

SOP

Transplantation med hematopoetiska stamceller

Hematologisektionen Cancercentrum
Norrlands Universitetssjukhus

Utgiven 2007-06-07

Reviderad 2018-02-14

av Cecilia Isaksson, Lars Skagerlind och Fredrik Åström

Senaste ändring

<i>Ämne/område/metod</i>	<i>Kapitel</i>	<i>Ändringsdatum</i>
Transplantationsmetoder	1	2018-01-26
Urvalskriterier och initiering av patienter för stamcellstransplantation	2	2018-01-26
Provtagning vid inläggning	4.3	2018-01-26
Chimerism vid allo, frekvens	5.2	2018-01-26
Kontroller och övervakning under vårdtiden, hela kapitlet	6	2018-01-26
Veno-ocklusiv sjukdom (VOD)	10.3	2018-01-26
TAM, behandling	10.5.2	2018-01-26
Beställning och dos av stamceller, hela kapitlet	11	2018-01-26

Sammanställd och bearbetad av Lillemor Eliasson

I samarbete med Åsa Bäcklund Moore, Karin Forsberg, Åsa Hellström, Katarina Larsson, Vladimir Lazarevic, Ulla Lindkvist, Kristina Nilsson, Anders Wahlin, Fredrik Åström.

Godkänd av medicinskt kvalitetsansvarig
Fryderyk Lorenz

TRANSPLANTATION (SCT) MED HEMATOPOETISKA STAMCELLER	6
1 TRANSPLANTATIONSMETODER	6
1.1 Autolog stamcellstransplantation (auto-SCT)	6
1.2 Allogen stamcellstransplantation (allo-SCT) med intensiv konditioneringsbehandling	6
1.3 Allogen stamcellstransplantation med reducerad konditionering – RICT	6
2 URVALSKRITERIER OCH INITIERING AV PATIENTER FÖR STAMCELLSTRANSPLANTATION	7
2.1 Tillägg för allogen stamcellstransplantation (allo-SCT)	7
3 ANMÄLAN OCH ADMINISTRATION	8
3.1 Information till patienten	8
3.2 Planering av patient för besök och inläggning	8
3.3 Dokumentation, kontakter	8
3.3.1 Förberedelser inför SCT	10
4 INLÄGGNING FÖR SCT	11
4.1 Inläggningsanteckning	11
4.2 Patientomhändertagande	11
4.3 Provtagning och förberedelser vid inläggning	11
4.3.1 HLA klass I vid auto-SCT	11
4.3.2 Chimärism vid allo-SCT	11
5 CHIMÄRISM VID ALLO-SCT	11
5.1 Bakgrund	11
5.2 Metod, tidpunkt och remiss för provtagning	12
6 KONTROLLER OCH ÖVERVAKNING UNDER VÅRDTIDEN	12
6.1 Regelbundna kontroller, provtagning och övervakning i slutenvård	13
6.1.1 Vid inläggning	13
6.1.2 Dagligen (x 1)	13
6.1.3 Dagligen (x 2)	13
6.1.4 Måndag, onsdag, fredag (x III)	13
6.1.5 Måndag, torsdag (x II)	13
6.1.6 Varje vecka (x I)	14
6.1.7 Tillägg efter nyligen inlagd central infart	14
6.1.8 Tillägg under konditionering	14
6.1.9 Tillägg vid feber	14
6.1.10 Tillägg vid tarm-GvHD	14

6.1.11	Tillägg vid stamcellsinfusion	14
6.2	Virusövervakning	14
6.2.1	CMV-screening (allo-SCT)	14
6.2.2	CMV-screening övriga	15
6.2.3	EBV-screening (allo-SCT)	15
6.2.4	EBV-screening övriga	15
7	ÖVERSIKT AV BEHANDLINGAR VID STAMCELLSTRANSPLANTATION	16
8	PROFYLAX	17
8.1	Antimikrobiell profylax	17
8.2	GvHD-profylax till allo-SCT	17
8.3	Övrig profylax till allo-SCT	17
8.4	Tillväxtfaktorer	18
8.5	Övrig profylax	18
9	INFEKTIONSBEHANDLING	18
10	SPECIELLA KOMPLIKATIONER EFTER SCT	18
10.1	GvHD	18
10.2	Rejektion	18
10.2.1	ATG-dosering före förnyad stamcellstillförel	18
10.3	Veno-okklusiv sjukdom (VOD)	19
10.3.1	Orsak	19
10.3.2	Diagnos	19
10.3.3	Gradering	19
10.3.4	Behandling	19
10.4	Hemorragisk cystit	19
10.4.1	Orsak	19
10.4.2	Diagnos	19
10.4.3	Behandling	19
10.5	Transplantationsassocierad mikroangiopati (TAM)	20
10.5.1	Diagnos	20
10.5.2	Behandling	20
<p>Behandling är inte etablerad. Utsättning av ciklosporin bör starkt övervägas. Utred och behandla ev. infektion. Rapporter finns om effekt av eculizumab och rituximab.. Tillförel av färskfrusen plasma och plasmabyte kan övervägas även om effekten oftast är tveksam. I övrigt ges symptomatisk terapi med transfusioner och antihypertensiva.</p>		20
10.6	TRALI	20
10.7	Bronkiolitis obliterans syndrom (BOS)	20
10.7.1	Orsak	20
10.7.2	Diagnos/symtom	20
10.7.3	Behandling	21

10.8	Posttransplant lymphoproliferative disease (PTLD)	21
10.8.1	Orsak	21
10.8.2	Diagnos och prognos	21
10.8.3	Preemptiv behandling	21
10.8.4	Övrig behandling	21
11	BESTÄLLNING OCH DOS AV HEMATOPOETISKA STAMCELLER	21
11.1	Remiss för beställning	21
11.2	Stamceller vid auto-SCT	22
11.2.1	Försiktighet frysta celler	22
11.2.2	Dos av stamceller skördade från perifert blod vid auto-SCT	22
11.2.3	Bearbetning av skörd	22
11.2.4	Allogen benmärg	23
11.2.5	Allogena perifera stamceller	23
11.2.6	Navelsträngsblod	23
12	INFUSION AV STAMCELLER OCH DONATORLYMFOCYTER	24
12.1	Ansvar och dokumentation	24
12.2	Förbehandling inför tillförsel av humana celler	25
12.3	Premedicinering	25
12.4	Tillvägagångssätt vid transplantation och DLI	25
12.4.1	Förberedelse av patientrum	25
12.4.2	Utrustning och hygien vid transplantation av färska stamceller och DLI	25
12.4.3	Utrustning och hygien vid transplantation av frysta stamceller och frysta donatorlymfocyter	26
12.4.4	Åtgärder inför och under infusion av humana celler	27
12.4.5	Om cellpåsen går sönder	27
12.4.6	Infusionstid av stamceller och donatorlymfocyter	28
12.4.7	Övervakning vid infusion av stamceller och donatorlymfocyter	28
12.5	Akuta reaktioner och biverkningar vid infusion av humana celler	29
12.5.1	Biverkningar av DMSO vid användning av frysta celler	29
12.5.2	Bakteriell kontaminering	29
12.5.3	Fettemboli	29
12.5.4	Blödning	29
12.5.5	Akuta immunologiska komplikationer efter tillförsel av allogena celler	29
13	UTSKRIVNING, UPPFÖLJNING	31
13.1	Epikris	31
13.1.1	Utskrivning till hemmet	31
13.1.2	<i>Utskrivning till patienthotell</i>	32
13.1.3	<i>Behandlingsserie</i>	32
13.2	Samordning	32
13.3	Bokning och planering	32
13.4	Medicinering	32
13.5	Kontroller	32
13.6	Hygienregler och exposition för smittämnen	33

13.7	Transfusioner efter transplantation	33
13.8	Sjukskrivning, skolgång	33
13.9	Rapportering och dokumentering	34
14	REFERENSER	35

Transplantation (SCT) med hematopoetiska stamceller ¹

1 Transplantationsmetoder

1.1 Autolog stamcellstransplantation (auto-SCT)²

Autolog stamcellstransplantation (auto-SCT) har i Sverige använts i behandlingen av maligna blodsjukdomar sedan mitten av 1980-talet, i Umeå sedan 1993. Till en början användes auto-SCT som ersättning för allogen benmärgstransplantation (allo-BMT) när lämplig givare inte fanns till hands. Med växande kunskaper om risker och effekter av de olika transplantationsformerna har det dock visat sig att autolog transplantation är ett förstahandsalternativ i vissa situationer, medan allogen transplantation fortfarande är förstahandsalternativet i andra fall.

Auto-SCT betecknas ibland även som högdosbehandling med stamcellsstöd. Denna beteckning är mindre adekvat eftersom den tumörcelleradikerande terapin har en sådan intensitet att de stamceller som återförs till patienten inte bara är ett stöd för återhämtning av märgfunktionen. De är nödvändiga för att detta ska inträffa. Eftersom sådan hög intensitet är det vanligaste används här beteckningen auto-SCT.

I början av 1990-talet visade det sig vara möjligt att skörda stamceller för autolog transplantation från perifert blod genom användning av hematopoetiska tillväxtfaktorer. I praktiken är det nästan enbart G-CSF som används idag, men plerixafor används som komplement när standard-priming inte ger tillräcklig effekt.

Förbehandlingen (konditionering) syftar i första hand till att eradikera kvarvarande maligna celler hos patienten men den gör det också möjligt för de stamceller som tillförs patienten vid transplantationen att rota sig i benmärgen och ge upphov till en ny benmärg. Eftersom känsligheten för olika cytostatika varierar mellan olika sjukdomar ser konditioneringen olika ut vid olika sjukdomar. Några ofta använda konditioneringar finns beskrivna i ett särskilt dokument. Utvecklingen är mycket snabb inom området vilket medför att rutinerna ständigt förändras. Indikationerna för transplantation förändras kontinuerligt med växande kunskap. Därför kan några exakta riktlinjer för indikationerna inte anges här. I de fall där det finns nationella riktlinjer som beskriver indikation för en given diagnos följs dessa.

Det har även visat sig att vissa patienter med autoimmun sjukdom som inte kan kontrolleras med läkemedelsbehandling genom auto-SCT få långvarig sjukdomskontroll. Här antas effekten utgöras av den immunosuppression som auto-SCT ger men även generation av nya toleranta t-cellskloner.

1.2 Allogen stamcellstransplantation (allo-SCT) med intensiv konditioneringsbehandling

Allogen stamcellstransplantation är en etablerad behandlingsform vid akuta och kroniska leukemier, samt vid vissa immunbristtillstånd och metabola sjukdomar. De goda resultaten vid allo-SCT kan tillskrivas en kombination av dels den starka förbehandlingen (strålning och/eller cytostatika; s.k. konditionering), dels immunologiska mekanismer (graft-versus-leukemia effekt; GVL) dvs donatorns lymfocyter dödar tumörceller som finns kvar efter konditioneringsbehandlingen. Av de två komponenterna är möjligen GVL-effekten viktigast, åtminstone vid kronisk myeloisk leukemi (KML).

Avsikten med den s.k. myeloablative konditioneringen är att utradera alla tumörceller – och dessutom den friska delen av benmärgen – varefter patienten ”räddas” av donatorns stamceller. Den extremt starka cytostatika- och eventuella strålbehandling som används kan få som följd svåra, ibland dödliga, komplikationer med slemhinneskador, infektioner och multiorgansvikt. En allo-SCT är följaktligen behäftad med lång vårdtid, betydande kostnader, samt ett avsevärt lidande, och reellt livshot för patienten.

