hele kemoterapi/cytopeni perioden med en gennemsnitlig samlet indlæggelsestid på ca. 3 uger (inklusive behandlingsugen). Afhængig af patientens tilstand og compliance, kan der ofte arrangeres orlov i behandlingsugen og i evt. I cytopeni-perioden. Patienten bør være i profylaktisk antibiotisk behandling iht. nedenstående vejledning

BEAM-behandling kan gives som delvis hjemmebehandling på specialpumper (CADD-pumper, Behandlingsskema bilag vedlagt i særskilt dokument):

- Patienterne møder dag - 7 til infusion af BCNU i afdelingen
- Dag -7 og dag - 5 påsættes CADD-pumpe:
 - Til infusion af AraC dag -7 aften til dag -3
 - Til infusion af Etoposid dag -6 og -4
- Infusion ved fremmøde i afdelingen:
 - Dag -5 og dag -3 infusion af Etoposid, da det kun kan holde sig 24 timer i blandet form.
 - Dag -3 til infusion Melphalan ved fremmøde i afdelingen (Holdbarhed 1½ time).
- Patienten møder således ind hver 2. dag i dagtiden i behandlingsugen. Den resterende tid, inklusiv i weekenden op til stamcelleinfusionen, opholder patienten sig hjemme.
- Patienten møder til stamcelleinfusion dag 0 og forbliver typisk indlagt i hele cytopeniperioden
- Patienten vil typisk regenerere inden for 12-14 dage og afsluttes/udskrives til efterkontrol i henhold til lokale retningslinjer.

11.3 Infektionsprofylakse

G-CSF

Stamcelledosis har betydning for tiden til, at neutrofil-tallet overstiger 0,5 mia/l. Anbefalet minimumsdosis er således 2 millioner CD 34/kg kropsvægt, og der synes at ses hurtigere restitution efter stamcelledoser over 5 millioner CD 34/kg kropsvægt, mens der ikke er nogen yderligere gevinst ved at re-infundere > 8 millioner CD 34/kg kropsvægt (1,2). G-CSF afkorter neutropeni perioden og ofte også mucositis perioden og behovet for antibiotisk behandling intravenøst samt hospitalsophold med 2-4 dage, men har kun minimal effekt på infektionsrisikoen for bakterielle infektioner og ingen effekt mod invasive svampeinfektioner. G-CSF reducerer ikke den infektionsrelaterede mortalitet. Der er ikke konsensus om, hvorvidt rutinemæssig brug af G-CSF post-stamcellereinfusion er indiceret (3,4). Tomblin *et al* (5) anser evidensen for rutinemæssig anbefaling af G-CSF som utilstrækkelig, mens såvel EBMT (6) som det amerikanske selskab for onkologi (7) anbefaler anvendelsen af G-CSF efter stamcellereinfusion. Udover dissensen mht. indikationen, er der ikke konsensus om timingen for start af G-CSF, såfremt dette anvendes. Således ser der ikke ud til at være forskel på effekten af G-CSF, om det anvendes med opstart mellem dag +1 eller fra dag + 7.

Det polyethylenglycol-modificeret derivat af filgrastim, pegfilgrastim (Neulasta[®] eller Lonquex[®]), har betydelig længere halveringstid på ca. 33 timer sammenlignet med Neupogen[®], Accofil[®], Zarzio[®] eller Nivestim[®] (4-6 timer). Efter autolog stamcelletransplantation har en enkelt injektion med pegfilgrastim vist sig lige så sikkert og effektivt som daglige injektioner med filgrastim (8). I et randomiseret fase II studie blev pegfilgrastim givet dag +5 eller filgrastim fra dag +5 til neutrofil-tal > 0.5 mia/l. Der var ingen forskel på antal dage med neutropen feber, og det var omkostningsneutralt (9).

Trods dissens på området og med henvisning EBMT guidelines samt det forhold, at man flere steder bevæger sig i retning af ambulante eller semi-ambulante forløb, anbefaler vi i DK, at starte G-CSF-støtte fra en valgfri dag mellem dag +4 og +7 og opretholdt, indtil neutrofil-tallet er $\geq 0,5$ mia/l i 2 på hinanden følgende dage.

Anbefalinger for G-CSF i cytopenifasen

- Filgrastim 300 mikrogram (30 MIE) s.c. x 1 dagligt fra tidligst dag +4 og senest dag +7 eller
- Pegfilgrastim 6 mg dag +4 eller +5

Antibiotikaprofylakse.

Bakterielle infektioner:

Et fluoroquinolon præparat anbefales, indtil neutrofiltalet er restitueret. Opstart samme dag som stamcelle-reinfusion. I praksis seponeres behandlingen efter to på hinanden følgende dage med neutrofiltalet $\geq 0,5$ mia/l. Tablet Levofloxacin (Tavanic) 500 mg x 1 dgl. eller tablet ciprofloxacin 500 mg x 2 dgl (5,11,12).

Pneumocysteprofylakse anbefales til patienter, som har fået purinanaloguebehandling eller anden B- og/eller T-celle suppresserende behandling som f.eks. Rituximab forud for HDT. Opstart efter regeneration (ca. dag 30) og 6 mdr. post HDT. Sulfamethoxazol med trimethoprim 400/80 mg x 1 dgl. Alternativt ved intolerance overfor Sulfamethoxazol med trimethoprim kan anvendes tablet Dapson 50-100 mg dagligt (5,13).

Virale infektioner:

Aciclodan profylakse 800 mg p.o. x 2 dgl. eller valaciclovir 500 mg x 2 dgl opstart den dag konditionering starter og indtil minimum et år efter HDT mhp. at undgå HSV reaktivering og i særdeleshed varicella-zoster (5)

Svampeinfektioner:

Fluconazol 200 mg p.o. dgl. fra start af konditionering indtil neutrofiltalet $\geq 0,5$ mia/l i 2 på hinanden følgende dage (5)

Anbefalet antimikrobiel profylakse

- Tablet levofloxacin 500 mg x 1 eller tablet ciprofloxacin 500 mg x 2 dagligt fra dag 0, indtil neutrofiltalet $\geq 0,5$ mia/l i 2 på hinanden følgende dage.
- Tablet Sulfamethoxazol med trimethoprim 400/80 mg x 1 dagligt fra ca. Dag + 30 og 3 måneder post HDT. Patienter, som har fået profylakse under induktionsbehandlingen, pauserer under HDT forløbet og genoptager fra ca. dag +30.
- Tablet fluconazol 200 mg x 1 dagligt fra dag 0, indtil neutrofiltalet $\geq 0,5$ mia/l i 2 på hinanden følgende dage.
- Tablet aciclodan 800 mg x 2 eller valaciclovir 500 mg x 2 fra start konditionering indtil minimum 1 år post-HDT.

