SNBMTG 191115

# Beslutsstöd för donatorlymfocytinfusion (DLI) efter allogen stamcellstransplantation

# Innehåll

[**Syfte och omfattning 2**](#_bookmark0)

[**Termer och förkortningar 2**](#_bookmark1)

[**Bakgrund 2**](#_bookmark2)

[**Strategier för att minska toxicitet 2**](#_bookmark3)

[**Indikationer 2**](#_bookmark4)

[**Patientinformation 3**](#_bookmark5)

[**Beställning 3**](#_bookmark6)

[**Administrering 3**](#_bookmark7)

[**Förslag på doseringsschema 4**](#_bookmark8)

[**Syskondonator (HLA-identisk) 4**](#_bookmark9)

[Manifest recidiv 4](#_bookmark10)

[MRD recidiv eller kvarvarande MRD efter HSCT, mixed chimerism 4](#_bookmark11)

[Förstärkt immunterapi vid högrisk patient för recidiv eller vid dåligt T-cells anslag 5](#_bookmark12)

[**Obesläktad donator (URD) och haplo-identisk släktingdonator 5**](#_bookmark13)

[Manifest recidiv 5](#_bookmark14)

[MRD recidiv eller kvarvarande MRD efter SCT, mixed chimerism 5](#_bookmark15)

[Förstärkt immunterapi vid högrisk patient för recidiv eller vid dåligt T-cells anslag 6](#_bookmark16)

[Uppföljning efter DLI 6](#_bookmark17)

[Profylaxbehandling efter DLI 6](#_bookmark18)

[Avsteg från beskriven rutin 6](#_bookmark19)

[**Referenser 7**](#_bookmark20)

[**Litteraturreferenser 7**](#_bookmark21)

[**Dokumenthistorik 8**](#_bookmark22)

# Syfte och omfattning

SNBMTGs beslutsstöd för användandet av donatorlymfocytinfusioner (DLI) till vuxna patienter. Varje beslut om DLI bör tas på individuell bas där risker för svår GVHD vägs mot risken för relaps. Beslut tas med fördel på konferens och efter noggrann info om risker/fördelar till patienten.

# Bakgrund

Donatorlymfocytinfusion (DLI) ges efter allogen hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT) för att förstärka donatorcellernas dominans över recipientens benmärg och/eller för att öka graft-versus-tumör effekten (GVT).

Den primära indikationen är ”pre-emptiv” behandling av hotande återfall som kan detekteras med stigande minimal-residual-disease (MRD), ett stigande recipientchimerismvärde som bedöms vara relaterat till återfall eller i form av ett rent morfologiskt/ radiologiskt återfall. I samband med sjukdom som har extremt hög återfallsrisk kan DLI även ges i profylaktiskt syfte. CD34 chimerism är mer känsligt än chimerism på totalceller och känslighet och specificitet kan variera med metodtyp. Känsligheten hos olika MRD-markörer varierar och har olika prediktivt värde, något som bör vägas in i behandlingsbelutet.

Chansen att återfå kontrollen över sjukdomen med DLI-behandling är störst vid långsamma återfall och behandling tidigt under återfallsskedet när sjukdomsbördan är låg och donatorhematopoesen fortfarande överväger i chimerismanalys. Upprepad monitorering av MRD (2) och chimerism är därför ett viktigt hjälpmedel för att kunna sätta in DLI så tidigt som möjligt under förloppet. Immunsuppressionen bör först trappas ut helt för att se om denna åtgärd är tillräcklig för att nå ökad GVT. Patienten får inte ha aktiv graft-versus-host disease (GVHD) vid start av DLI-behandlingen pga risk för aggravering.

GVT-effekten tar veckor till månader att utveckla och ofta behövs flera doser innan tydlig effekt uppstår. Målet är att ge en specifik T-cellsreaktivitet mot sjukdomen vilket oftast är kopplat till samtidig generell alloreaktivitet/ GVHD. En annan del av effekten består i att ersätta T celler som är ”exhausted”. Vid högproliferativ sjukdom och vid tecken till snabbt återfall med en hög recipientandel i chimerismanalysen, krävs vanligtvis cytoreduktiv behandling innan DLI kan ges för att tillräcklig GVT skall hinna utvecklas och för att få kontroll på sjukdomen (3). Att ge DLI i neutropen fas efter kemoterapi ökar risken för GVHD(4).