1.3 Allogen stamcellstransplantation med reducerad konditionering – RICT

Mot bakgrund av GVL-effektens betydelse och den konventionella konditioneringsbehandlingens risker, har det utarbetats en teknik, där konditioneringsbehandlingen inte längre avses vara ablativ, utan istället huvudsakligen immunosuppressiv. Avsikten är att med en mindre toxisk konditioneringsbehandling bereda väg för donatorns

stamceller, dvs förhindra rejektion. När väl donatorcellerna etablerats kommer donatorlymfocyterna att via GVL-effekten eliminera kvarvarande tumörceller.

Se även avsnitt nedan om chimärism [5](#).

Vid allogen transplantation med reducerad förbehandling (RICT) är det vanligt att patientegna celler förblir kvar i blod och märg under längre tid. Därför är betydelsen av chimärismundersökning störst vid RICT, men samma principer gäller även för allogen transplantation med standardkonditionering.

Tanken är alltså att undvika den extremt starka celldödande konditioneringsbehandlingen men ändå ge det nya immunförsvaret möjlighet att uttradera sjukdomen. Förhoppningen är att med detta tillvägagångssätt reducera den transplantationsrelaterade mortaliteten och ändå kunna erbjuda en kurativ behandling.

Eftersom förbehandlingen vid RICT är reducerad jämfört med myeloablative konditionering är risken för tidigt recidiv av grundsjukdomen sannolikt ökad under en period innan patienten har fått någon GVL-effekt. RICT kan därför vara mindre lämpligt för patienter med högrisk-AML som bedöms tåla ”full konditionering”, men RICT är sannolikt ett bättre alternativ än myeloablative konditionering för patienter med lågmaligna eller icke-maligna sjukdomar oberoende av ålder.

I regel används perifera stamceller för att göra aplasiperioden så kort som möjligt. Transplantationen genomförs på vanligt sätt.

Behandlingsschema se avsnitt om [konditionering](#).

2 Urvalskriterier och initiering av patienter för stamcellstransplantation

Se respektive Nationella riktlinjer för indikationsbeskrivning.

Innan definitivt beslut kan tas om genomförande och val av transplantation måste pretransplantationsutredning vara genomförd enligt anvisningar.

Se även Comorbiditetsindex som ligger i [Pretransplantationsutredning SOP](#).

Patientansvarig läkare (PAL) håller sig ajour med respektive diagnos vårdprogram och vilka urvalskriterier som gäller för stamcellstransplantation för att kunna initiera patienter till transplantationsprogrammet³. Detta ska ske i samråd med transplantationsansvarig läkare. Patienten presenteras på transplantationsrond och sätts upp på transplantationslistan. Se nedan ”Anmälan och administration” [3](#)

2.1 Tillägg för allogen stamcellstransplantation (allo-SCT)

Fullständig vävnadstypnings beställs genom att på vävnadstypningsremissen välja ”Familjeutredning” för patient som planeras för allogen stamcellstransplantation. CMV-serologi (IgG, IgM), blodgruppsbestämning samt viktkontroll ska utföras samtidigt med vävnadstypning. För patienter som saknar familjegivare kan URD-sökning initieras efter samråd med transplantationsansvarig läkare. Se detaljerad information i avsnitt om [”Donator och stamcellsskörd SOP”](#)

3 Anmälan och administration

- PAL tar en första kontakt med transplantationsansvarig läkare för att initiera en patient till transplantationsprogrammet. Kontakten kan ske muntligt men ska följas upp med skriftlig dokumentation se nedan.
- ☎ För de patienter som från början sköts utanför Norrlands Universitetssjukhus i Umeå kan den initiala kontakten tas med specialist på Cancercentrum, hematologi-lymfomsektionen.
- 📎 Remiss skickas till Hematologisektionen. Remissen ska innehålla fullständiga personuppgifter inklusive **telefonnummer** och adress. Se även punkt nedan. Detta gäller även de patienter där en stamcellsskörd bara ska läggas i frysen för framtida behov. För allogen transplantation anges även uppgifter enligt 2.1 ovan.
- 📎 Sammanfattning görs av patientens sjukdomshistoria inklusive diagnosdatum, ev. planerade och/eller genomgångna behandlingsregimer med datum och resultat. Eventuella relapsdatum och stadiindelning dokumenteras. **Fullständig journalkopia från diagnostillfället skickas.**
- 📎 Innan transplantation skickas information i enlighet med dokumentet "Pretransplantationsutredning, se särskilt dokument.
- Preliminär tidsplanering görs för patienten tillsammans med transplantationskoordinator, planeringen dokumenteras i journal och lämnas till transplantationskoordinator som skriver in patienten på transplantationslistan. Listan är tillgänglig för alla på transplantationsronden. Preliminärsvar med kort info om planeringen skickas till inremitterande.
- 📎 Patienter som övervägs för allogen transplantation planeras till transplantationserfaren hematolog för bedömning.

3.1 Information till patienten

Information till patienten om transplantationen ska ges av läkare och annan vårdpersonal som **har kännedom om transplantationsproceduren och vilken typ av transplantation som patienten ska genomgå**. Det är viktigt att rätt skriftlig information lämnas till patienten.

- ✚ Beställ skriftlig information av transplantationskoordinator för att ge till patienten, den kan skickas samma dag via fax eller e-post. Alternativt kan patientinformationen hämtas på www.vll.se eller [här](#).
- ✚ Medföljande anhörig till patienten (Västerbottenspatienter) kan få ersättning av landstinget för resa. [Se information från kliniken.](#)
- ✚ Patienten ska informeras om registrering av data och lämna ett [signerat samtycke](#).

3.2 Planering av patient för besök och inläggning

Planering för mottagningsbesök eller inläggning av donator och/eller patient ska ske i samarbete med transplantationskoordinator. Se dokument "[Donator och stamcellsskörd SOP](#)".

- 📎 Efter att den skriftliga remissen inkommit till transplantationsansvarig läkare eller hematolog upprättas en preliminär tidsplan för skörd och transplantation. PAL meddelas.
- Transplantationskoordinator kontrollerar med transplantationsansvarig läkare vilken konditionering och typ av transplantation som planeras eller hur och när skörd eller utredning ska göras. Bokning till mottagning eller avdelning ska göras enligt förtryckta utredningar på respektive planeringsblad eller behandlingsprogram. För uppföljning se nedan **13**.

3.3 Dokumentation, kontakter⁴

- Varje steg som tas i transplantationsplaneringen ska dokumenteras i journal under sökordet *Transplantation* eller under annat relevant sökord. Se manual för datajournal samt **12.1 nedan**. Ex. påbörjad familjeutredning, när svar erhållits, resultat och fortsatt planering. Var och en med dokumentationsansvar utför dessa uppgifter.
- 📎 Svar till inremitterande läkare skickas vid utskrivning från vårdavdelning samt efter mottagningsbesök.

- ✎ Återremittering av patient som är färdigbehandlad sker efter 3-månaderskontrollen för autologtransplanterade och tidigast efter 3-års kontroll av allogentransplanterad. Undantag från detta gäller för autologt stamcellstransplanterade myelom- och lymfompatienter från Norrbotten och Västernorrland som från och med hösten 2012 återremitteras direkt efter transplantation.
- ☎ Förändringar i patientens tillstånd som föranleder tidsförändringar i skörde- eller transplantationsplanering meddelas transplantationskoordinator eller vid transplantationsrund.

Adress: Hematologisektionen, Cancercentrum, Norrlands Universitetssjukhus, 901 85 Umeå.

Norrlands Universitetssjukhus växel 090 785 0000
Hematologjour 070 653 2621
Transplantationskoordinator 090 785 2621

transplant.team@vll.se

3.3.1 Förberedelser inför SCT

Förändringar i patientens tillstånd som kan föranleda ändringar i tidsplan ska omgående meddelas transplantationskoordinator och/eller transplantationsansvarig läkare.

Pretransplantationsutredning ska vara utförd. Se dokument om "[Pretransplantationsutredning SOP](#)" för allogen respektive autolog transplantation.

Utredningsresultat från pretransplantationsutredning ska finnas till hands för bedömning av läkare senast veckan före transplantationsinläggning.

PAL bedömer pretransplantationsutredning och planerar vid behov för komplettering vid transplantationsinläggning.

Se [Kvalitetsmanual](#) vid avvikelser för uppställda kriterier.

Tandsanering ska vara avslutad minst 14 dagar före start av konditionering.

Eventuell fertilitets- och menstruationsuppskjutande åtgärd ska vara startad i god tid. Eventuell infrysning av sperma ska vara planerad.

Transplantationskoordinator förbereder inläggning genom att:
ta fram "Planeringsblad" m.m. samt boka tider för undersökningar och skriva remiss för ev. CVK-inläggning.
Lägger fram pretransplantationsutredning till planerad PAL alt. transplantationsansvarig läkare senast veckan innan inläggning.

Kontrollerar om läkemedel finns som kan behövas vid konditionering.

4 Inläggning för SCT

4.1 Inläggningsanteckning

Denna ska innehålla alla relevanta uppgifter om patientens tidigare sjukdomar, aktuell sjukdom, given behandling, förlopp och behandlingssvar samt status vid inläggning. Se även sammanfattning av pretransplantationsutredning som gjorts för patienten.

4.2 Patientomhändertagande

<i>Hygien/patientrum</i>	<p>Patienter som läggs in för transplantation ska förses med enkelrum. Speciella städ- och hygienrutiner ska följas. Se dokument som beskriver avdelningens hygienrutiner. Patienten erbjuds att ha en anhörig boende på rummet.</p>
<i>Nutrition</i>	<p>Se Livsmedelshantering tx- och immunsupprimerade SOP. Se dietistens anvisningar om hur kontakt förmedlas.</p>
<i>Psykosociala aspekter</i>	<p>Se kurators instruktioner.</p>
<i>Fysisk aktivitet</i>	<p>Se sjukgymnastens anvisningar.</p>
<i>Omvårdnad</i>	<p>Omvårdnad för transplantationspatienter bedrivs enligt praxis för patienter med hematologiska sjukdomar. Dokument som ligger till grund för omvårdnaden är sektionens transplantationsprogram och PM godkända av medicinskt ansvarig sektionsschef samt avdelningschef. Även nationella riktlinjer i "Vårdhandboken" med lokala tillägg gäller. Aktuella omvårdnadsdokument finns digitalt lagrade i G:\Onkologiska kliniken\Hematologisektionen\Omvårdnad. Översikt över aktuella dokument finns i kvalitetsmanualen.</p>

4.3 Provtagning och förberedelser vid inläggning

Prover tas enligt planeringsblad för [autolog-SCT](#) respektive [allogen-SCT](#). Provtagning kan skilja sig något åt beroende på diagnos och typ av transplantation. Eventuellt ska CVK-inläggning planeras, tre lumen behövs vid allogen stamcellstransplantation och två lumen för autolog transplantation. Ofta ska patienten träffa tandhygienist. Planeringsblad/arbetslista i datajournal kan innehålla individuella ordinationer. Blodgruppering görs för patienter som gjort pretransplantationsutredning på annat sjukhus. Odlingar görs vid inläggning på patienter som har haft multiresistent bakterie (MRB) eller vårdats vid enhet med aktuell spridning av MRB. Se <http://www.vll.se/Startsida/for-varldgivarer/behandlingsstod-och-varldriktlinjer/varldhygien>, för aktuell information.

4.3.1 HLA klass I vid auto-SCT

HLA-typning klass I utförs på alla patienter som ska autologtransplanteras. Detta görs som förberedelse om behov av HLA-matchade trombocyter skulle uppstå.