Referencer:

1. Cox JE et al. Efficacy of deferred dosing of granulocyte colony-stimulating factor in autologous hematopoietic transplantation for multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant*, 2014 Feb; 49 (2): 219-22. doi: 10.1038/bmt.2013.149. Epub 2013 Oct 7.
2. Sezer O et al. Optimal CD34+ cell dose in autologous peripheral-blood stem-cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2000; 18:3319-20.
3. Dekker A et al, Meta-analysis of randomized controlled trials of prophylactic granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor after autologous and allogeneic stem cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2006;24:5207-15.
4. Sung L et al. Meta-analysis: Effect of prophylactic hematopoietic colony-stimulating factors on mortality and outcomes of infection. *Ann Intern Med*. 2007;147:400-11.
5. Tomblyn M *et al*: Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplant recipients: a global perspective. *Biological Blood Marrow Transplant* (2009) 15(10): 1143-1238.
6. EBMT handbook 2019 kapitel 38
7. Smith TJ et al. Recommendations for the Use of WBC Growth Factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* (2009) 33: 3199-3212.
8. Ballestrero A et al. Pegfilgrastim compared with filgrastim after autologous peripheral blood stem cell transplantation in patients with solid tumours and lymphomas. *Ann Hematol* 2008; 87: 49-55.
9. Sebban C et al: A randomised phase II study of the efficacy, safety and cost-effectiveness of pegfilgrastim and filgrastim after autologous stem cell transplant for lymphoma and myeloma (PALM study). *Eur J Cancer*, 2012 Mar; 48(5):713-20
10. <http://www.medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemiddel-rekommandationer>
11. Satlin MJ et al. Impact of Prophylactic Levofloxacin on Rates of Bloodstream Infection and Fever in Neutropenic Patients with Multiple Myeloma Undergoing Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(10):1808-14.
12. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, Raad II, Rolston KV, Yong HJA, Wingard JR; Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *CID*, 2011;52(4):e56-e93
13. Heinz WJ et al. Diagnosis and empirical treatment of fever of unknown origin (FUO) in adult neutropenic patients: guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol*; 2017 Nov;96(11):1775-1792. doi: 10.1007/s00277-017-3098-3. Epub 2017 Aug 30.'

14. Neumann S, Krause SW, Maschmeyer, Schiel X, M von Lilienfeld-Toal; Primary prophylaxis of bacterial infections and pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with hematological malignancies and solid tumors. Guidelines of Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). Ann Oncol. 2013 May;24(5):1189-202. doi: 10.1093/annonc/mdt001. Epub 2013 Feb 10.

11.4 Supportive care

I forbindelse med HDT med auto-HSCT med oplever patienterne ofte bivirkninger og forskellige komplikationer kan tilståde. Supportive care er derfor essentielt for at reducere patienternes gener og risikoen for alvorlige komplikationer og dermed øget morbiditet og i værste fald mortalitet. Der foreligger ingen danske guidelines for supportive care, som bredt inkluderer antiemetisk behandling, forebyggelse og behandling af oral og gastro-intestinal mucositis, ernæring af ernæringstruede patienter, profylaktisk antibiotika, smertebehandling, træning og rehabilitering. Der findes internationale kliniske guidelines med evidensbaserede/graduerede rekommandationer inden for følgende områder:

- Antiemetisk behandling
- Oral og gastrointestinal mucositis
- Smertebehandling
- Ernæring
- Træning og rehabilitering (ingen internationale guidelines endnu)

Antiemetisk behandling

Højdosiskemoterapi er en behandling, der medfører udtalt kvalme, som kan opdeles i akut og sen kvalme. I hht. MASCC Guidelines (1) kan antiemetisk behandling ved HDT med auto-HSCT indeholde:

Akut kvalme:

Serotononantagonister af 5-HT₃-typen enten

- Tablet eller i.v. Ondansetron eller Palonosetron

Neurokinin (NK1)-receptorantagonist

- Tablet aprepitant
- Tablet akynzeo (komb neurokinin + palonosetron)

Metoclopramid

- Tablet eller i.v. Emperal eller Primperan

Glukokorticoid

- Tablet Dexametason.

Sen-kvalme:

Neurokinin (NK1)-receptorantagonist

- Tablet Aprepitant

Benzodiazepiner p.n

- Tablet Lorazepam

Olanzapin p.n.

- Tablet Zyprexa

Haloperidol

- Tablet Serenase

Metoclopramid

- Tablet eller i.v. Emperal eller Primperan*

Obs. Interaktion med Fluconazol.

Hvilke kombinationsmuligheder, der anvendes, må afgøres af lokal praksis, men følgende kan anbefales.

Tablet Aloxi 500 µg/kg dag -7,-5,-3

Tablet Aprepitant 125 mg dag -7 og tablet Aprepitant 80 mg dag -6 til dag ++5 (29)

Tablet Dexamethason 12 mg dag -7 og 8 mg dag -6 til dag +1 (1)

Sen-kvalme:

Tablet Aprepitant 80 mg x 1

Tablet Benzodiazepiner p.n. (T. Temesta 1 mg P.N. max x 1)

Tablet Olanzapin 2,5 mg p.n. max x 4

Tablet Serenase 0,5-2 mg/døgn

Tablet Metoclopramid 10 mg p.n. max x 4 – obs. interaktion med fluconazol

Nonfarmakologisk behandling af kvalme, kan også afprøves:

Flere tiltag kan overvejes inkl.:

- Drikke rigeligt
- Påføre sig løsthængende bekvemt tøj
- Adspredelse, f.eks. film, bøger, TV, musik m.m.
- Små lette måltider
- Hvile tilbagelænet/siddende
- God mundhygiejne/pleje
- Fysisk aktivitet
- Rolige omgivelser
- Pårørende og sygeplejerskens tilstedeværelse kan dæmpe angst og uro.

