Graft failure efter allogen HSCT, HEM 13536

Syfte och omfattning

Beskriva definition och handläggning av uteblivet märganslag efter allogen HSCT. Riktar sig till läkare vid HEM.

Bakgrund

Engraftment efter HSCT definieras som stabil tagning av myelopoes med B-Neutrofila >0,5 x 10^9/l. Dag för engraftment är den första dagen av tre konsekutiva dagar med B-Neutrofila >0,5 x 10^9/l. Märganslag ses vanligen 20–25 dagar efter allogen HSCT med syskondonator och efter 25–30 dagar vid obesläktad donator. Vanligen ses anslag av erytropoes och megakaryopoes samtidigt men, fr a vid URD transplantation, kan blod och trombocyttransfusioner behöva ges lång tid efter märganslag.

Graft failure (uteblivet märganslag) är en känd allvarlig komplikation till HSCT. Risk varierar från ca 1 % till nära 100 %. Exempel på faktorer som ökar risk är HLA missmatch, obesläktad donator, reducerad konditionering, T-cells depletion i konditionering, UC (navelsträngsblod) som blodstamcellskälla, låg mängd infunderade HSC, HSCT pga. thalassemi.

Termer och förkortningar

BM	Benmärg
Engraftment	Märganslag/tagning
HEM	Sektionen för hematologi
HSC	Blodstamceller
HSCT	Hematopoetisk stamcellstransplantation
Graft failure	Uteblivet märganslag
GvHD	Graft versus host disease
MRD	Minimal residual disease
PBSC	Perifera blodstamceller
UC	Navelsträngsblod

Rekommendation

Definition

Primär graft failure definieras som avsaknad av anslag av donator hematopoes. Detta karaktäriseras av att B-Neutrofila> 0,5 x 10^9/l inte har uppnåtts inom 28 dagar från infusion av HSC.

Sekundär graft failure (late graft failure) definieras som förlust av märganslag efter primär engraftment/tagning dvs. efter engraftment med neutrofiler >0,5 x 10^9/l sjunker ånyo värdena. Ofta sjunker trombocyter och Hb parallellt. Det är viktigt, men ofta svårt, att utesluta andra orsaker till sjunkande blodvärden ex infektioner (CMV, HHV6, parvovirus), läkemedelstoxicitet, GvHD och hypersplenism.

Bedömning av engraftment

Uppföljning av blodstatus dagligen alternativt enligt behandlingsprotokoll efter HSCT till engraftment.

Ca dag +30 perifert blod för chimerismanalys av myeloid-, T och B-cells population. Efter individuell bedömning kan chimerismanalys istället utföras på totalpopulation (ex lågt antal LPK) eller provtagning tidigareläggas (ex snabbt märganslag).

Handläggning av primär graft failure

Morbiditet och mortalitet är hög vid primär graft failure. Tidig och korrekt diagnos är väsentlig om allogen retransplantation alternativt infusion av frysförvarade autologa HSC är tänkbara behandlingsalternativ.

1. Informera BMT-ansvarig läkare så snart primär graft failure misstänks.
2. Diagnos MÅSTE verifieras med benmärgsbiopsi (kontakta patolog och be om förtur med bedömning).
3. Lämplig chimerismanalys skall utföras ex chimerism av benmärgs-aspirat avseende T-, B- och myeloida celler, benmärgsprov för MRD analys om tillämpbart etc.
4. Överväg att ge inj. G-CSF sc.
5. Överväg behov av förstärkt svampprofylax (posakonazol) och penumocystis jirovecii profylax med pentamidin inhalationer.

Retransplantation

Beslut om val av blodstamcellskälla och donator (autolog/allogen) samt behov av förnyad konditionering tas på individuell basis. Diskussion förs med PAL och BMT-ansvarig läkare.

Vid förnyad allogen HSCT gäller att inga studier finns som visar fördel med att byta donator. I enstaka fall finns nerfrusna HSC från donator, ofta måste dock donatorn tillfrågas om en ny donation. Individuell bedömning görs om behov av/sammansättning av konditionering vid retransplantation. Cyklofosfamid, fludarabin, ATG, alemtuzumab och låg dos TBI i olika kombinationer används ofta. Vid val av konditionering för retransplantation vid primär graft failure utgår vi från regim med fludarabin, cyklofosfamid och alemtuzumab.

Vid retransplantation föredras oftast PBSC framför BM pga. större chans till snabb engraftment.

Handläggning av sekundär graft failure

Sekundär graft failure är ovanligt efter HSCT med HLA identisk syskondonator. Efter URD är incidens 5–10%. Det är svårt men mycket viktigt att utesluta märgsvikt av annan genes t ex infektion, läkemedel och GvHD.

Diagnos MÅSTE verifieras med benmärgsbiopsi.

Lämplig chimerismanalys skall utföras ex chimerism av benmärgs-aspirat avseende T-, B- och myeloida celler, benmärgsprov för MRD analys om tillämpbart etc.

Överväg att ge inj. G-CSF sc.

Överväg behov av förstärkt svampprofylax (posakonazol) och penumocystis jirovecii profylax med pentamidin inhalationer.

Beslut om retransplantation samt behov av förnyad konditionering tas på individuell basis. Diskussion förs med PAL och BMT-ansvarig läkare. Om chimerismanalys visar huvudsakligen donator T-celler kan detta tala för att immunosuppressiv konditionering inte behövs innan retransplantation. Vid svår GvHD kan bör T-cells depletetion av HSC övervägas innan infusion. Vid retransplantation föredras oftast PBSC framför BM pga. större chans till snabb engraftment.

Referenser

Lisa M. Arfons, MD, Marcie Tomblyn, MD, MS, Vanderson Rocha, MD, PhD, and Hillard M.Lazarus, MD, FACP. Second Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Myeloid Malignancies. Curr Opin Hematol. 2009 March; 16(2): 112–123.

Dokumenthistorik

Version	Orsak / ändring	Datum
1 XD135	Författare: Kristina Carlson (öl) Granskare: Bengt Smedmyr (öl, VC), Merete Adegunle (kvalitetsutvecklare), Janet Lundqvist (ssk). Kompetensansvarig: Kvalitetsutvecklare för e-post	2011-11-08
2	Utgången giltighetstid. Granskare: Kristina Carlson.	2016-01-18
1 13536	Länk till dokument i Centuri	2017-01-02
2	Innehåll överfört till DocPlus. Ej faktagranskad.	2017-09-13
3	Ca dag 30 för chimerismanalys. Grammatisk ändring. **Granskare: se elektronisk versionshistorik from nu.**	2019-04-08