4.3.2 Chimärism vid allo-SCT

Prov för att spara patientens DNA tas vid inläggning för att kunna följa utveckling av andel donator/recipient celler. Om LPK är > 3 tas 3 st 7 ml EDTA-rör. Om LPK är < 3 tas 4 rör.

5 Chimärism vid allo-SCT

5.1 Bakgrund

Med chimärism avses här förekomst av genetiskt material från donatorn respektive patienten (recipienten) i patientens blod eller benmärg efter allogen transplantation av benmärg eller perifera stamceller.

Syftet med att undersöka chimärism efter allogen transplantation är att få veta hur stor andel av cellerna som härrör från donatorn respektive patienten. Om patientceller finns kvar en längre tid efter transplantation ökar risken för att malign sjukdom hos patienten ska återkomma. Å andra sidan ökar möjligen risken⁵ för GVHD om 100% donatorchimärism uppnås snabbt efter transplantation. Chimärismundersökning är också av intresse

senare i förloppet. Under de senaste åren har det visats att risken för återfall av leukemi ökar om patientens egna celler återkommer efter att tidigare ha varit försvunna. I sådana fall kan infusion av donatorlymfocyter (DLI, se [Donatorlymfocyt SOP](#)) användas för att på nytt uppnå s.k. full donator-typ, d.v.s. de ursprungliga patientcellerna kan på nytt ersättas fullständigt av donatorceller, vilket minskar risken för återfall, genom den s.k. graft-versus-leukemia-effekten (GVL).

Chimärismundersökning är möjligt med PCR-baserad analys av s.k. mikrosatelliter (syn. tandem repeats, STR). Denna metod utnyttjar det faktum att vissa delar av individens DNA upprepas på ett unikt sätt, vilket alltid gör det möjligt att identifiera genetiskt material från en viss individ. Med regelbunden provtagning för analys av mikrosatelliter kan man alltså följa hur stor andel av patientens egna celler som finns kvar, vilket utgör ett underlag för beslut om DLI. Genom att separera provet från patienten i T-celler, B-celler och myeloiska celler före analys kan man också fastställa chimärism inom dessa subpopulationer. Betydelsen av detta är inte helt klarlagd, men nya data talar för att 50-100% av T-cellerna måste vara av donator-typ för att en GVL-effekt ska kunna uppnås. Med FISH-metodik kan man också bestämma total andel donator- respektive recipientceller, under förutsättning att dessa har olika kön, men då kan ingen information inhämtas om hur det förhåller sig i respektive undertyp av celler, t.ex. B-lymfocyter. Se även avsnitt om infusion av donatorlymfocyter [12 nedan](#).

5.2 Metod, tidpunkt och remiss för provtagning

Oavsett vilken metod som används för chimärismundersökning ska DNA från patienten och donatorn sparas. Detta sker med hjälp av Stamcellslaboratoriet NUS dit alla chimärismprover initialt ska gå. För vissa patienter med ovanliga markörer kan prover skickas till Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge.

Generella anvisningar	Chimärismprov ska inte tas på fredagar eller dag före helgdag. Se provtagningsanvisningar på Stamcellslaboratoriets remiss.
Före tx	Prov tas för chimärism-screening på patienten vid transplantationsinläggning. På detta prov prepareras DNA. För prover på donatorn se "Donator och skörd SOP"
Efter tx	Efter transplantation tas chimärismprov vid tydlig regeneration eller efter trettio dagar.
Frekvens	Prover tas i perifert blod var trettionde dag under första halvåret, därefter i regel glesare. Chimärismundersökning i benmärg bör göras var 3:e månad under första året.
Metod	<ol style="list-style-type: none"> 1. Chimärismundersökning med mikrosatellitmetoden kräver att DNA från både donator och patient före transplantation finns sparade. Vid denna typ av analys ges svar på procent recipientceller av patientens T-lymfocyter, B-lymfocyter och myeloiska celler samt totala andelen av leukocyter. Se provtagningsanvisningar från Stamcellslaboratoriet. Denna metod är förstahandsval. 2. FISH analys av XY-kromosomer kan göras om donator och recipient är av olika kön. 3. Blodgruppering kan användas för grov chimärismanalys om donator och recipient har olika blodgrupper.
Remiss	Oavsett vilken metod som används ska provet skickas till Stamcellslaboratoriet med deras Chimärism remiss som går att finna på Blanketthotellet. (Om provet skickas direkt till KS, Huddinge används deras remiss som finns på HLM. Detta måste ibland göras för att inte provet ska bli för gammalt om ex. provet tas på annan ort och skickas med post. Detta förfaringssätt sker i samråd med Stamcellslaboratoriet.)

6 Kontroller och övervakning under vårdtiden

Regelbunden provtagning och kontroller överförs till datajournalens arbetslistor för respektive typ av transplantation. Se även planeringsbladet som kan innehålla individuella ordinationer. Det som finns angivet i detta avsnitt är generella rekommendationer. Frekvens för provtagning beskrivs ibland med

romerska siffror, detta innebär antal gånger/vecka.

Ex. **x II** betyder två gånger per vecka, vanligtvis måndagar och torsdagar.

När arabiska siffror används betyder t.ex. **x 2** att prover tas två gånger dagligen.

Riktlinjer för provtagning under transplantationstiden, se nedan. Se även omvårdnadsavsitt om [Hygien och städrutiner SOP](#), hantering av [venösa infarter](#) och [GVHD SOP](#) om hudinspektion m.m.

6.1 Regelbundna kontroller, provtagning och övervakning i slutenvård

6.1.1 Vid inläggning

- Längd, vikt, temp, BT, puls, andningsfrekvens, u-sticka
- Blodst, diff, ret. Bil.tot, ALP, GGT, ASAT, ALAT, LD, Alb, Mg, Ca, Ca-korr. CO2, CRP, urat, amylas, Na, K, kreatinin, glukos
- Akutfasprotein, IgA, IgM,.
- PK-INR, APTT, fibr
- Blodgrupp om ej gjord tidigare. BAS-test.
- EKG, Pulm
- Benmärgsprov.
- **Tillägg myelom:** U-elfores, M-komponent med bedömning, IgA, IgM
- **Tillägg myelom och lymfom:** β 2-mikroglobulin
- **Tillägg allo:** DNA preparation.
Serologier som inte är gjorda vid pretransplantationsutredning eller om negativa tidigare.
P-CMV, -EBV med qPCR-teknik
- **Tillägg testis:** β -HCG och AFP.

6.1.2 Dagligen (x 1)

- Blodstatus, neutrofila, Na, K, kreatinin,
- Vikt, SaO₂.
- Munövervakning från och med start av konditionering (eller när patienten klagar över munbesvär)
- **Allo-SCT:** s-CyA.
När LPK och TPK börjar stiga tas bilirubin tot och bilirubin konj
- Ta ställning till om NEWS behöver göras

6.1.3 Dagligen (x 2)

- Temp
- Urinsticka (under Cyklofosamid-behandling)

6.1.4 Måndag, onsdag, fredag (x III)

- Alla: Puls, BT
- Myelom: CRP
- Övriga autologa: Bil.tot, ALP, GGT, ASAT, ALAT, LD, Alb, Mg, Ca, Ca-korr, CO₂, CRP,
- **Allo-SCT:** Retikulocyter, Bil.tot, ALP, GGT, ASAT, ALAT, LD, Alb, Mg, Ca, Ca-korr, CO₂, CRP, urea, PK-INR, APTT, fibrinogen, amylas

6.1.5 Måndag, torsdag (x II)

- Allo-SCT: U-sticka
- **Vid testiscancer:** β -HCG, AFP (den markör som gäller för patienten)
- **Allo-SCT:** P-CMV samt P-EBV med qPCR teknik se nedan [6.2](#)

6.1.6 Varje vecka (x I)

- Alla: veckoprov blodpatient, akutfasprotein
- EKG
- **Auto-SCT:** Blödningsstatus

6.1.7 Tillägg efter nyligen inlagd central infarkt

Se avsnitt om [venösa infarter](#) om postoperativa åtgärder/kontroller om övervakning av:

- Observera eventuell blödning
- Andningsljud (pneumothorax)

6.1.8 Tillägg under konditionering

- **x 2:** vikt
- x 2: Na, K, CO₂, (under Cyklofosfamid-konditionering)
- u-pH, u-sticka (enligt arbetsschema i Cytodos)
- **x 1:** ASAT, ALAT, Mg
- **x 1:** EKG (under Cyklofosfamid-konditionering)
- vätskemätning (under Cyklofosfamid-konditionering)
- **Tillägg:** troponin-s x 1 tas när konditionering innehåller cyklofosfamid. Urinmätning x 8 och kontroller enligt ”*Fasta ordinationer*” i Cytodos när vätsketerapi med 3000 ml/m²/dygn används. Se även ”Understödjande terapi” i [Konditionering SOP](#)
- **Tillägg vid antikroppsbehandling:** övervakning enligt övervakningslistor samt enligt ATG-behandling i Läkemedels SOP.

6.1.9 Tillägg vid feber

- **x 1:** Cl, CO₂, Alb, Ca, CRP
- **x 2:** BT, puls, andningsfrekvens
- **x 2:** SaO₂
- Blododling x 2-3 när kroppstemperaturen stiger över 38°C se anvisningar i [Odlingsrutiner](#). Odling av misstänkta infektionslokaler görs samtidigt.

6.1.10 Tillägg vid tarm-GvHD

Provtagning av koncentrationsnivåer för läkemedelssubstituerade funktioner ex tyroxin. Mätning av avföringsvolym.

6.1.11 Tillägg vid stamcellsinfusion

Se avsnitt om ”Övervakning vid infusion av stamceller och donatorlymfocyter” [12.4.7](#).

6.2 Virusövervakning

Information om virusövervakning efter transplantation för allogentransplanterade finns i [”Uppföljning efter allogen stamcellstransplantation”](#)

6.2.1 CMV-screening (allo-SCT)

Kvantitativ PCR-undersökning avseende CMV (qCMV-DNA) en gång per vecka på alla allogentransplanterade oberoende av symptom efter transplantation under hela vårdtiden. Om positivitet tas prov i fortsättningen 2 ggr/v alternativt enligt ordination. Angående behandling se [”Läkemedelsbehandling SOP”](#).

6.2.2 CMV-screening övriga

För autologtransplanterade som fått konditionering innehållande ATG kontrolleras qCMV-DNA en gång per vecka i 12 veckor. qCMV-DNA tas också på autologtransplanterade eller andra immundefekta patienter med feber eller annan orsak till misstanke om CMV-infektion, dock ej regelbundet utan särskild anledning. Angående behandling se ”Läkemedelsbehandling SOP”

6.2.3 EBV-screening (allo-SCT)

qEBV-DNA (kvantitativ PCR) utförs en gång per vecka på alla allogentransplanterade oberoende av symptom efter transplantation under hela vårdtiden. Om positivitet tas prov i fortsättningen 2 ggr/v alternativt enligt ordination.

6.2.4 EBV-screening övriga

För autologtransplanterade som fått konditionering innehållande ATG kontrolleras qEBV-DNA en gång per vecka i 12 veckor.

När det gäller andra patientkategorier tas provet regelbundet endast på patienter med mycket svår immundefekt. Se ”Läkemedelsbehandling SOP”.