Mucositis

Den intensive kemoterapi medfører hos hovedparten af patienterne mucositis i form af oral mucositis, som ses hos 44% i svær grad (2,3,4), og GI-mucositis, som ses hos op til 75 %, og giver anledning til alvorlig kemoterapi induceret diarre (WHO grad 3 eller 4). Oral og GI-mucositis forventes at indfinde sig, fra 4-9 dage efter at behandlingen med højdosis kemoterapi er indledt. Oral og GI-mucositis er en smertefuld tilstand, som påvirker evnen til at spise, drikke og synke. Den påvirkede slimhinde resulterer i udtalt slimsekretion og sårdannelse med ledsagende diarré og malnutrition. Der er også risiko for en øget forekomst af infektioner relateret til mucositis. Understøttende behandling af GI-mucositis er en udfordring og udgør i cytopeniperioden i sig selv en risiko for sepsis på baggrund af translokeret intestinal flora til blodbanen (3,4). Oral og GI-mucositis kan vurderes i henhold til WHO-score (2)

Oral mucositis

Effektiv forebyggelse og behandling af kemoterapi-induceret oral mucositis omfatter en strategi, for god mundhygiejne og en behandling, der kan forebygge og forkorte tiden med oral mucositis samt fremme heling af slimhinden i mundhulen (4) og derigennem minimere mundhulegener og opretholde oral/enteral ernæring.

En sådan strategi må baseres på lokale retningslinjer, men kan omfatte nedenstående elementer:

- Beskytte mundslimhinden med knust is (oral cryoterapi), som patienten anvender før og under infusion af HD melphalan (obs. Ikke BEAM) (II)
- Daglig tandbørstning x 4 med blød tandbørste og mild tandpasta. (Evidens ikke stærk nok til en MASCC rekommendation)
- Fugtning af mundhule. Der kan anvendes forskellige præparater såsom spray med vand fra vandhanen, Caphosol mundskyld eller Episil mundskyld (Evidens ikke stærk nok til en MASCC rekommendation) (I)
- Mundskyld med Andolex som lokal smertestillende medicin og lokal antiinflammatorisk behandling (I).
- Daglig påsmøring af Gel (GUM-gel eller Zaliva) langs tandrækken ved søvn, så slimhinderne ikke adhærer og giver anledning til sår på mundslimhinden.
- Ved svære lokale smerter kan xylocain mundgel anvendes p.n.

GI-Mucositis

Effektiv medikamentel behandling af kemoterapi-induceret diarre bør omfatte en behandlingsstrategi, der tager højde for antallet og mængden af diarreer dagligt, samt mulige andre årsager til diarre, såsom infektion eller bivirkninger til anden medicinsk behandling. I behandlingen af diarre er det en hjælp at gradere sværhedsgraden af diarreer iht. WHO's gradering (5-8).

En sådan behandling kan omfatte (vejledende):

- Daglig registrering af diarré frekvens
- Væsketerapi
- Ved tiltagende antal (eks. x 4 dgl) undersøges for infektiøse agens
- Påbegynde tablet Loperamid efter vanlig dosering (kan påbegyndes, uden svar på mikrobiologi foreligger under forudsætning af at der ikke er klinisk mistanke om infektiøs årsag til diarre).

Smertebehandling

Mucositis giver ofte problemer med svære smerter i mundhulen og GI-kanalen. Traditionelt kuperes smerterne med opioider. Opioider giver imidlertid også kvalme og ventrikelretention, som kan vanskeliggøre enteral ernæring i en grad, som kan medføre behov for parenteral ernæring (TPN). Derudover er der mange, der oplever opioid induceret træthed og dermed inaktivitet. Ved målrettet indsats mod mucositis og ensartet og systemisk smertebehandling med paracetamol, celecoxib og gabapentin kan opioidbehovet minimeres (9-10).

Behandlingsvarighed bør være så kort som muligt. Hvilke kombinationsmuligheder, der anvendes, må afgøres af lokal praksis, men følgende kan anbefales: se skema side 45

Hvis det skønnes, at patienten ikke kan smertedækkes på p.n. dosering (NRS>5) på gennemsnitlig smerteintensitet), eller at p.n. behandlingen varer udover en uge, omregnes sidste døgns forbrug af p.n. opioid til ækvivalente doser depot morfin eller oxycodon, hvis patienten kan tage peroral medicin. Hvis patienten ikke kan tage peroral medicin, omregnes sidste døgns p.n. forbrug til ækvivalente doser fentanylplaster eller kontinuerlig infusion af morfin eller andre opioider. I begge situationer fortsættes doserne uændret. Omregningstabel Se Bilag 1.

	Paracetamol	NSAID lokal	Gabapentin	Opioid
Milde akutte smerter (VAS eller NRS 1-2)	Tablet Paracetamol 1 g x 3-4 daglig. Alternativt *	Andolex mundskylle væske (I)		Mundskylle væske (0.5% doxepin (IV), 2% morphine sv.t. 10 mg i 5 ml sterilt vand(III))
Moderate til svære akutte smerter (VAS eller NRS ≥3-4)	Tablet Panodil TMU 665mg 2 x 3 daglig. Alternativt*	Andolex mundskylle væske (I)	Tablet Gabapentin 300 mg x 3 daglig **	Mundskylle væske (0.5% doxepin (IV), 2% morphine sv.t. 10 mg i 5 ml sterilt vand(III))
Svære akutte smerter - ved utilstrækkelig effekt af T. Gabapentin (VAS eller NRS >4)	Tablet Panodil TMU 665 mg 2 x 3 daglig. Alternativt*	Andolex mundskylle væske (I)	Tablet Gabapentin 300 mg x 3 daglig **	Mundskylle væske (0.5% doxepin (IV), 2% morphine sv.t. 10 mg i 5 ml sterilt vand(III)) Tablet/Mixtur/S.C. Morfin 10 mg p.n. (max 4 – 6 gange daglig). Pl. Fentanyl eller Depot morfin (se skema nedenfor)***

*Panodil brusetabletter 1 g x 4 daglig eller Panodil suppositorier 1 g x 4 daglig.