Effekten av DLI är beroende på vilken sjukdom som behandlas (5, 6). Enligt NCI Workshop 2010 (6) anses effekten vara starkast vid KML, myelofibros och indolenta lymfom; intermediär på myelom, MDS och AML (7) och lägst för ALL, Hodgkin och DLBCL. Chansen att lyckas med behandling vid MDS och AML avgörs av återfalls/ proliferationstakten där chansen att hinna vända tillståndet är störst vid ett långsamt återfall (8, 9).

# Indikationer

* MRD-recidiv eller kvarvarande MRD efter HSCT (beroende på MRD-metod och markör)
* Blandad chimerism (Antingen som tecken på hotande relaps vid malign sjukdom, eller hotande rejektion)
* Profylaktisk behandling vid extremt hög risk för recidiv (DLI ges för att förstärka GVT effekt)
* Hotande recidiv efter HSC, eller manifest recidiv vid lågproliferativ sjukdom (Ej aktuellt vid sjukdom som har snabb progress där cytoreduktiv behandling måste ges)

## Risker

GVHD och aplasi är de allvarligaste bieffekterna av DLI. GvHD-risken är kopplad till dos av T-celler och tidpunkt efter transplantationen.

Kvarvarande dendritiska celler av recipientursprung och inflammatoriska cytokiner som produceras efter transplantationen aktiverar alloreaktiva T-celler och öka risken för GVHD. En dos om 105 CD3+/kg under den första månaden kan ge svår GvHD medan 107/kg dag +360 kan tolereras väl. Före 3 mån efter HSCT är riskerna med DLI mycket höga och efter 6 månader anses riskerna för allvarlig GVHD-utveckling vara betydligt lägre. Om patienten har en försenad immunrekonstitution gör det att riskökningen kvarstår under längre period. Risken för GvHD ökar vid äldre donator, kvinnlig donator till man och HLA mismatch. Vid hög recipientchimerism föreligger risk för aplasiutveckling när leukemin slås ut.

Faktorer som är gynnsamma för lyckad DLI:

* Sjukdom med dokumenterat god effekt av DLI (se ovan)
* > 6 månader efter HSCT
* Immunsuppressionen utsatt sedan minst 4-6 veckor
* Ingen pågående GVHD
* Ingen tidigare GVHD
* Att ge DLI så tidigt som möjligt i återfallsförloppet. (Sjukdom med möjlighet att mäta MRD underlättar tidig upptäckt.
* Kvarvarande hög donatorandel i chimerism

## Strategier för att minska toxicitet

Doseskalerande DLI - Bulk dose regim (> 1x10^8 CD3/kg) har jämförts med doseskalerande regim. Remissionsfrekvensen blev densamma men incidensen av GvHD och aplasi var lägre vid doseskalering vid KML(10). Efter att en startdos valts ökas vanligtvis dosen i halv-log steg i så glesa intervall som den förmodade återfallstakten tillåter. I en stabil situation med t.ex. mixed chimerism utan påvisbar sjukdom rekommenderas glesa intervall, 8-12 veckor, eller längre mellan varje dos för att säkerställa att GVHD-utveckling inte sker, men när en snabb effekt eftersträvas, vilket ofta är fallet vid hotande återfall, måste ett tätare intervall användas (3-6 v). Det primära målet är att vända sjukdomsåterfallet utan att inducera en påtaglig GVHD varför fortsatt doseskalering kan stoppas vid minskad MRD eller normaliserad recipient chimerism, men när återfallsrisken är mycket hög kan detta motivera att istället ha målet att inducera en GVHD hos patienten innan DLI slutar ges.