7 Översikt av behandlingar vid stamcellstransplantation

- ✚ **Konditionering** (se särskilt dokument "[Konditionering SOP](#)") är benämningen på den del av behandlingen som föregår transplantation och är riktad mot grundsjukdomen. Vid allogen SCT har konditioneringen dessutom till uppgift att förhindra avstötning av donatorns stamceller. Konditionering kan bestå av kemoterapi, strålbehandling och antikroppsbehandling eller kombinationer av dessa. Eventuell intratekal cytostatikabehandling individualiseras. Avgörande är patientens grundsjukdom, tidigare CNS-engagemang, ålder och tidigare behandling med cytostatika och strålning. Intratekal behandling bör i första hand övervägas vid ALL, AML av monocytär typ och vid sjukdom med tidigare känt CNS-engagemang. Patientens PAL och transplantationsansvarig läkare svarar för bedömningen.
- ✚ **Profylax 8** mot bakterie-, virus-, pneumocystis- och svampinfektion ges till alla patienter med start efter transplantation. Antibiotika ges även före och efter planerade operativa ingrepp som till exempel CVK inläggning. Gammaglobulin i.v. bör övervägas vid låg immunglobulinnivå.
- ✚ **Understödjande terapier:** Vätsketerapi ges enligt uppgifter på konditioneringsschema. Antiemetikaprofylax, se Läkemedelsbehandlings SOP, startas före cytostatikaterapi och pågår minst till dygnet efter avslutad behandling. Vid allogen SCT ges dessutom K-vitamin regelbundet under vårdtiden på avdelningen. Se nedan 8.3.
- ✚ **Transfusionsterapi:** riktlinjer för transfusioner finns i dokumentet "[Transfusioner och blodgruppsbyte](#)".
- ✚ **Infektionsbehandling:** Se dokument "[Läkemedelsbehandling SOP](#)".
- ✚ **Immunsupprimerande** behandling ges vid allogen SCT och syftar till att minska risken för "graft versus host" (GvHD) reaktion samt i viss mån förhindra avstötning av donatorns stamceller. Se konditioneringsprogram samt [GvHD SOP](#). Vanligen används en kombination av cyklosporin och metotrexat eller en kombination av cyklosporin och MMF (CellCept). Takrolimus (Prograf®) kan användas som alternativ till cyklosporin. När GvHD-risken bedöms mycket hög och vid haploidetisk donator ges posttransplantations-Cyklofosamid.
- ✚ **Seroterapi:** Antikroppar mot T-celler och B-celler, se konditioneringsprogram samt nedan 10.2 vid behandling inför förnyad stamcellstillförsel vid rejektion.
- ✚ **Cellterapi:** Med cellterapi menas behandling med celler i annat syfte än att åstadkomma mærganslag. Den vanligaste cellterapi är behandling med donatorlymfocyter se [Donatorlymfocyt SOP](#), som ibland utgör en integrerad del av en behandlingsregim. Andra potentiella cellterapi är tillförsel av expanderade mesenkymala stamceller eller expanderade T-lymfocyter riktade mot ett specifikt mål (t.ex. mot virus som CMV och EBV eller mot kända tumörantigener).
- ✚ **Tillväxtfaktor:** G-CSF behandling efter autologstamcellstransplantation enligt 8.4 nedan
- ✚ **Bearbetning av skörd:** Bearbetning av stamcellskördar, med målet att "rena" stamcellskörden från oönskade celler, t.ex. T-lymfocyter för att minska risken för GvHD eller presumtivt maligna celler, är möjligt men utförs mycket sällan. De vanligaste bearbetningarna är positiv selektion av CD34+ celler eller negativ selektion av CD3+ celler.
- ✚ **Speciella komplikationer 10** efter stamcellstransplantationer.

8 Profylax

Dosförslag nedan gäller vuxna med normal njurfunktion.

Terminologi: Dag - 1 = dag före SCT, dag 0 = SCT, dag +1 = dagen efter SCT osv.

För patienter som redan står på profylax för nyligen genomgången infektion kan det vara motiverat att behålla läkemedlet över konditioneringsbehandlingen. Skriv en motivering i journalen vid avvikelse från nedanstående riktlinjer.

Beakta läkemedelsallergi, en del förslag till alternativ anges nedan.

Modifikationer kan vara aktuella t.ex. med anledning av serologiskt status, kända kroniska infektioner, GVHD, problem vid tidigare immunsuppressiv behandling etc.

8.1 Antimikrobiell profylax

typ	behandling	startdag standard- konditionering	start- dag PTCy	stopp allo	stopp auto
	Ciprofloxacin, ⁶ 500 mg x 2				
<i>Antibakteriell</i>	Vid planerad CVK-inläggning ges Kloxacillin 2g en dos före och en efter inläggning, se " Läkemedelsbehandling SOP "	+1	-1**	neutro. > 1,0*	
	Flukonazol ⁷ 400 mg x 1 eller +1 +100 +100				
<i>Antimykotisk</i>	Posakonazol, 100 mg x 3 p.o. vid ökad risk för aspergillos. <i>Ev.</i> Nystatin, 1-3 ml x 4	+1	-1**	+ 100	+100
<i>Antiviral</i>	Aciklovir 200 mg x 4.	+1	-1**	+365*	+365
	Trimetoprim-sulfametoxazol, 1 x 2, III/vecka				
<i>Anti-pneumocystis</i>	Vid sulfa allergi: Pentamidin 300 mg inhalation en gång per månad, eller i samråd med infektionsläkare, t.ex. atovakvon 750 mg x 2. +	+1	-1**	+365*	+365*

*Längre tid om immunsuppressiv behandling pågår eller pat. har GVHD eller har kvar lymfoproliferativ sjukdom. Det kan vara av värde att behålla ciprofloxacinprofylax till allogeinstamcellstransplanterad i upp till 100 dagar för att minska risken för BK-virus inducerad hemorragisk cystit⁸.

** Uppehåll dag +3 och +4 eller +5 underPTCy

8.2 GvHD-profylax till allo-SCT

Profylaxbehandling för GvHD finns i separat dokument "[GvHD SOP](#)".

8.3 Övrig profylax till allo-SCT

K-vitamin **Konaktion**[®] 1 ml i.v. ges varje vecka till utskrivning.

8.4 Tillväxtfaktorer

G-CSF Fr.o.m. dag 5 efter autolog transplantation ges G-CSF filgrastim ex Nivestim® 0,5 ME/kg/dag eller Ratiograstim® 0,5 MIE/kg/dag subkutant fram till neutrofil take. Detta förkortar vårdtiden.^{9 10}

G-CSF filgrastim 480 µg dagligen från dag 7 till B-LPK > 4. ges i enlighet med studieprotokoll, till exempel patienter som autologtransplanteras för **testiscancer**.

Fördröjd take G-CSF kan övervägas vid allogen transplantation om man inte får granulocytanslag vid *förväntad tidpunkt*. Särskilt aktuellt för patienter som får benmärg eller navelsträngsblod och vid allvarlig infektion under neutropen fas.

8.5 Övrig profylax

Immunglobulin Immunoglobulin övervägs i särskilda fall vid djup och långvarig immundefekt och till immundefekta barn.

9 Infektionsbehandling

Se dokument [”Läkemedelsbehandling SOP”](#) .

10 Speciella komplikationer efter SCT

Nedan beskrivna komplikationer drabbar i huvudsak patienter som allogentransplanteras. Vissa patienter kan komma att kräva intensivvårdsbehandling¹¹ på avdelningen eller vid IVA se dokumentet [”Särskild omvårdnad SOP”](#) om intensivövervakning. Se även dokumentet [”Transfusioner och blodgruppsbyte ”](#) om inkompatibilitet och överväganden vid allogen stamcellstransplantation.

10.1 GvHD

Avsnitt om [GvHD-profylax och behandling](#) finns i separat dokument.

10.2 Rejektion

Allmänt Rejektion förekommer hos någon procent av allogentransplanterade i form av primärt uteblivet mäganslag och sekundärt i form av försämring av etablerad märgfunktion. Frekvensen är högre när man använder benmärg än vid transplantation med perifera stamceller. Risken för rejektion ökar om den tillförda stamcells-dosen är låg, och om patienten är obehandlad innan konditioneringen startar samt vid mismatch. Om ingen granulocytökning ses 20 dagar efter tillförsel av perifera stamceller bör man misstänka rejektion. Vid transplantation med navelsträngsblod är tiden till regeneration normalt mycket lång.

Behandling Förnyad tillförsel av stamceller. Huruvida någon form av konditionering ska föregå stamcellsinfusionen eller ej är idag oklart. Om det anses nödvändigt att eliminera patientens T-celler före infusionen kan konditionering med antithymocytglobulin (ATG) ges enligt nedan. För övrigt bör cyklosporinbehandling fortgå och metotrexat efter stamcellsinfusionen begränsas till en enda dos dag 1.

10.2.1 ATG-dosering före förnyad stamcellstillförsel

Thymoglobuline 2 mg/kg/dag, dag -3, -2 och -1 före stamcellsinfusion (dvs de tre dagarna före stamcellsinfusionen)

Samma dagar (dag -3, -2 och -1) ges även metylprednisolon 2 mg/kg/dag.

10.3 Venoocklusiv sjukdom (VOD)

10.3.1 Orsak

Riskfaktorer är framför allt pågående eller tidigare hepatopati, allo-SCT, grad av HLA-mismatch, grad av cytostatikaintensitet (i första hand höga busulfankoncentrationer). Patofysiologiskt sker en endotelcellsskada på små intrahepatiska vener med påföljande destruktion av omgivande hepatocyter och sinusoider.

10.3.2 Diagnos

Kriterier för diagnos: *Klassisk VOD* Debut före dag +21 med **S-bilirubin >34 umol/l** samt minst två av de tre följande kriterierna; **hepatomegali** (ofta smärtsam), **viktökning >5%**, **ascites**; ingen annan förklaring får finnas.

Om ultraljud med doppler påvisar reverserat portaflöde kan detta stödja diagnosen VOD. Normalt portaflöde utesluter inte diagnosen. Leverbiopsi är den bästa undersökningen för diagnos men är oftast ej möjlig att utföra. Sen VOD med debut efter dag +21 kan förekomma.¹²

10.3.3 Gradering

Lindrig *Bilirubin 34-51*, lindriga symtom

Medelsvår *Bilirubin 52-85, transaminaser >2 - <5 UNL*. Måttliga symtom begränsade till levern, behov av natriumrestriktion, diuretika och analgetika, komplett regress innan dag +100

Svår *Bilirubin > 85, viktuppgång 5-10 %, snabb försämring*. Svåra symtom, påverkan på andra organ än levern, död eller kvarstående symtom längre än dag +100.

10.3.4 Behandling

Symtomatisk Symtomatisk behandling med vätske- elektrolytövervakning, natriumrestriktion och spironolakton, ev. furosemid. Upprätthåll plasmavolymen genom tillförsel av albumin, plasma, transfusioner.
Morfinanalgetika. Avveckla i mesta möjliga mån levertoxiska farmaka.
Ingen fettinnehållande intravenös nutrition.
Upprepade ascitestappningar kan behövas.
Vid snabbt progredierande VOD ges defibrotide (Defitelio 80mg/ml)

10.4 Hemorragisk cystit

10.4.1 Orsak

Hemorragisk cystit orsakas av cytostatika (fr.a. högdos cyklofosamid) eller virus (fr.a. adeno- och BK/JC polyomavirus)

10.4.2 Diagnos

Diagnos ställs genom att utesluta bakteriell genes och i förekommande fall påvisande av virus i urin och/eller plasma med PCR-teknik.

10.4.3 Behandling

Behandlingen är i första hand symtomatisk, men vissa rapporter antyder att ciprofloxacin kan ha effekt mot viruset. Handläggs tillsammans med urolog om blåstömningsproblem uppkommer. Fritt urinavflöde från blåsan kan säkras med KAD eller suprapubisk kateter inkluderande t.ex. kontinuerlig blåsköljning och instrumentell evakuering av koagel. Hydrering och analgetika ges efter behov.