** Ved mangelfuld effekt kan dosis af gabapentin øges op til max. dosis = 4800 mg dgl. med dosis øgning hver 3-4. dag (dosis øges med 900 mg i døgnet pr gang) (9). Nedtrapning foregår med samme intervaller. Gabapentin kapsler kan åbnes, og indholdet kan slemmes op i væsker eller gives per sonde. Når stomatitgenerne aftager, aftrappes gabapentin efter samme fremgangsmåde. Ved **nedsat nyrefunktion** samt til **ældre** reduceres dosis iht. tabel i www.promedicin.dk

*** Ved nyrepåvirkning eller morfinintolerans: Kaps/Mixt./Smeltetbl. Oxynorm 5-10 mg p.n. (max 4-6 gange daglig).

Ernæring

HDT med auto-HSCT medfører hos hovedparten af patienterne underernæring, idet kvalme, opkastning, mucositis og gastrointestinal dysfunktion samt opioidinduceret kvalme påvirker evnen og lysten til at ernæres (11-14).

Vægttab og tab af muskelmasse er allerede inden HDT-behandlingens start en kendt risikofaktor. Vægttab er en vigtig prognostisk indikator for dårlig overlevelse og respons på behandlingen. Derfor er gentagen ernæringsvurdering af patienten afgørende (12).

Ernæringsmåde

Enteral ernæring skal prioriteres. Anbefalet ernæringsmåde, i prioriteret rækkefølge:

1 - Per oral ernæring

- Energi- og proteinrig kost (næringstæt kost/kost til småtspisende)
- Hyppige måltider, hver 2.-3. vågne time, svt. 6-10 måltider
- Protein ved hvert måltid i form af mejeriprodukter, æg, ost, kød, fjerkræ eller fisk.
- Indtag af vand, te, kaffe og lightprodukter bør erstattes af:
 - primært proteinholdige drikke, såsom mejerivarer og soyadrik
 - sekundært sukkerholdige drikke, såsom sodavand/saft/juice

2 - Sondeernæring – enteral ernæring

- Der anvendes som førstevalg energirige præparater for patienter, som drikker sufficient selv eller tilføres væske iv ifbm. behandlingsregime, fx 1,3-2,0 kcal/ml og 20-25 E% protein, fx Nutrison Protein Plus Energy 1.5, Fresubin 2kcal HP, Isosource Protein.
- Bolusindgift anbefales som førstevalg. Ernæringsdrikke kan anvendes ved bolusinfusion. Understøt fortsat peroralt indtag, hvis muligt.

3 - Parenteral ernæring

- Hvis patienten ikke kan ernæres sufficient enteralt, anvendes parenteral ernæring. Anvend standard 3-kammerposer som førstevalg, fx SmofKabiven. Mixamin og splitvæsker kan anvendes i særlige tilfælde ved fx leverpåvirkning.
- Fasthold om muligt peroralt indtag.

Yderligere

Der henvises til diætist ved:

- Kreatinin > 200
- utilstrækkeligt indtag/indgift af energi og protein, fx mindre end 75% af behov.
- vægttab >5% siden første kontakt og igen ved yderligere vægttab.
- risiko for udvikling af refeeding syndrom

Refeeding syndrom

Refeeding syndrom kan defineres som svært elektrolyt- og væskeskift hos patienter, der gennemgår reernæring oralt, enteralt eller parenteralt (30). Risikoen stiger ved sværhedsgrad og varighed af utilstrækkeligt indtag og/eller underernæring. Biokemisk identificeres refeeding via ændringer i elektrolytniveauer ifbm. opstart af ernæring. Elektrolytniveauerne kan være i

normalområdet inden opstart af ernæring og falde markant efter opstart af ernæring. Hyppigst ses fald i kalium, fosfat og magnesium. Forud for opstart af ernæring bør gives tiamin og b-combin. Sideløbende med ernæringsbehandling gives multivitamin, tiamin og b-combin og eventuelle lave elektrolytter substitueres. Substitutionen bør umiddelbart føre til normalniveauer og alternativt øges. Gives indtil fuld optrappet ernæringsindtag/indgift.

Der henvises til lokale vejledninger, alternativt DSKE vejledning for refeeding for nærmere instrukser.

Træning og rehabilitering

Det er vist, at patienter, der gennemfører et systematisk træningsforløb fra diagnosetidspunktet til udskrivelsen efter højdosis kemoterapi og et efterfølgende genoptræningsforløb i kommunalt regi, bevarer deres fysiske styrke og har motivation til at deltage i systematiserede træningsforløb (28,29). Et målrettet trænings og rehabiliteringstilbud må afstemmes i forhold til lokale/regionale tilbud.

Referencer:

1. <http://www.mascc.org/antiemetic-guidelines>
2. <http://www.mascc.org/mucositis>
3. Blijlevens N, Schwenkglenks M, Bacon P, D'Addio A, Einsele H, Maertens J, Niederwieser D, Rabitsch W, Roosaar A, Ruutu T, Schouten H, Stone R, Vokurka S, Quinn B, McCann S; European Blood and Marrow Transplantation Mucositis Advisory Group. Prospective oral mucositis audit: oral mucositis in patients receiving high-dose melphalan or BEAM conditioning chemotherapy--European Blood
4. McCann S, Schwenkglenks M, Bacon P, Einsele H, D'Addio A, Maertens J, Niederwieser D, Rabitsch W, Roosaar A, Ruutu T, Schouten H, Stone R, Vorkurka S, Quinn B, Blijlevens N; EBMT Mucositis Advisory Group. The Prospective Oral Mucositis Audit: relationship of severe oral mucositis with clinical and medical resource use outcomes in patients receiving high-dose melphalan or BEAM-conditioning chemotherapy and autologous SCT. Bone Marrow Transplant. 2009;43(2):141-7.
5. Gibson RJ, Keefe DMK, Laila RV et al.: Systematic review of agents for the management of gastrointestinal mucositis in cancer patients. Sup. Care Cancer (2013) 21; 313-326.
6. Muehlbauer PM, Thorpe D, Davis A, Drabot R, Rawlings BL, Kiker E; Putting Evidence Into Practice: Evidence-Based Interventions to Prevent, Manage, and Treat Chemotherapy- and Radiotherapy-Induced Diarrhea; Clinical Journal of Oncology Nursing; Volume 13, Number 3, 336-341.
7. Gibson RJ, Keefe DMK, Laila RV et al.: Systematic review of agents for the management of gastrointestinal mucositis in cancer patients. Sup. Care Cancer (2013) 21; 313-326.
8. Papas AS, Clark RE, Martuscelli G, O'Loughlin KT, Johansen E, Miller KB. A prospective randomized trial for the prevention of mucositis in patients undergoing haematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2003 Apr;31(8):705-12.
9. Caraceni A, Zecca E, Bonezzi C, Arcuri E, Yaya Tur R, Maltoni M, Visentin M, Gorni G, Martini C, Tirelli W, Barbieri M, De Conno F. Gabapentin for neuropathic cancer pain: a randomized controlled trial from the Gabapentin Cancer Pain Study Group. J Clin Oncol 22: 2909-17, 2004.