## 

## Dosnivå

Vid val av dos tas hänsyn till följande faktorer:

* Typ av donator: matchat syskon; obesläktad matchad registerdonator; HLA-missmatchad obesläktad; haploidentisk T-cell replete (Post Cyclophosphamide) eller T-cells depletion
* Tid från transplantationen
* Immunrekonstitution: Normal eller försenad?
* Tidigare GVHD?
* Chimerism/ Sjukdomsbörda
* Hastighet på återfallet

|  |  |
| --- | --- |
| Figur 1. Riiskbedömning vid dosval vid DLI. Yun et al BBMT 2013 (1) | En större sjukdomsbörda kräver en högre startdos och hematologisk relaps vid t.ex. AML kräver cytoreduktiv behandling.  DLI som skördats färskt men och inte stimulerats med G-CSF är mer immunogena än de som varit frusna och G-CSF-stimulerade, varför detta också är en faktor att räkna in vid val av startdos.  Intervallet mellan infusionerna påverkar också avgörs av hur snabbt GVL/GVT och GVHD uppstår. GVHD-utvecklingen kan ske sent (>3 mån), varför risken måste vägas mot nyttan vid varje administrering.  Figur 1 illustrerar några viktiga faktorer vid dosval. |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Exempel på val av startdos för färska färska ostimulerade perifera celler (antal CD3/kg) (ref. EBMT handbook 2019)  När frusna G-CSF-stimulerade celler använd kan dosen justeras uppåt 0,5-1 lognivå. | | | |
|  | **Tidpunkt** | **Syskon** | **Obesläktad** |
| Preemptiv/ profylax | 3 mån | 1-5 x 105 | 1 x 105 |
| 6 mån | 1 x 106 | 1 x 106 |
| Beh av recidiv | Efter cytoreduktiv beh | 1 x 107 | 1 x 107 |

Vid T-cells renad haplo-transplantation (T cell deplete (TCD)) föreligger mycket höga risker för svår GVHD vid DLI och i studier har så låga startdoser som 1\*10^3 CD3/kg använts. Vid haplo behandlad med Post Cy (T cell replete) där immunrekonstitutionen går snabbare än vid TCD har DLI givits i ett antal retrospektiva studier som visat på acceptabel toxicitet. (11-13) men lägre startdos rekommenderas 1\*10^4–1\*10^5 CD3/kg. Rekommendationer finns publicerade från EBMT(14).

# Nedfrysning

Från stamcellsgraft som innehåller tillräckliga mängder CD34-celler kan lymfocyter avskiljas och frysas i doser lämpliga för doseskalerad DLI. T ex 0,5 x 106, 1x106, 5x 106 etc.

# Administrering

Donatorlymfocyter kan ges både i perifer och central ven. Lymfocyterna kan vara färska eller frystinade. Lämplig premedicinering är paracetamol och antihistaminpreparat. Steroider bör inte ges.

# SUPPLEMENT:

# Förslag på doseringsschema (Beräknat för frysta G-CSF behandlade perifera lymfocyter, > 6 mån efter transplantationen)

## Syskondonator (HLA-identisk)

MRD recidiv, kvarvarande MRD efter HSCT eller sjukdomsorsakad blandad chimerism.

*Högproliferativ sjukdom* (akut leukemi, KML i blasttransformation, högmalignt NHL mm)

DLI nr 1: 1-5 x106/kg; DLI nr 2: 5 x 106/kg; DLI nr 3: 1 x 107/kg; (Ev. DLI nr 4: 5 x 107/kg; DLI nr5 1x108)

Dosintervall: >4-6 veckor efter utvärdering av behandlingssvar och i avsaknad av av GVHD.

*Lågproliferativ sjukdom* (ex KLL, KML, lågmaligna lymfom, MDS, MM mm)

DLI nr 1: 106/kg; DLI nr 2: 5 x 106/kg; DLI nr 3: 1 x 107/kg; DLI nr 4: 5 x 107/kg

Dosintervall: >6-8 veckor efter utvärdering av behandlingssvar och i avsaknad av GVHD.

### Manifest recidiv

*Högproliferativ sjukdom* (akut leukemi, KML i blasttransformation, högmalignt NHL mm) Grundförutsättning är att recidiv är cytostatikakänsligt, dvs. att terapisvar, inklusive förbättrad donatorchimerism erhållits efter cytoreduktiv terapi.

DLI nr 1: 107/kg; DLI nr 2: 5 x 107/kg; DLI nr 3: 108/kg

Dosintervall: 3-8 veckor efter utvärdering av behandlingssvar och i avsaknad av av GVHD.