Cyklokapron är i princip kontraindicerat, då blödningen kan komma från övre urinvägar, och cyklokapron p.o. eller iv. kan medföra koagelbildning med totalstopp.

Analgetika i kombination med alfablockad kan prövas. Refraktära fall har behandlats med blåssköljning med t.ex. aluminiumsulfat och cyklokapron. I mycket svåra fall kan eventuellt rekombinant faktor VII provas med 80-100 ug/kg i 2-3 doser varannan timme, om effekt därefter var 6-12 timme tills optimal effekt.

Om adenovirus i urin påvisats kan behandling med cidofovir (Vistide) övervägas (se nedan).

10.5 Transplantationsassocierad mikroangiopati (TAM)

Mikroangiopati efter allogen transplantation är en välkänd komplikation, som kan förekomma inom 150 dagar efter transplantation. Tillståndet har haft många beteckningar, trombotisk trombocytopen purpura, hemolytiskt uremiskt syndrom, trombotisk mikroangiopati och mikroangiopatisk hemolytisk anemi. Mikrotromboser har inte gått att påvisa vid TAM, varför man nu har föreslagit beteckningen TAM. Tidigare avsaknad av allmänt accepterade kriterier för tillståndet har gjort det svårt att fastställa incidens och patogenes. Riskfaktorer är kvinnligt kön, obesläktad donator, mismatch, GVHD, virus- eller svampinfektion samt behandling med cyklosporin eller sirolimus.

10.5.1 Diagnos

Diagnosen TAM¹³ kräver att alla följande kriterier uppfylls:

- > 2-4 % schistocyter i perifert blod (utstryk)
- Trombocytopeni < 50 x 10⁹/l eller minskning av TPK med minst 50 % från tidigare nivå
- Plötslig och bestående ökning av LD
- Sjunkande Hb eller ökat behov av transfusion med erythrocyter
- Sänkt haptoglobin
- Ökning av krea och eller/neurologisk påverkan

Med användning av ovanstående kriterier är sensitivitet och specificitet för TAM-definitionen > 80 %.

10.5.2 Behandling

Behandling är inte etablerad. Utsättning av ciklosporin bör starkt övervägas. Utred och behandla ev. infektion. Rapporter finns om effekt av eculizumab och rituximab.. Tillförsel av färskfrusen plasma och plasmabyte kan övervägas även om effekten oftast är tveksam. I övrigt ges symptomatisk terapi med transfusioner och antihypertensiva.¹⁴

10.6 TRALI

Se information under 12.5.5 nedan.

10.7 Bronkiolitis obliterans syndrom (BOS)

10.7.1 Orsak

Orsaken är ej helt känd men tillståndet är oftast starkt relaterad till cGvHD, vilket indikerar immunologisk genes. Det finns också rapporterat relation till hypogammaglobulinemi, användande av metotrexat och tidigare förekomst av hemorragisk cystit. BOS kan debutera när som helst efter SCT och är ett tillstånd med funktionell förlust av gasutbytet i lungorna.

10.7.2 Diagnos/symtom

Tillkomst av obstruktiva förändringar på spirometri. Funktionell klassifikation enligt kriterier för lungtransplanterade baserat på förändring i FEV1% vid mätning före och efter transplantation. Infektiös genes måste uteslutas (fr.a. CMV, adeno-, influensa/parainfluensa- och RS-virus). Symtomen

är oftast takypné, dyspné, icke-produktiv hosta, hypoxiska symtom. Lungröntgen är oftast normal, medan HRCT kan visa bild som stödjer diagnosen. BAL är viktig för att differentiera mot andra sjukdomar. För definitiv diagnos krävs lungbiopsi.

10.7.3 Behandling

Behandlingen kan bestå av förstärkt immunsuppression, ofta ”trippelbehandling” med ciklosporin, steroider och MMF (CellCept®). Inhalationssteroider, azitromycin och monteleukast kan ha effekt.

10.8 Posttransplant lymphoproliferative disease (PTLD)

10.8.1 Orsak

Risken för EBV-inducerad PTLD är kopplad till de cytotoxiska T-cellernas förmåga att kontrollera EBV-infekterade B-celler. Åtgärder som reducerar T-cellsaktiviteten kraftigt, t.ex. omfattande antikroppsbehandling riktad mot T-celler och T-cellsdepletering av stamcellsskörd, ökar risken. Långvarig signifikant cGvHD ökar risken för sent debuterande sjukdom.

10.8.2 Diagnos och prognos

Kliniskt kan tre typer av PTLD urskiljas: benign polyklonal, malign monoklonal och blandat malign polyklonal/monoklonal form. PTLD inträffar oftast inom första året efter transplantation men kan debutera senare, speciellt hos patienter med signifikant cGvHD. Om EBV-eradikering görs effektivt kan PTLD-lymfom gå i fullständig regress.

10.8.3 Preemptiv behandling

Preemptiv behandling med rituximab (Mabthera) kan vara aktuell om EBV-titern mätt med PCR överstiger 1000 kopior/ml vid minst två mätningar.

10.8.4 Övrig behandling

Behandlingen får anpassas till den kliniska situationen. Bland alternativen finns

förbättrad T-cellsfunktion minskad immunsuppression och tillförsel av donatorlymfocyter (DLI)

adoptiv immunterapi rituximab (Mabthera®)
tillförsel av EBV-specifika cytotoxiska T-celler

11 Beställning och dos av hematopoetiska stamceller

För patienter som planeras för autolog transplantation se även skördeinformation i [”Mobilisering och skörd av autologa stamceller SOP”](#)

För patienter som planeras för allogen transplantation se även [”Donator och stamcellsskörd SOP”](#) för familjeutredning, sökning, val och skörd av donator.

Se även information från [”The International Society for Cellular Therapy”](#) om användande av hematopoetiska stamceller samt [”Transfusioner och blodgruppsbyte”](#) om blodgrupps-inkompatibilitet.

11.1 Remiss för beställning

Intern beställning Beställning av stamcellsdos inför transplantation görs av transplantationsansvarig läkare veckan före planerad transplantation på blankett som lämnas av BMA på Stamcellslab, skörd/infusion beställningen skannas till patientens journal. (Beställning inför skörd görs på Stamcellslaboratoriets remiss som finns på ”Blanketthotellet”)

Om beställningen gäller för t.ex. DLI som ges samma dag och övervakas av beställande läkare behöver ej skanning till journal ske.

När beställningen är gjord ska remissen till Stamcellslab. Om infusion samma dag, tag telefonkontakt för överenskommelse om klockslag för infusion.

Extern beställning Intern beställning till Stamcellslaboratoriet görs oavsett vilka celler det gäller eller vem som hanterar donatorn, se ovan.

Stamceller:

Beställning av stamceller från obesläktad givare görs på [särskilda dokument från WMDA\(World Marrow Donor Association\) för registerdonatorer](#) så kallade WUR(Work Up Request).

Se [planeringsblad för donatorskörd](#) för beställning av blodprover som ska tas vid skörd.

Donatorlymfocyter: Se [Donatorlymfocyt SOP](#)

11.2 Stamceller vid auto-SCT

När patienten planeras för autolog stamcellsskörd ska transplantationsansvarig läkare alternativt PAL göra en skriftlig beställning av typ av och önskad mängd stamceller som önskas till patienten. Kopia på beställningen sparas på avd tills pat är färdigskördad.

Observera att behovet av stamceller beräknas på patientens vikt (antal CD34+ celler x 10⁶/kg).

Tidigare angiven mängd stamceller kan vara inaktuell om patientens vikt väsentligen förändrats.

11.2.1 Försiktighet frysta celler

Om mängden DMSO är för stor, **maximal dos är 0,1g/kg patient** ska dosen delas upp på två dagar¹⁵. Detta kan framför allt vara ett problem för stamceller som frysts in före 2006 då man använde en 10 %-ig lösning. Efter det har en 5 % DMSO lösning använts vid infrysning av stamceller.

Exempel 10 ml stamcellsskörd/kg kroppsvikt om cellerna innehåller 10 % DMSO.

Dos av stamceller skördade från benmärg vid auto-SCT: stamcellsbehov >1 x10⁶ CD34⁺ celler per kg patientvikt. Cellerna ges till patienten omedelbart efter upptining.

11.2.2 Dos av stamceller skördade från perifert blod vid auto-SCT

2.0 x 10⁶ CD34+ celler/kg patient är miniminivån för att säkert kunna genomföra en transplantation.

Om antalet CD34-celler är mindre kan transplantation ändå genomföras om antalet kolonibildande celler (CFU) är > 10⁵ per kg. Donatorstamceller vid allo-SCT

När donator planeras för skörd ska transplantationsansvarig läkare alternativt PAL göra en skriftlig beställning av stamceller till patienten som ska innehålla uppgifter om önskad mängd samt typ av celler. Beställningen bör också innehålla information om infrysning av DLI ska göras om skörden överstiger skördemålet.

Observera att behovet av stamceller beräknas på patientens vikt (antal CD34+ celler x 10⁶/kg).

Tidigare angiven mängd stamceller kan vara inaktuell om patientens vikt förändrats väsentligt. Om patienten tidigare fått allogena stamceller och nu planeras för ny transplantation med annan donator ska ev kvarvarande celler från den första donatorn kasseras. Kassation görs när den nya transplantationen är genomförd.

11.2.3 Bearbetning av skörd

Bearbetning av stamcellsskördar kan ibland vara aktuell. Benmärgskördar med blodgruppsinkompatibilitet behöver erytocytdpleteras alternativt plasmareduceras. Se [Transfusioner och blodgruppsbyte SOP](#).

Bearbetning av stamcellskördar, med målet att ”rena” stamcellskörden från oönskade celler, t.ex. T-lymfocyter för att minska risken för GvHD eller presumtivt maligna celler, är möjligt men utförs mycket sällan. De vanligaste bearbetningarna är positiv selektion av CD34+ celler eller negativ selektion av CD3+ celler.

11.2.4 Allogen benmärg

Vid icke malign sjukdom ex. aplastisk anemi föredras benmärg framför perifera stamceller. Orsaken är att benmärg har visat sig ge mindre risk för GVHD. Även vid haploidentisk donator och i andra enstaka fall kan allogen benmärg vara att föredra.

11.2.4.1 Allogen benmärg, celldos

Stamcellsbehovet vid benmärgstransplantation är $> 1 \times 10^6$ CD34+ celler per kg patientvikt. Cellerna ges till patienten omedelbart efter skörd. Alternativt används frysta celler från donator. Vid blodgruppsinkompatibilitet görs erythrocytreduktion eller plasmareduktion (se [Blodcentralens Q-nova](#) dokument) före transplantation.

11.2.5 Allogena perifera stamceller

Används i regel för allogen-SCT utom i de fall som beskrivs ovan om benmärgsskördade stamceller.

11.2.5.1 Allogena perifera stamceller, celldos

Minimibehovet av stamceller vid transplantation med perifera celler är $> 2 \times 10^6$ CD34+ celler per kg patientvikt men det är i de flesta fall önskvärt att ge minst $> 5 \times 10^6$ CD34+ per kg patientvikt. Cellerna ges till patienten omedelbart efter skörd. Minst en portion för ev. framtida DLI bör sparas. Alternativt används frysta celler som ges omedelbart efter upptining. Vid URD celler kan stamcellerna spädas ut med donatorns plasma.