10. Jensen N-H, Sjøgren P. Praktisk klinisk smertebehandling. Smerter ved cancer og kronisk non-maligne tilstande. 5. udg. Munksgaard Danmark 2009.
11. Bozzetti F, Arends J, Lundholm K, Mickelwright A, Zurcher G, Muscaritoli M. ESPEN guidelines on parenteral nutrition: non-surgical oncology. *Clinical nutrition* 28 (2009) 445-454.
12. Mercadente S. Parenteral versus enteral nutrition on cancer patients: indications and practice. *Support care cancer* (1998) 6: 85-93.
13. Arfons LM, Lazarus HM. Total parenteral nutrition and hematopoietic stem cell transplantation: an expensive placebo. *Bone Marrow Transplant.* 2005;36(4):281-8.
14. Winkler MF. American Society of Parenteral Nutrition Presidential Address: Food for thoughts: It's more than nutrition. *Journal of parenteral and enteral nutrition* (2007) vol. 31, no. 4.
15. Jarden M, Baadsgaard MT, Hovgaard DJ. A randomized trial on the effect of a multimodal intervention on physical capacity, functional performance and quality of life in adult patients undergoing allogeneic SCT. *Bone Marrow Transplantation*, 2009;43: 725-737.
16. Vallance JKH, Courneya KS, Jones LW. Differences in quality of life between non-hodgkin's lymphoma survivors meeting and not meeting public health exercise guidelines. *Psycho-Oncology*, 2005; 14: 979-991.
17. Dimeo F, Fetscher S, Lange W, Mertelsmann R, Keul J. Effects of Aerobic Exercise on the Physical Performance and Incidence of Treatment-related Complications After High-Dose Chemotherapy. *Blood*, 1997; 90:3390-3394.
18. Baumann FT et al. Physical activity for patients undergoing an allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: benefits of a moderate exercise intervention. *Eur J Haematol*, 2011; 87(2):14.
19. Wiskemann J et al. Effects of a partly self-administered exercise program before, during, and after allogeneic stem cell transplantation. *Blood*, 2010; 117 (9):2604-2613.
20. Knols RH, de Bruin ED, Uebelhart D et al. Effects of an outpatient physical exercise program on hematopoietic stem-cell transplantation recipients: a randomized clinical trial. *Bone Marrow Transplantation*, 2011; 46(9):1245-55.
21. Courneya KS, Sellar CM, Stevinson C et al. Randomized Controlled Trial of the Effects of Aerobic Exercise on Physical Functioning and Quality of Life in Lymphoma patients. *J Clin Oncology*, 2009; 27: 4605-4612.
22. Hayes S, Davies PSW, Parker T et al. Quality of life changes following peripheral blood stem cell transplantation and participation in a mixed-type, moderate-intensity, exercise program. *Bone Marrow Transplantation*, 2004; 33: 553-558.
23. Courneya KS, Jones LW. Effects of aerobic exercise training in anemic cancer patients receiving darbepoetin alfa: a randomized controlled trial. *The Oncologist*, 2008; 13: 1012-1020.
24. Schmitz KH, Courneya KS, Matthews C et al. American College of Sports Medicine Roundtable on Exercise Guidelines for Cancer Survivors. *Med Sci Sports Exerc*, 2011; 43(1):195.
25. Saltin B, Klarlund Pedersen B. Fysisk aktivitet - håndbog om forebyggelse og behandling. Sundhedsstyrelsen 2003. www.sst.dk
26. Rock CL, Doyle C, Demark-Wahnefried W et al. Nutrition and Physical Activity Guidelines for Cancer Survivors. *CA Cancer J Clin*, 2012; 62:242-274.

27. Courneya KS, Stevinson C, McNeely ML. Effects of Supervised Exercise on Motivational Outcomes and Longer-Term Behavior. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, DOI: 10.1249/MSS.0b013e3182301e06.
28. Bartels FR et. Al.: Optimized patient-trajectory for patients undergoing treatment with high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation. *Acta Oncol.* 2015 May;54(5):750-8. doi: 10.3109/0284186X.2014.999872. Epub 2015 Mar 11.
29. Svanberg A, et Al.: Addition of **Aprepitant** (Emend®) to Standard Antiemetic Regimen Continued for 7 Days after **Chemotherapy** for Stem Cell Transplantation Provides Significant Reduction of Vomiting.. *Oncology.* 2015;89(1):31-6. doi: 10.1159/000371523. Epub 2015 Feb 4.

11.5 Transfusionsstrategi

Anbefaling:

Behandling med blodkomponenter vil være indiceret i den kemoterapiinducerede cytopeniperiode.

- Indikation for transfusion med blodkomponenter skal følge Vejledning om blodtransfusion fra Sundhedsstyrelsen samt National Klinisk Retningslinje (1,2).
- Der skal foreligge informeret samtykke forud for behandling med blodkomponenter, og ordination, og indikation skal journalføres (1,2).
- Leukocytedepleterede blodkomponenter skal altid anvendes (5). I Danmark er alle blodkomponenter leukocytedepleterede og indeholder $< 1 \times 10^6$ leukocytter pr. komponent.
- Bestråling af cellulære blodkomponenter bør anvendes fra 7 dage før høst til afsluttet høstforløb (5) samt fra start af konditionering til 3 måneder efter. Er der anvendt TBI bør perioden forlænges til 6 måneder (5).
- Komplikationer opstået i forbindelse med blodtransfusion, eller som mistænkes at skyldes blodkomponenter, skal indberettes til den lokale blodbank (1).