Behandlingsmål: MRD-negativitet/ avsaknad av sjukdomsaktivitet alternativt begynnande mild GVHD om detta bedöms vara enda vägen att behålla en remission.

### 

### Profylaktisk DLI vid högrisk patient för recidiv eller vid dåligt T-cells anslag.

DLI nr 1: 5x105/kg; DLI nr 2: 1x 106/kg; DLI nr 3: 5 x 106/kg;: DLI nr 4: 1x107/kg

Dosintervall: >6-8 veckor efter utvärdering av behandlingssvar och i avsaknad av GVHD.

Behandlingsmål: Att ge samtliga doser eller uppkomst av begynnande mild GVHD om detta bedöms vara enda vägen att behålla en remission.

## Obesläktad donator (URD)

Grundregel, börja en 10 potens lägre än vid syskondonatorer

MRD recidiv, kvarvarande MRD efter HSCT eller sjukdomsorsakad blandad chimerism.

*Högproliferativ sjukdom* (akut leukemi, KML i blasttransformation, högmalignt NHL mm)

DLI nr 1: 1x 106/kg; DLI nr 2: 5x 106/kg; DLI nr 3: 1 x 107/kg; DLI nr 4: 5x107/kg

Dosintervall: >4-6 veckor efter utvärdering av behandlingssvar och i avsaknad av av GVHD.

*Lågproliferativ sjukdom* (KLL, KML, lågmaligna lymfom, MDS, MM mm

DLI nr 1: 5 x 105/kg DLI nr 2: 1 x 106/kg DLI nr 3: 5 x 106/kg DLI nr 4: 1 x 107/kg; (Ev. DLI nr 5: 5 x 107/kg)

Dosintervall: >6-8 veckor efter utvärdering av behandlingssvar och i avsaknad av GVHD.

### Manifest recidiv

*Högproliferativ sjukdom* (akut leukemi, KML i blasttransformation, högmalignt NHL mm) Grundförutsättning är att recidiv är cytostatikakänsligt, dvs. att terapisvar, inklusive förbättrad donatorchimerism erhållits efter cytoreduktiv terapi.

DLI nr 1: 1-5 x 106/kg; DLI nr 2: 1 x 107/kg; DLI nr 3: 5 x 107/kg; DLI nr 4: 108/kg

Intervall mellan doser 3-8 veckor efter utvärdering av behandlingssvar och i avsaknad av av GVHD.

Behandlingsmål: MRD-negativitet/ avsaknad av sjukdomsaktivitet alternativt begynnande mild GVHD om detta bedöms vara enda vägen att behålla en remission.

*Lågproliferativ sjukdom* (KLL, KML, lågmaligna lymfom, MDS, MM mm)

Överväg initial cytoreduktiv behandling för att nå MRD. DLI nr 1: 5 x 105/kg; DLI nr 2: 1x106/kg DLI nr 3: 5x 106/kg; DLI nr 4: 1 x 107/kg; (ev. DLI nr 5: 5x 107/kg)

Dosintervall: >6-8 veckor efter utvärdering av behandlingssvar och i avsaknad av GVHD.

### Profylaktisk DLI vid högrisk patient för recidiv eller vid dåligt T-cells anslag.

DLI nr 1: 1x105/kg; DLI nr 2: 5x 105/kg; DLI nr 3: 1 x 106/kg;: DLI nr 4: 5x106/kg; DLI nr 5: 1 x 107/kg; (Ev. DLI nr 5: 5 x 107/kg)

Dosintervall: >6-8 veckor efter utvärdering av behandlingssvar och i avsaknad av GVHD.

Behandlingsmål: Att ge samtliga doser eller uppkomst av begynnande mild GVHD om detta bedöms vara enda vägen att behålla en remission.

# Uppföljning efter DLI

Kontroll av blodstatus, lever- och elstatus med 2–4 veckors intervall i minst 3 mån efter DLI dos. Om DLI givits pga. mixed chimerism kan ny chimerismanalys göras 3-8 veckor efter DLI dos.