11.2.6 Navelsträngsblod

För navelsträngsblod anses antalet kärnförande celler bäst prediktera chansen för ett lyckat resultat. Antalet CD34+ celler som transplanteras vid denna typ av transplantation är avsevärt mindre än vid andra transplantationer. Dubbla enheter kan nyttjas för att öka cell dosen.

12 Infusion av stamceller och donatorlymfocyter

Se även Stamcellslaboratoriets och Blodcentralens [Q-novadokument](#) samt dokumentet [Hygien, städ och isolerrutiner](#).

12.1 Ansvar och dokumentation

Hematolog

Specialist i hematologi eller av hematolog delegerad avdelningsläkare ansvarar och närvarar vid själva infusionen av cellerna. Läkaren och ytterligare en närvarande personal ska **kontrollera patientidentitet och transplantatidentitet mot dokument före transplantationen**. Identitetskontrollen ska dokumenteras av båda personerna.

Läkaren närvarar inne på salen under infusion av första påsen. Vid transfusion av allogen benmärg behöver läkaren bara närvara under de första 15 minuterna om transplantatet består av stora volymer och läkare ska finnas tillgänglig på sektionen under hela transplantationen. Se även nedan om "flockighet" under "Biomedicinsk analytiker". Vid autolog transplantation där cellerna är fördelade på flera påsar är det lämpligt att ge de cellrikaste påsarna först om volymen är stor.

Läkaren ansvarar för att **daganteckning** skrivs. Ange under sökord *Transplantation* given volym och mängd CD34+ celler (eller CD3+ vid DLI), samt eventuella komplikationer. Där noteras också hur mycket celler som finns kvar i frysen. Komplikationer ska även **dokumenteras** i "Transplantationsdokumentet" som senare ska arkiveras på Stamcellslaboratoriet och i skannad form i patientens journal.

Transplanterande sjuksköterska

Närvarar och ansvarar för själva infusionen av celler.
Kontrollerar **patientens identitet** mot identiteten på påsarna före transplantation och **signerar transplantationsdokument**.
Dokumenterar i **journalen** under sökordet "transplantation" om cellinfusionen och kontroller efter transplantationen.

Rapporterar i Interinfo, OBS att datum blir rätt. Även URD-transplantat finns i systemet då Stamcellslaboratoriet "köper in" cellerna till systemet.

För allo-SCT: Vid transplantation då cellerna ges färsk kopplar sköterskan aggregatet till stamcellspåsen. **Volymen** dokumenteras i journal.

Efter allo-tx: Skickar [meddelande till Blodcentralen om allo-SCT](#) med uppgifter om donator, för att bekräfta att transplantation utförts. Detta dokument finns även som brevmall i datajournal. Observera att ett giltigt BAS-test måste finnas på Blodcentralen för registrering.

Notera på och spara alla gamla blodgrupperingssvar och immuniseringsunderlag **med unikt datum** att transplantation ägt rum (reservrutin att tillgå vid datastopp).
Rapportera i Interinfo givna stamceller, fyll i rätt datum.

Sjuksköterska

Närvarar och kontrollerar patientens vitala funktioner under själva infusionen samt administrerar läkemedel till patienten vid behov. Dokumenterar vitala funktioner på övervakningslista. Se [12.4.7](#) om övervakning.

Biomedicinsk analytiker

BMA har ansvar för cellerna tills de överlämnats till den person som infunderar cellerna till patienten. Biomedicinsk analytiker tar med det frysta transplantatet eller donatorlymfocyterna och utför upptining och koppling av antingen "spike"slang eller transfusionsaggregat till cellpåsen.

BMA granskar att påsens innehåll ser normalt ut och överräcker den till den som transplanterar. Se stamcellslaboratoriets Q-nova dokument. Om flockighet eller grynighet syns ska påsen värmas tills flockigheten försvinner eller 25 grader C,

eftersom flockighet kan uppträda övergående vid kryoglobulinemi. Om innehållet fortfarande ser grumligt ut avbryts transplantationen och transplantationsansvarig läkare tar ställning till åtgärd.

Cellerna kan ges genom ett **transfusionsaggregat** (200µm filter) om det bedöms att patienten måste ha de upptinade cellerna.

Se stamcellslaboratoriets Q-nova dokument. Transport av celler, se [Transport och förvaring av celler SOP](#).

Upptinade och tvättade celler ska lagras på is fram till infusionen. BMA närvarar inte vid allogen transplantation av färska celler.

12.2 Förbehandling inför tillförsel av humana celler

Hematopoetiska stamceller Inför transplantation av hematopoetiska stamceller ges [konditioneringsbehandling](#) se särskilt avsnitt. Förberedelser inför tillförsel av stamceller efter rejektion se **10.2**.

Donatorlymfocyter Ingen förbehandling utöver premedicinering ges inför tillförsel av donatorlymfocyter. Se [Donatorlymfocyt SOP](#).

12.3 Premedicinering

Patienten premedicineras 30 minuter före infusion av stamceller eller donatorlymfocyter med:

Klemastin (Tavegyl®) 2 mg i.v.,
Hydrokortison (Solu-Cortef®) 100 mg i.v.

12.4 Tillvägagångssätt vid transplantation och DLI

Se presentation om [upptining](#) av celler (metod 1) samt [identifiering och infusion av stamceller](#).

12.4.1 Förberedelse av patientrum

Se information i dokument om städning av patientsal ["Hygien-, städ- och isolerrutiner"](#).

12.4.2 Utrustning och hygien vid transplantation av färska stamceller och DLI

Chockbricka Chockbricka (innehåll se ["Läkemedelsbehandling SOP"](#)) ska finnas på rummet.

Hygien Ren metod används.
Se dokumentet ["Hygien-, isolerings- och städrutiner"](#).

Infusionsvätskor 1000 ml Natriumklorid 9 mg/ml, med backventil kopplad till infusionsaggregatet, kopplas till kranen som används för transplantatet eller donatorlymfocyterna.
1000 ml Ringer-Acetat används som chockberedskap. Infusionslösningen ska vara kopplad till den venösa infarten vid transplantation av stamceller. Vid DLI ska påsen finnas tillhands.

Uppdukning Täck en vagn med **ren handduk**. Lägg fram på vagnen en öppen förpackning med en **50 ml luerlockspruta** samt desinfektionssprit. Tag fram en förpackning "spike-slangar" och "hane"- "hane"-koppling per enhet stamceller som ska transplanteras. Se även ["Transplantation slutet metod"](#).

Benmärgsstamceller

Vid transplantation av benmärgsskörd som innehåller erythrocyter, tag fram ett transfusionsaggregat med 200 micron filter istället för "spike/maleslangar".

Vid URD-transplantation: om inte labpersonal tar hand om cellerna vid hemkost tas kvalitetsprover och odling bedside före transplantation.

Urustning för provtagning: två 10 ml sprutor samt rosa eller gula kanyler. Remisser, odlingsflaskor och rör för kvalitetsprover till Stamcellslaboratoriet kommer personal därifrån upp med. Metod se [12.4.4 nedan](#)

<i>Venös infart</i>	I första hand används central venkateter helst med minst två lumen. För DLI kan PVK användas, med trevägskran kopplad. Vid stamcellstransplantation kopplas två långa (50 cm) kranar till vardera skänkeln på CVK. Den skänkel som ska användas för tx förses proximalt med en 10-cm kran. Se även " Transplantation slutet metod ".
<i>Övrig utrustning</i>	Färdigkopplad syrgas- och sugutrustning ska finnas att hämta i apparat/sterilförrådet på intensivvårdssidan (kontrollera att de är kopplade). Ta med utensilier för injektion. Kräkpåsar, cellstoff eller servetter. Tag med övervakningslista .
<i>Övervakningsutrustning</i>	Pulsoxymeter, blodtrycksmanschett med pulsräknare, stetoskop ska finnas på rummet. Tag även med sprejflaska med 70%-ig sprit att spreja stamcellspåsarnas kopplingarna med.

12.4.3 Utrustning och hygien vid transplantation av **frysta** stamceller och frysta donatorlymfocyter

<i>Chockbricka</i>	Chockbricka (innehåll se " Läkemedelsbehandling SOP ") ska finnas på rummet.
<i>Hygien</i>	Ren metod används. Se dokumentet " Hygien, isolering och städrutiner ".
<i>Infusionsvätskor</i>	Se ovan (Utrustning för tx av färska celler och DLI).
<i>Klädsel BMA</i>	Omvårdnadsrock (engångsrock)samt engångshandskar. Arbetet utförs enligt ren metod.
<i>Rengöring av utrustning</i>	Se dokumentet "Hygien-, isolerings- och städrutiner".
<i>Stamcellsupptinare</i>	Utrustning (metod 1) för att tina stamceller tas med till avdelningen av BMA på stamcellslab.
<i>Ställ i slussen</i>	En omvårdnadsrock samt två gröna rena handdukar Plastback med: två 50 ml luerlocksprutor en 10 ml luerlockspruta (till DL fryst i rör) uppdagningskanyl grön (till DL fryst i rör) tio stycken "spike-slangar" (alternativt kombinationsset med spike och connector) fyra stycken transfusionsaggregat "hane"- "hane"-kopplingar (används mellan spike-slang och trevägskran) en kort trevägskran steril peang Tag även med sprejflaska med 70%-ig sprit att spreja stamcellspåsarnas kopplingarna med. (handskar se ovan klädsel BMA) FYLL PÅ LÅDAN EFTER ANVÄNDNING Antalet påsar som ska infunderas syns i Interinfo
<i>Venös infart</i>	Se ovan (Utrustning för tx av färska celler och DLI).

Värmekar ([metod 2](#)) Används endast **vid DLI** där cellerna är **frysta i rör**.
Ställ det lilla värmekaret på tx-vagnen. Fyll det med ca 9 liter **kranvatten**.
Sätt fast doppvärmaren.
Slå igång doppvärmaren som ska vara inställd på 37°C.
Lägg på locket.

(det stora värmekaret fylls med 14 liter).

Övrig utrustning Se ovan (Utrustning för tx av färska celler och DLI).

Övervakningsutrustning Se ovan (Utrustning för tx av färska celler och DLI).

12.4.4 Åtgärder inför och under infusion av humana celler

Identifiering Kontroll av påsarnas eller rörets identitet mot patientens identitet ska utföras av två personer som sedan signerar transplantationsdokument. Se ansvar [12.1](#) ovan.
Vid URD-transplantation inväntas donatorns blodgruppssvar.

Volymkontroll färska celler Anteckna infunderad volym för varje transplantationspåse på övervakningslista, meddela läkare som skriver in i journalanteckning.

Koppling Stamcellstransplantatpåsens nippel sprejas med 70% sprit före koppling/aggreat sätts fast.
PSCS: Infusionskoppling ("spike-slangar") kopplas till varje påse med stamceller.
Benmärgsstamceller: Transfusionsaggreat med **200 micronfilter** används vid benmärgsskördade celler med erytrocyter kvar.

Metod Påsen kopplas till den yttre korta trevägskranen med en "hane"- "hane"-koppling emellan. En 50 ml luerlockspruta kopplas till samma kran. Cellerna aspireras med sprutan.
Vrid kranen i läge mot patienten och spruta in cellerna. Upprepa tills cellpåsen är tömd. Vrid kranar så att Natriumklorid 9 mg/ml kan aspireras och skölj cellpåsen via det slutna systemet, ge till patienten. Se [bildförklaring](#).
Avsluta den liter Natriumklorid 9 mg/ml och eventuellt Ringer Acetat som tagits in till patienten.
I påse med nyligen upptinade celler kan en **ispropp** finnas kvar som stoppar upp flödet. Detta kan åtgärdas genom att man aspirerar några ml NaCl ur "systemet" och sköljer iväg proppen in i påsen.