Baggrund:

CMV-infektion kan overføres med leukocytholdige blodkomponenter, idet CMV virus hos immunkompetente ligger latent i leukocytter. Hos immunsupprimerede kan CMV give voldsom infektion. Overførsel af CMV infektion reduceres effektivt ved anvendelse af leukocytedepleterede blodkomponenter. Det er dog fortsat kontroversielt, om det er lige så effektivt som CMV-negative blodkomponenter (5).

Transfunderede leukocytter kan give anledning til alloimmunisering overfor HLA klasse I. Disse antistoffer kan give anledning til febril non-hæmolytisk transfusionskomplikation, refraktaritet overfor trombocyt-komponenter samt besværliggøre evt. senere transplantation.

Alloimmunisering forhindres effektivt ved transfusion med leukocytedepleterede blodkomponenter (6). Transfusionsassocieret Graft versus Host Disease (TA-GvHD) er en sjælden komplikation til blodtransfusion. Det skyldes immunkompetente T-lymfocytter i den transfunderede komponent som ikke bliver fjernet af patientens immunforsvar (hvilket normalvis sker) og derved engrafter og prolifererer i patienten, hvilket kan føre til GvHD. TA-GvH er fatal i 90 % af tilfældene og kan undgås ved at bestråle cellulære blodkomponenter med gamma- eller røntgenbestråling. Herved

fjernes cellernes evne til proliferation. Incidensen er ukendt, men skønnes at være meget lille (7). Der er konsensus blandt guidelines om at anbefale bestrålede komponenter til HDT-forløb, men graden af evidens baserer sig på randomiserede studier af moderat kvalitet (3,4). Den anvendte anbefaling i denne vejledning baserer sig på anbefaling fra EBMT.

Risikofaktorer for TA-GVHD (3,4):

- Medfødt eller erhvervet immundefekt. Specielt patienter med nedsat cellulær immunitet er i risiko.
- HLA homologi mellem patient og bloddonor ved anvendelse af HLA udvalgte komponenter eller komponenter fra familiemedlemmer.
- Et højt indhold af viable lymfocytter i blodkomponenten. Studier har vist, at antallet af viable lymfocytter falder eksponentielt i erythrocytkomponenter efter 3 dages opbevaring. Efter 3 ugers opbevaring er der stort set ingen viable lymfocytter tilstede. Der er dog general enighed om, at leukocytdepletering ikke er ligeværdig med bestråling.

Referencer:

1. Vejledning om blodtransfusion nr. 9038 af 15. januar 2015, Sundhedsstyrelsen
2. National klinisk retningslinje om transfusion med blodkomponenter Sundhedsstyrelsen 2014
3. Guidelines for prevention of transfusion-associated graft-versus-host disease (TA-GVHD), Australian and New Zealand Society of Blood Transfusion Ltd, 1st edition, January 2011
4. Guidelines on the use of irradiated blood components. BCSH Blood Transfusion Task Force Treleaven J et al January 2013
5. Apperley J et al (eds). EBMT-ESH Handbook on Haematopoietic Stem Cell Transplantation 2012, kapitel 9 Transfusion support in patients undergoing HSCT.
6. Leukocyte reduction and ultraviolet B irradiation of platelets to prevent alloimmunization and refractoriness to platelet transfusion. The Trial to Reduce Alloimmunization to Platelets Study Group. N Eng J Med 1997; 337: 1861-1869.
7. Williamson LM et al. The impact of universal leukodepletion of the blood supply on hemovigilance reports of posttransfusion purpura and transfusion-associated graft-versus-host disease. Transfusion 2007; 47: 1455-1467

11.6 Engraftment Syndrom (ES)

Baggrund:

"Engraftment" definerer den biologiske proces hvor transplanterede hæmatopoietiske stamceller producerer modne celler, der cirkulerer i det perifere blod. Ifølge EBMT Handbook 2019 defineres Engraftment syndrom (ES) som: "Høj, veltolereret feber af ikke-infektøs oprindelse opstået i tiden omkring engraftment¹.

Incidensen af ES i forbindelse med autologe transplantationer opgives til at være 9-70% ². Risikofaktorer (Auto/Allo) for udvikling af ES^{1,2}:

- Auto-HSCT for sygdomme ikke tidligere behandlet med intensiv kemoterapi (AID, AL, POEMS etc.)
- Intensitet af behandlingen: NMA < MEL < BEAM < TBI/CY
- MM patienter, tidligere behandling med bortezemib el. lenalidomid³
- PBSC som stamcellekilde
- Brug af G-CSF

Den specifikke patogenese bag ES er uklar, men involverer formentlig endothelcelle skade qua det cytotoxiske konditionerings regime med heraf følgende frigivelse af proinflammatoriske cytokiner (herunder IL-1, TNF- α og INF- γ , men en specifik cytokin ES profil er ikke identificeret). Sammenfaldende med neutrofil regeneration aktiveres yderligere cytokiner, neutrofil degranulation og oxydativ metabolisme medførende vævsskade og kapillary leak ansvarlig for de nedennævnte organmanifestationer^{2,4,5}.

Symptomer: Non-infektøs (neutropen) feber (ledsaget af CRP stigning), hududslæt, diarré og kapillær leak manifesterende sig i forskellige organsystemer som lungeødem, pleura effusion, ascites el. vægtøgning, lever- og nyrefunktionsnedsættelse og forbigående encephalopati. I den mest ekstreme form kan ses hæmodynamisk kollaps og multiorgan svigt³.

Diagnostiske kriterier:

Spitzers kriterier ⁴		Maiolino's kriterier ⁶
<p>Major kriterier:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Temp. > 38.3, uden infektiøs årsag 2. Rødt udslæt involverende > 25% af legemsoverfladen, uden anden årsag 3. Non-kardiogent lungeødem, med billeddiagnostiske forandringer og hypoxi 	<p>Minor kriterier:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Lever: Bilirubin > 34 µmol/l eller transaminaser > 2 gange over udgangspunktet 2. Nyre: se-creatinin > 2 gange over udgangspunktet 3. Vægtøgning > 2.5% over udgangspunktet 4. Midlertidig encephalopati uden anden årsag 	<p>Noninfektiøs feber + (én af de tre nedenstående kriterier indenfor 24 t før el. på et hvert tidspunkt efter engraftment):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Udslæt 2. Pulmonale infiltrater 3. Diarré (min 2 episoder af vandig afføring pr. dag uden positiv mikrobiologi)
<p>Diagnose: Alle 3 major kriterier eller 2 major kriterier og min. 1 minor kriterie opstået inden for 96 timer fra engraftment (neutrofile > 0.5 mia/L i to på hinanden følgende dage)</p>		

Tabel: Diagnostiske kriterier for engraftment syndrom (ES)

Behandling:

ES er oftest selvlimiterende og milde former kræver ikke nødvendigvis behandling, dog afbrydes G-CSF stimulation.