# Profylaxbehandling efter DLI

Pneumocystis profylax samt herpes profylax under och minst 3 mån efter avslutad DLI. Dosering som vid allogen HSCT.

Immunsuppression skall inte ges profylaktiskt.

# Avsteg från beskriven rutin

Dokumenteras i journalanteckning.

# Referenser

1. Yun HD, Waller EK. Finding the sweet spot for donor lymphocyte infusions. Biol Blood Marrow Transplant. 2013;19(4):507-8.

2. Tsirigotis P, Byrne M, Schmid C, Baron F, Ciceri F, Esteve J, et al. Relapse of AML after hematopoietic stem cell transplantation: methods of monitoring and preventive strategies. A review from the ALWP of the EBMT. Bone Marrow Transplant. 2016;51(11):1431-8.

3. Schmid C, Labopin M, Nagler A, Niederwieser D, Castagna L, Tabrizi R, et al. Treatment, risk factors, and outcome of adults with relapsed AML after reduced intensity conditioning for allogeneic stem cell transplantation. Blood. 2012;119(6):1599-606.

4. Miller JS, Weisdorf DJ, Burns LJ, Slungaard A, Wagner JE, Verneris MR, et al. Lymphodepletion followed by donor lymphocyte infusion (DLI) causes significantly more acute graft-versus-host disease than DLI alone. Blood. 2007;110(7):2761-3.

5. Kolb HJ. Graft-versus-leukemia effects of transplantation and donor lymphocytes. Blood. 2008;112(12):4371-83.

6. Alyea EP, DeAngelo DJ, Moldrem J, Pagel JM, Przepiorka D, Sadelin M, et al. NCI First International Workshop on The Biology, Prevention and Treatment of Relapse after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: report from the committee on prevention of relapse following allogeneic cell transplantation for hematologic malignancies. Biol Blood Marrow Transplant. 2010;16(8):1037-69.

7. Kroger N, Badbaran A, Lioznov M, Schwarz S, Zeschke S, Hildebrand Y, et al. Post-transplant immunotherapy with donor-lymphocyte infusion and novel agents to upgrade partial into complete and molecular remission in allografted patients with multiple myeloma. Exp Hematol. 2009;37(7):791-8.

8. Dominietto A, Pozzi S, Miglino M, Albarracin F, Piaggio G, Bertolotti F, et al. Donor lymphocyte infusions for the treatment of minimal residual disease in acute leukemia. Blood. 2007;109(11):5063-4.

9. Schroeder T, Rachlis E, Bug G, Stelljes M, Klein S, Steckel NK, et al. Treatment of acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome relapse after allogeneic stem cell transplantation with azacitidine and donor lymphocyte infusions--a retrospective multicenter analysis from the German Cooperative Transplant Study Group. Biol Blood Marrow Transplant. 2015;21(4):653-60.

10. Peggs KS, Thomson K, Hart DP, Geary J, Morris EC, Yong K, et al. Dose-escalated donor lymphocyte infusions following reduced intensity transplantation: toxicity, chimerism, and disease responses. Blood. 2004;103(4):1548-56.

11. Ghiso A, Raiola AM, Gualandi F, Dominietto A, Varaldo R, Van Lint MT, et al. DLI after haploidentical BMT with post-transplant CY. Bone Marrow Transplant. 2015;50(1):56-61.

12. Goldsmith SR, Slade M, DiPersio JF, Westervelt P, Schroeder MA, Gao F, et al. Donor-lymphocyte infusion following haploidentical hematopoietic cell transplantation with peripheral blood stem cell grafts and PTCy. Bone Marrow Transplant. 2017;52(12):1623-8.

13. Zeidan AM, Forde PM, Symons H, Chen A, Smith BD, Pratz K, et al. HLA-haploidentical donor lymphocyte infusions for patients with relapsed hematologic malignancies after related HLA-haploidentical bone marrow transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2014;20(3):314-8.

14. Dholaria B, Savani BN, Labopin M, Luznik L, Ruggeri A, Mielke S, et al. Clinical applications of donor lymphocyte infusion from an HLA-haploidentical donor: consensus recommendations from the acute leukemia working party of the EBMT. Haematologica. 2019.