Sjuksköterska Sjuksköterska kontrollerar patientens vitala funktioner. Ger läkemedel när så behövs. Vid infusion av donatorlymfocyter kan sjuksköterska ersättas av undersköterska för kontroll av vitala funktioner. Kan bestämmas utifrån det enskilda fallet.
Efter avslutad infusion kan övervakning tas över av undersköterska.

Biomedicinsk analytiker tår frysta celler

BMA närvarar bara vid transplantation av frysta celler och ansvarar då för upptining av cellerna. Efter klartecken från transplantations-sköterska att föregående påse avslutats och patienten mår bra kan upptining av nästa påse påbörjas.

DLI med celler i rör: De frysta rören sänks ner i det 37-gradiga vattnet och töas. Proceduren tar bara någon minut. Cellerna aspireras ur rören med spruta och kanyl.

12.4.5 Om cellpåsen går sönder

Om cellpåsen går sönder aspireras cellerna i spruta direkt ur påsen av BMA med hjälp av "spike-slangar" och trevägskran.

12.4.6 Infusionstid av stamceller och donatorlymfocyter

Färsk celler	Infusionstiden kan variera från några minuter till någon timme . Färsk benmärgsskörd kan bestå av 1000 -1500 ml och kan ta ett par timmar. Anpassas efter volym och så att patienten inte får cirkulationsproblem. Färsk stamceller och donatorlymfocyter ska ges till patienten inom 72 timmar efter skörd. Benmärgsskördade stamceller har en kortare hållbarhet vanligtvis 24 timmar. Denna tidsram förutsätter att lagring skett enligt anvisningar. Se avsnitt om " Transport och förvaring av celler SOP ".
Upptinade bedside	Upptinade stamceller och donatorlymfocyter ska ges snarast, inom 5 minuter , för att inte cellerna ska förstöras av infrysningsmediet.
Upptinade och tvättade	Tinade och tvättade celler bör ges till patienten inom 2 timmar från start av tvättning. Hänsyn måste dock tas så att patienten inte får cirkulationsproblem.

12.4.7 Övervakning vid infusion av stamceller och donatorlymfocyter

När transplantationen är avslutad stannar vårdpersonal kvar inne hos patienten om behov finns. Kontrollerna ska ske enligt nedan om inte PAL/transplantationsansvarig läkare ordinerar annat. Läkare ska finnas tillgänglig på sektionen vid infusionen av celler. Vid övervakning av patient se [12.5](#) om akuta reaktioner. Om patienten uppvisar biverkningar fortsatt observera patienten tills symptomen avklingat. För allo-SCT, se även [12.5.5.1](#) reaktioner vid ABO- inkompatibilitet. Övervakning dokumenteras på särskild [övervakningslista](#) för transplantation.

SaO₂, BT, puls, AF:

<i>Auto-SCT</i>	<i>Timme</i>	<i>tidsintervall</i>
	1	15' ¹
	2	30'
	3-4	60'

<i>Allo-SCT</i>	<i>Timme</i>	<i>tidsintervall</i>
	1-2	15'
	3-4	60'

Tillägg vid blodgruppsinkompatibilitet

SaO ₂ , BT, puls och andning	3-4	30'
Observera patienten	5-6	60'

<i>DLI</i>	<i>Timme</i>	<i>tidsintervall</i>
Sa O ₂ , BT, puls och andning	1	15'

Patienten stannar kvar på avdelningen/mottagningen i minst 2 timmar efter DLI. Tag kontroller ytterligare en gång innan patienten går hem.

¹ (' = minuter)

12.5 Akuta reaktioner och biverkningar vid infusion av humana celler

Svåra biverkningar kan kräva IVA-vård. Patienter övervakas enligt NEWS se [Särskild omvårdnad SOP](#). Se mer omfattande information om märkning av stamceller och hantering av biverkningar¹⁶ i det [dokument](#) som givits ut av internationella organisationer som hanterar hematopoetiska stamceller.

12.5.1 Biverkningar av DMSO vid användning av frysta celler

DMSO kan ge hosta, rodnad, tryck över bröstet, illamående, kräkningar, oro, frossa och feber. Både tachycardi och bradycardi kan förekomma. Reaktion kan komma flera timmar efter infusionen. Ytterligare kortisonbehandling kan krävas. DMSO ger en karakteristisk lukt via patientens utandningsluft, vilket kan märkas de närmaste dygnet. Patientens urin kan vara rödfärgad av fritt hemoglobin timmarna efter transplantationen. Ge minst 2 liter vätska i samband med stamcellstillförel (vuxna).

12.5.2 Bakteriell kontaminering

Bakteriell kontaminering av humana cellprodukter kan förekomma men förorsakar sällan akuta allvarliga eller livshotande infektioner. Emellertid ska man vid en plötsligt insättande feber, frossa, blodtrycksfall eller cirkulationskollaps under eller strax efter infusion beakta risken av bakteriekontaminering och/eller närvaro av endotoxin i produkten. Avbryt tillförel av produkten. Vidtag sedvanliga åtgärder som vid chock och/eller neutropen feber, se dokument om ["Läkemedelsbehandling SOP"](#).

Se även dokument om ["Växt av mikroorganismer i skörd"](#).

12.5.3 Fettemboli

Fettemboli är små fettdroppar i **märg**produkter som kan blockera kapillär perfusion och orsaka andningsproblem. Patienten kan uppvisa symptom som andnöd, hosta och tryckkänsla över bröstet.

12.5.4 Blödning

Blödning kan uppträda till följd av att heparin kan ha tillsatts i cellprodukten. Vid **allvarlig** blödning som bedöms förorsakad av heparin ges protaminsulfat, tag ordination.

Heparininnehåll i cellprodukt från NUS:

Färsk benmärg Vid skörd av benmärg tillsätts Heparin 20 IE/ml. Om erythrocytreduktion av skörden görs minskas även supernatanten (plasma och heparin) och den totala volymen heparin som ges till patienten minskar.

Frysta cellprodukter innehåller 25 IE Heparin/milliliter

12.5.5 Akuta immunologiska komplikationer efter tillförel av allogena celler

12.5.5.1 Akut hemolytisk reaktion

Allvarlig komplikation som förorsakas av major AB0-inkompatibilitet. Reaktionen börjar ofta med feber och takykardi. Frysningar, dyspné, smärta i bröst och rygg, instabilt blodtryck, blödningar eller chock kan förekomma. Lab-mässigt förekommer DIC och tecken på hemolys. Behandlingen består i att upprätthålla önskvärt blodtryck och korrigera eventuell koagulationsstörning.

12.5.5.2 Febril icke-hemolytisk reaktion

Definieras som temperaturökning med minst 1 grad inom 2 timmar efter transplantation/transfusion utan annan förklaring. Orsaker till denna reaktion är antikroppar mot leukocyter i blodprodukten eller cytokiner i densamma. Svarar ofta bra på paracetamol.

12.5.5.3 Allergisk reaktion

Ses oftast i form av urticaria, men astmatiska symptom förekommer också. Reaktionen antas bero på atopiska ämnen från donatorn som reagerar med antikroppar hos patienten eller allergisk reaktion mot DMSO. Behandlas med antihistamin eller i svårare fall kortison. I mycket svåra fall kan anafylaxi ses.

12.5.5.4 Anafylaktiska reaktioner

Kännetecknas av svår dyspné, lungödem, larynxödem, bronkospasm och/eller laryngospasm. Sådana reaktioner är sällsynta, men livshotande. Störst risk för reaktion föreligger hos patient med medfödd IgA-brist, som har IgE-antikroppar mot IgA. Sådana patienter kan få kraftiga reaktioner efter tillförsel av mycket små mängder plasma eller cellprodukter. Behandlingen består i väsktillförsel, kortison och adrenalin och kan kräva IVA-insats.

12.5.5.5 Transfusionsrelaterad akut lungskada (TRALI)

Förekommer när permeabiliteten i lungcirkulationen ökar abrupt, vilket medför massivt läckage av vätska och protein ut i alveolerna. TRALI är oftast orsakad av leukocytantikroppar. Behandlingen består i andnings-support (IVA-vård). Förutsatt att hjärtsvikt, övervätskning och annan lungskada inte föreligger kan TRALI i detta sammanhang definieras som

- Akut andningspåverkan inom 6 timmar efter transplantation
- Hypoxi (O_2 -saturation < 90 % utan syrgastillförsel)
- Bilaterala lunginfiltrat på lungröntgen

Se även Stamcellslaboratoriets och Blodcentralens [Q-nova dokument](#).

13 Utskrivning, uppföljning

När en transplanterad patient fått "take" och återhämtat sig från infektioner och eventuella besvär från magtarmkanalen kan patienten skrivas ut från avdelningen. Kvarstående transfusionsbehov måste även kunna lösas då patienterna kan behöva strålade blodprodukter. För allogentransplanterade patienter eller autologtransplanterade som kan behöva längre tids mobilisering rekommenderas en tids boende på patienthotellet. Kontroller övertas då av läkare och sköterskor på Hematologi/Lymfomklinik. Vid utskrivning erhåller patienterna ett VIP-kort med kontaktinformation till Hematologi/Lymfomklinik dagtid och Hematologisk vårdavdelning kvälls- och natttid. För uppföljning efter transplantation se [Uppföljnings SOP](#).

13.1 Epikris

Specialist har huvudansvaret för epikrisen. Nedan finns förslag till innehåll för epikris. Epikrisen utgör underlag för rapportering till EBMT.

Börja med att fylla i [utskrivningsprotokoll](#).

13.1.1 Utskrivning till hemmet

Vid utskrivning från transplantationsavdelning ska epikrisen innehålla en sammanfattning av tidigare sjukhistoria, komplikationer under vårdtiden samt annan relevant information.

<i>Sökord</i>	<i>Textinnehåll</i>
Diagnos	Ge förslag på huvuddiagnos och bidiagnoser
Åtgärdskod	Läkarsekreterare kodar (utifrån det som läkare dikterar)
Läkemedelskod	
Vårdförlopp	Infektioner, andra komplikationer - ffa VOD, pneumoni, sepsis, psykosociala
Transplantation	Datum för SCT, infunderad celldos (i förekommande fall även T-cells dos), uppgift om stamceller finns sparade i frys. Datum för trombocyt och neutrofil "take". Dessutom för allo-SCT: Givare - släktskap, grad av HLA-match, CMV-status, blodgrupp Mottagare - CMV-status, blodgrupp. Typ av GvHD-profylax (CyA, Mtx, ATG, T-cells depletion, etc.)
GVHD	Vilka organ engagerade, till vilken grad? Sammanfattande GvHD bedömning
Karnofsky	Index vid utskrivning
Sjukdomsstatus	Remissionsbedömning
Behandling	Konditionering, droger samt doser
Bedömning	Kort sammanfattande bedömning av vårdtillfället
Varning	allo-SCT: ange om blodgruppsbyte kan förekomma (använd frastext F8)
Undersökningar/Lab	Ange nivå för neutrofiler respektive trombocyter vid hemgång
Läkemedelsberättelse	Aktuella läkemedel. Lägg till information om strategier för immunsuppressiv behandling. (använd sökord)
Planering	Var och när uppföljning, planerad behandling i efterförloppet. Venös infart kvar? (Om patienten ska följas upp på hemorten, hänvisa till VLL:s hemsida för information om uppföljning av transplanterade patienter.)
Kopia	Kopia till inremitterande, inläggning och daganteckningar skickas. Påminn om en/tremånaderskontroll (efter tx-datum) om aktuellt

13.1.2 Utskrivning till patienthotell

För patienter som flyttas över till patienthotellet ska daganteckning göras med innehåll som ovan. Formellt är patienten fortfarande inskriven i slutenvård. Patienten ska skötas av vårdpersonal på Onkologmottagningen/Hematologi. Ansvarig läkare träffar patienten dagligen på mottagningen.