Ved progressiv / symptomatisk ES kan behandling være nødvendig. Ca 20% af patienterne kommer sig alene på understøttende behandling med anti-pyretika, diuretika, ilttilskud og evt. lokalbehandling af udslæt. Ved persisterende feber > 48 t efter opstart på antibiotika og negativ mikrobiologi, kan opstartes prednisolon 1 mg/kg² med hastig aftrapning til nul. I forbindelse med prednisolon seponering kan der ses "rebound" af syndromet, der nødvendiggør genoptagelse af behandlingen med langsommere aftrapning.

Referencer:

1. Carreras E et al. The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies 2019: pp. 316-7
2. Spitzer TR. Engraftment syndrome: double-edged sword of hematopoietic cell transplants. *Bone Marrow Transplant.* 2015 Apr;50(4):469-75. doi: 10.1038/bmt.2014.296. Epub 2015 Jan 12. PMID: 25581406.
3. Cornell RF, Hari P, Drobyski WR. Engraftment Syndrome after Autologous Stem Cell Transplantation: An Update Unifying the Definition and Management Approach. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015 Dec;21(12):2061-2068. doi: 10.1016/j.bbmt.2015.08.030. Epub 2015 Aug 29. PMID: 26327628; PMCID: PMC4639405.
4. Spitzer TR. Engraftment syndrome following hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2001 May;27(9):893-8. doi: 10.1038/sj.bmt.1703015. PMID: 11436099.
5. ElGohary G, Toor AA, Gergis U. Engraftment syndrome after allogeneic stem cell transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Bone Marrow Transplant.* 2023 Jan;58(1):1-9. doi: 10.1038/s41409-022-01849-6. Epub 2022 Oct 25. PMID: 36284212.
6. Maiolino A, Biasoli I, Lima J, Portugal AC, Pulcheri W, Nucci M. Engraftment syndrome following autologous hematopoietic stem cell transplantation: definition of diagnostic criteria. *Bone Marrow Transplant.* 2003 Mar;31(5):393-7. doi: 10.1038/sj.bmt.1703855. PMID: 12634731.

Opfølgingsprogrammet efter et HDT med auto-HSCT forløb kan overordnet opdeles i den sygdomsspecifikke opfølgning, som følger de nationale guidelines for de specifikke sygdomme samlet under Dansk Hæmatologisk Selskab www.hematology.dk, og de aspekter som relaterer sig mere generelt til HDT behandlingen. Sidstnævnte beskrives i det følgende og kan opdeles i:

- a. Organscreening
- b. Vaccinationsprogram
- c. Screening for solid cancer

12.1. Organscreening

I det følgende beskrives rekommandationer for opfølgning efter autolog HDT. Rekommandationerne følger guidelines fra European Bone Marrow Transplantation (EBMT) og/eller fra International Bone Marrow Transplantation organisationen (IBMT).

Almen vurdering af organfunktion: Nyre- og leverfunktion overvåges rutinemæssigt ved standardblodprøver. Kardiell funktion vurderes klinisk og kun ved suspicio suppleres med EKG, ekkokardiografi etc. Vanlige samarbejdende afdelinger involveres ved behov som i ethvert andet kontrolforløb.

Særlige forhold efter HDT med auto-HSCT:

Thyroidea: Både hypothyroidisme og autoimmun thyroiditis kan ses efter stamcelletransplantation. Det anbefales derfor, at der udføres screening TSH, T3 og T4 årligt (1,2)

Gonader: Der kan hos både mænd og kvinder optræde klinisk og endokrin dysfunktion af gonader. For mænd med nedsat libido eller erektil dysfunktion måles FSH, LH og testosteron, og patient henvises evt. til endokrinologisk vurdering. For kvinder der er postmenopausale anbefales internationalt årlig gynækologisk kontrol og evt. hormonsubstitution. Generelt anbefales gynækologisk/endokrinologisk vurdering af yngre HDT-behandlede patienter (1,2). Se venligst Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi under "Guidelines for premature ovarian insufficiency" mhp. hormon substitution for yngre kvinder via nedenstående link:
<http://static.squarespace.com/static/5467abcce4b056d72594db79/546e7749e4b0d969a4f6cf60/546e7746e4b0d969a4f6cc6c/1396104562000/Premature-Ovarian-Insufficiency-POI.pdf?format=original>

12.2 Revaccinationsprogram

Se skema side 56

Der foreligger klare rekommandationer angående vaccination af HDT patienter (3,4). Immunrestitutionen efter behandling af grundsygdom og efter HDT er langsom, men ikke desto mindre anbefales opstart af vaccinationer 3 måneder efter HDT. Dette da selv en mindre beskyttelse kan have klinisk betydning.

Der anbefales, at de familiemedlemmer, man deler husstand med, bliver influenzavaccineret for at undgå smitte af patienten. I denne situation hos egen læge (3-8).

Vedr vaccination Shingrix: Vaccinationen vurderes ikke at give bedre beskyttelse end 1 års profylakse, hvorfor denne ikke anbefales som rutine-vaccination.

Vaccinationer med levende svækkede organismer er kontraindicerede, indtil fuld immunrestitution er indtruffet, i praksis ca. 24 mdr. post-HDT. En test for immunrestitution kan være at måle antistofsvaret på vaccination med ikke-levende organismer. I DK betyder kontraindikationen i praksis, at patienter skal frarådes rejser til områder med gul feber eller til områder med mæslinger epidemi i 2 år efter HDT, samt at der altid skal forespørges vedrørende vaccination uden for standardprogrammet.