13.1.3 Behandlingsserie

För patienter som efter utskrivning ska fortsätta behandling med immunosuppressiva läkemedel skapas en behandlingsserie i journalen och aktuella preparat och doser anges under sökordet ”ordination”

13.2 Samordning

När patienten planeras skrivas ut från avdelningen/patienthotellet glöm inte att meddela:

- ✚ Inremitterande läkare, epikris skickas och ev daganteckning enligt [13.1.2 ovan](#).
- ✚ dietist, kurator och sjukgymnast,
- ✚ mottagning som ska sköta uppföljning
- ✚ ev. anhöriga, ev. kommun.

13.3 Bokning och planering

Auto och allo Bokning av patienter för transplantationsuppföljning ska göras när patienten lämnar vårdavdelningen.
Om patienten fortfarande ligger kvar på avdelningen efter 30 dagar görs 1-månadskontrollen på avdelningen.
För **autologtransplanterade** kan uppföljning ske på **länssjukhuset** om patienten kommer ifrån Västernorrland eller Norrbotten.

Allogentransplanterade patienter kontrolleras av hematolog på Onkologmottagningen/Hematologi.

Autologtransplanterade Första polikliniska kontrollen bör ske inom två veckor efter utskrivningen. Tremånaderskontrollen (räknat från tx-dag) bokas på Onkologmottagningen/Hematologi för Västerbottens och Jämtlands patienter. Uppföljning ska sedan ske enligt ”[Uppföljningsschema auto](#)”.

Allogentransplanterade Första polikliniska kontrollen bör göras inom en vecka från utskrivningen. Så länge som patienten har immunsupprimerande behandling sker provtagning och ordination av läkemedel **minst varje vecka**. Tremånaderskontrollen (räknat från tx-dag) bokas på Onkologmottagningen/Hematologi.
Fortsatt transplantationsuppföljning sker enligt ”[Uppföljningsschema allo](#)”

13.4 Medicinering

- ✚ Antimikrobiell profylax se [8.1](#) ovan och
- ✚ GvHD-profylax se ”[GvHD SOP](#)” för allogentransplanterade.
- ✚ Vaccinationer ska ske enligt anvisningar i avsnittet om ”[Vaccinationsschema](#)” patienter. Vaccination ges ej vid svår GVHD/immunsuppression.
- ✚ För patienter med myelom, ta ställning till bisfosfonatbehandling. Se information om bisfosfonatbehandling i dokument om ”[Läkemedelsbehandling SOP](#)”.
- ✚ Patienter med återkommande infektioner efter transplantationen ges vid behov immunglobuliner.
- ✚ Infektionsbehandling sker enligt instruktioner i dokumentet ”Läkemedelsbehandling”.

13.5 Kontroller

Allo SCT Uppföljning ska ske enligt ”Årlig uppföljning efter ALLOGEN...”
Chimärismundersökning ska utföras efter transplantation se [5](#).

Allo och auto SCT	Kontroller av CMV och EBV med qPCR teknik görs enligt avsnitt 6.2 ovan.
Auto SCT	Uppföljning ska ske enligt ”Årlig uppföljning efter AUTOLOG...”. Rapporter skickas till hematologen NUS för patienter som kontrolleras på hemortssjukhuset.

13.6 Hygienregler och exposition för smittämnen

Transplanterade bör undvika större folksamlingar och kontakter med infekterade den första tiden. Djurkontakt bör undvikas de första 3 månaderna. Transporter bör under de första 3 månaderna ske enskilt (eller tillsammans med enstaka icke infekterade personer). Dietist kan lämna mer specificerad information om mathygien. Information finns också i den patientinformation som lämnats till patienten före transplantation. Se patientinformation för [allo-SCT](#) respektive [auto-SCT](#).

Åtgärder vid exposition för vissa smittämnen(gäller upp till 2 år efter transplantation):

Influensa A	T. Oseltamivir T. Amantadin eller inh. Relenza kan ges.
Morbilli	Vid exposition för Morbilli bör snarast, inom 5 dygn, gammaglobulin ges, 16,5 % 0,2 ml/kg.
Varicella	Vid exposition för Varicella Zoster bör snarast valacyklovirbehandling startas. Vid risk för primär infektion ges immunglobulin mot Varicella Zoster.
Vid sårskada	Vid sårskada som normalt föranleder boosterdos av tetanusvaccin, övervägs humant hyperimmunglobulin mot tetanus.
Tbc-exposition	Vid tbc-exposition kan INH-profylax ges, rådgör med infektionsläkare.
Vaccinationer	se dokumentet vaccinationsschema

13.7 Transfusioner efter transplantation

Patienter som har ett fortsatt behov av transfusion av blodkomponenter ska ha strålade blodprodukter. Se mer detaljerad information i avsnittet om [”Transfusion och blodgruppsbyte SOP”](#) i avsnitt om ”Bestrålade blodprodukter EFTER transplantation”, där finns även information om hantering av allo-SCT patienter som har fått donatorstamceller med annan blodgrupp.

För allo-SCT: OBS! Rekommendera alltid **0-blod** vid transfusioner tills vidare om givare och mottagare har olika blodgrupp.

Transfusionsmedicin i Umeå meddelar om förändringar av blodgrupp till hemsjukhus.

13.8 Sjukskrivning, skolgång

Sjukskrivningstiden för vuxna individualiseras. Patient som genomgått allo-SCT behöver oftast minst 6 månaders sjukskrivning, patienter som genomgått auto-SCT behöver oftast minst 3 månaders sjukskrivning. Det är lämpligt med successiv återgång till arbetet (partiell sjukskrivning, eventuellt inledande arbetsträning).

13.9 Rapportering och dokumentering

Transplantationsansvarig ska hållas informerad om alla transplanterade patienter via journalkopior. Särskilt viktigt är att meddela eventuella transplantationsrelaterade komplikationer, infektioner, återfall i grundsjukdomen, nya maligniteter och dödsfall oberoende av orsak. Rapporteringen är en förutsättning för möjligheten att uppfylla ackrediteringskraven för medlemskap i de internationella samarbetsorganisationerna. Transplantationskoordinator bevakar att regelbunden uppföljning sker och skickar vid behov ut påminnelser till PAL.

Cirka tre månader efter genomförd transplantation ska mer noggrann och tydlig journalanteckning göras med bedömning av sjukdomsstatus (CR? PR? etc).

Anteckningen ska sammanfatta:

- ✚ förloppet efter utskrivningen
- ✚ speciell inriktning mot komplikationer
- ✚ värdering av sjukdomsstatus
- ✚ behandlingssvar efter transplantationen
- ✚ patientens status enligt "Karnofsky" eller "WHO performance"

- ✚ för patienter som genomgått allo-SCT ska eventuell förekomst av akut GvHD och gradering av denna anges
- ✚ relevant datum ska finnas med för alla händelser

Alla transplanterade patienter följs utan tidsgräns åtminstone en gång årligen de första tio åren därefter glesare. Uppföljning sker enligt [Uppföljnings SOP](#) "[Uppföljningsschema allo](#)" och "[Uppföljningsschema auto](#)". En årlig sammanfattande journalanteckning bör göras, med speciell inriktning på eventuella transplantationsrelaterade komplikationer.

Se även avsnitt ovan om speciella komplikationer efter SCT [10](#).

14 Referenser

- ¹ The EBMT Handbook 2012 Revised Edition, Hematopoietic Stemcell Transplantation. European School of Haematology.
- ² Apperley J et al. Blood and Bone Marrow Transplantation. 1998.
- ³ Indications for allo- and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2015. A.Sureda et al for the European Society for Blood and Marrow Transplantation.
- ⁴ <https://webappl.vll.se/appl/HoSHandbok/VLHOSInfo.nsf/HoSHandbok?OpenFrameset>, dokumentation
- ⁵ Fré'de'ric Baron, Jennifer E. Baker, Rainer Storb, Theodore A. Gooley, Brenda M. Sandmaier, Michael B. Maris, David G. Maloney, Shelly Heimfeld, Dmitrij Oparin, Eustacia Zellmer, Jerald P. Radich, F. Carl Grumet, Karl G. Blume, Thomas R. Chauncey, and Marie-Te're'se Little. [Kinetics of engraftment in patients with hematologic malignancies given allogeneic hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative conditioning](#). Blood, 15 October 2004, Vol. 104, No. 8, pp. 2254-2262.
- ⁶ Bucaneve G et al. [Quinolone prophylaxis for bacterial infections in afebrile high risk neutropenic patients](#). European Journal of Cancer Supplements 2007, 5, 5-12.
- ⁷ Cornely OA et al. Evidence-based assessment of primary antifungal prophylaxis in patients with hematological malignancies. Blood 2003, 101, 3365
- ⁸ Ashley N.Miller et al. [Efficacy and Safety of Ciprofloxacin for Prophylaxis of Polyomavirus BK Virus–Associated Hemorrhagic Cystitis in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Recipients](#). *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. Volume 17, issue 8, pages 1176-1181, august 2011.
- ⁹ M Trivedi^{1,2}, S Martinez¹, S Corringham³, K Medley¹ and ED Ball^{1,3}. Department of Pharmacy, University of California, San Diego (UCSD), La Jolla, CA, USA; ²Skaggs School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, La Jolla, CA, USA and ³Blood and Marrow Transplantation Division, Department of Medicine, UCSD, La Jolla, CA, USA. REVIEW Optimal use of G-CSF administration after hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplantation* (2009) 43, 895–908
- ¹⁰ Alison G. Freifeld, et al. [Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America](#)
- ¹¹ Pawson H, Jayaweera A, Wigmore T. [Intensive care management of patients following haematopoietic stem cell transplantation. J CACC \(2008\) 19 80-90.](#)
- ¹² Mohty M et al. Revised diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in adult patients: a new classification from the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2016, Jul;51(7):906-12
- ¹³ Ruutu T, Barosi G, Benjamin RJ, Clark RE, George JN, Gratwohl A, Holler E, Iacobelli M, Kentouche K, Lämmle B, Moake JL, Richardson P, Socié G, Zeigler Z, Niederwieser D, Barbui T on an initiative of the European Group for Blood and Marrow Transplantation and the European LeukemiaNet. Diagnostic criteria for hematopoietic stem cell transplant-associated microangiopathy: results of a consensus process by an international working group. *Haematologica* 2007, 92, 95-100.
- ¹⁴ Review Transplant-associated thrombotic microangiopathy: opening Pandora's box. *Bone Marrow Transplantation advance online publication*, 13 March 2017;
- ¹⁵ Massimo Martino, Fortunato Morabito, Giuseppe Messina, Giuseppe Irrera, Giulia Pucci, Pasquale Iacopino. Fractionated Infusions Of Cryopreserved Stem Cells May Prevent DMSO-Induced Major Cardiac Complications In Graft Recipients. *Haematologica* 1996; 81:59-61
- ¹⁶ [Circular of Information for the Use of Cellular Therapy Products, July 2016 Reposting. jointly by the AABB, America's Blood Centers, American Association, of Tissue Banks, American Red Cross, American Society for Apheresis, American Society for Blood and Marrow Transplantation, Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy, International Council for Commonality in Blood Bank Automation, International Society for Cellular Therapy, and National Marrow Donor Program.](#)

ECIL Guidelines