Vaccination	3 mdr.	4 mdr.	5.mdr	6 mdr.	8 mdr.	10 mdr.	12 mdr.	kommentar
Difteri, tetanus og acellulær kighost				x	x	x		
Pneumokok 13-valent (Prevenar)	x	x	x					Hvis der er givet Rituximab indenfor de seneste måneder dårligt respons, overvej immunglobulin substitution og senere vaccination (min. 6mdr. post HDT)
Pneumokok 23-valent (pneumovax)							x	Kun hvis der er givet 13-valent vaccine
Influenza				x				Første sæson efter HDT men minimum 6 mdr. efter. Giv evt. en boost hvis lymfocytallet er lavt
HPV				X*				
MMR								Tidligst 24 mdr. post HDT, levende svækket vaccine
Gul feber								Tidligst 24 mdr. post HDT, levende svækket vaccine

* Vedr. HPV revaccination. Patienter som tidligere er blevet HPV vaccineret bør re-vaccineres i regi af egen læge tidligst 6 mdr post HDT, med 3 doser (6, 7 og 12mdr.)

12.3 Screening for sekundær malignitet

- For kvinder, der har modtaget stråleterapi mod mediastinum, anbefales mammografiscreening startende ca. 8 år efter strålebehandling og senest ved 40 års alder. For den pædiatriske population screening fra 25 års alder (9).
- Alle patienter informeres om risiko for sekundær cancer. Patienter rådgives om at undgå risikofaktorer for sekundær cancer, herunder tobak og unødigt solesponering (9).
- Ved rutinekontroller udføres almindelig klinisk undersøgelse af patienter som screening for sekundær malignitet (9).

Referencer:

1. Majhail N. S *et al*: Recommended Screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2012; 5 (1): 1-30
2. Majhail N. S *et al*: Surviving the cure: long term follow up of hematopoietic cell transplant recipients. *Bone Marrow transplantation* 2013; 48: 1145-1151
3. Tomblin M *et al*: Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplant recipients: a global perspective. *Biological Blood Marrow Transplant* 2009;15: 1143-1238
4. Cordonnier C *et al*. Vaccination of haemopoietic stem cell transplant recipients: guidelines of the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *Lancet Infect Dis.* 2019 Jun;19(6):e200–e212. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30600-5. Epub 2019 Feb 8. PMID: 30744963.
5. Engelhard D. *et al*: European guidelines for prevention and management of influenza in hematopoietic stem cell transplantation and leukemia patients: summary of ECIL-4 (2011), on behalf of ECIL, a joint venture of EBMT, EORTC, ICHS, and ELN. *Transplant Infectious Disease*;15:219-232
6. Cordonnier C. *et al*: Long-term persistence of the immune response to antipneumococcal vaccines after allo-SCT: 10-year follow up of the EBMT-IDWP01 trial. *Bone Marrow Transplantation* 2015 April 13 EPUB AHEAD OF PRINT
7. Bastidas A. *et al*: Effect of recombinant zoster vaccine on incidence of herpes zoster after autologous stem cell transplantation: a randomized clinical trial. *JAMA* 2019; 322:123.

8. Lerchenfeldt S. M. *et al*: Vaccination adherence in hematopoietic stem cell transplant patients. A pilot study on the impact of vaccination cards and reminder telephone calls. *Transplant Infectious Disease* 2013; 15: 634-638
9. Kamboj M. *et al*: Vaccination of the Stem Cell Transplant (SCT) recipient and the Hematologic Malignancy patient. *Infect Dis Clin North Am.*2019 June;33 (2): 593-609.
10. Janssen M. *et al*: Vaccine responses in adult hematopoietic stem cell transplant recipients: a comprehensive review. *Cancers* 2021, 13, 6140.
11. Secondary solid cancer screening following hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 2015; Aug;50(8):1013-23

12. Appendiks

HCT CI score:

Score	Komorbiditet	Definitioner	Komorbiditet	
			JA	NEJ
1	Arytmier	Tidligere behandlingskrævende atrieflimmer eller -flagren, syg sinus-syndrom og ventrikulære arytmier.		
1	Kardiel	Tidligere koronar arterie sygdom, hjerteinsufficiens eller myokardieinfarkt ¹⁾ , eller EF ≤ 50% på transplantationstidspunktet ²⁾ .		
1	Inflammatorisk tarmsygdom	Tidligere behandlingskrævende Morbus Crohn eller colitis ulcerosa.		
1	Diabetes	Behandlingskrævende med insulin eller perorale antibiotika, ikke diæt alene, på transplantationstidspunktet.		
1	Cerebrovaskulærsygdom	Tidligere TCI eller cerebrovaskulært insult		
1	Psykiske forstyrrelser	Depression/angst der kræver psykiatrisk vurdering eller behandling på transplantationstidspunktet.		
1	Lever sygdom – mild	Kronisk hepatitis, bilirubin > ULN ³⁾ til 1,5 x ULN eller AST/ALT ⁴⁾ > ULN til 2,5 x ULN ³⁾ på transplantationstidspunktet		
3	Moderat/svær lever sygdom	Levercirrhose, bilirubin > 1,5 x ULN ³⁾ eller AST/ALT ⁴⁾ > ULN til 2,5 x ULN ³⁾ på transplantationstidspunktet		
1	Overvægt	Voksne: BMI > 35, børn: BMI ≥ 95 percentilen for relevant alder, på transplantationstidspunktet.		
1	Infektion	Dokumenteret infektion eller feber af ukendt årsag som er behandlingskrævende, før, under og efter start af konditionering.		
2	Reumatologi	Tidligere systemisk lupus erythematosus (SLE), reumatoid artrit (RA), polymyositis, bindevævssygdom (CTD) eller polymyalgia rheumatica.		
2	Mavesår	Tidligere behandlingskrævende mavesår.		
2	Nyrelidelse	Serum-kreatinin > 0,177 mmol/l eller i dialyse på transplantationstidspunktet eller tidligere nyretransplanteret.		
2	Moderat lungelidelse	Diffusionskapacitet og/eller FEV ₁ ≤ 65 og < 80% eller dyspnø ved let fysisk aktivitet på transplantationstidspunktet.		
3	Svær lungelidelse	Diffusionskapacitet og/eller FEV ₁ ≤ 65 eller hviledyspnø eller iltkrævende på transplantationstidspunktet		
3	Tidligere tumor	Tidligere behandlingskrævende tumor, med undtagelse af ikke-melanom hudcancer.		
3	Hjerteklapsygdom	På transplantationstidspunktet med undtagelse af mitralklap-prolaps.		

