

# Hematopoetiska stamcellstransplantationer som behandlingsmetod för olika sjukdomar

SAMPPA RYHÄNEN OCH HELJÄ LÅNG

Transplantation av stamceller från benmärgen är en etablerad metod för behandling av ärftliga och förvärvade sjukdomar som påverkar benmärgen. Behandlingsresultaten har förbättrats och särskilt toxiciteten i samband med behandlingarna har minskat. Användningen av stamcellstransplantation har därför utvidgats till nya indikationer och sjukare patienter än tidigare kan få behandlingen. I och med de förbättrade resultaten för läkemedelsbehandling av leukemi har allvarliga ärftliga sjukdomar blivit en mer betydande indikation för transplantation av benmärgsstamceller. Dessutom har invandringen fört med sig att det till Finland har kommit barn med hemoglobinopatier som behöver stamcellstransplantation för att tillfriskna. Trots framstegen begränsas användningen av stamcellstransplantation fortfarande av förbehandlingsens toxiska biverkningar, och särskilt av de allvarliga problemen med transplantatmot-värdreaktion. I framtiden kommer rationell bearbetning av stamcellstransplantatet och genmanipulering av stamcellerna sannolikt att ytterligare utvidga och utöka den kliniska användningen av tekniker för stamcellstransplantation.

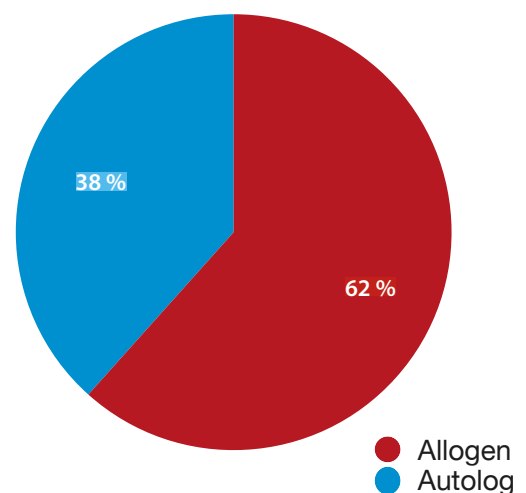
Transplantation av benmärgsstamceller är en behandlingsmetod där sjuk benmärg ersätts med frisk. Transplantatet kan tas från en frisk donator (allogen transplantation), eller i vissa fall kan man använda patientens egna benmärgsstamceller som tidigare har frysts ner (autolog transplantation). Då används också termen stamcellsåtergivning (1) om ingreppet.

I Finland har alla allogena transplantationer av benmärgsstamceller koncentrerats till Nya barnsjukhuset inom HUS (Figur 1). Autologa stamcellsåtergivningar på barn görs vid alla universitetssjukhus i Finland.

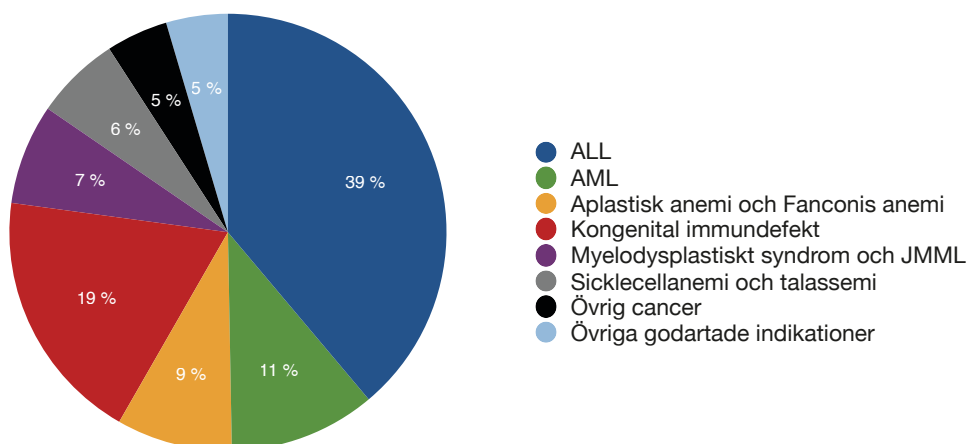
## SKRIBENTERNA

**Samppa Ryhänen**, MD, docent, är specialistläkare i pediatrik samt barnhematolog och barnonkolog. Han arbetar på Nya barnsjukhuset inom HUS och på deltid som klinisk lärare vid Helsingfors universitet.

**Heljä Lång**, ML, är specialistläkare i pediatrik. För närvarande arbetar hon vid Helsingfors universitet på en doktorsavhandling om cellulära mekanismer vid primär immunbrist och lungkomplikationer efter stamcellstransplantation.



Figur 1. Allogena (175 st.) och autologa (109 st.) stamcellstransplantationer på Barnkliniken vid HUS 2009–2018.



**Figur 2.** Indikationer för allogena transplantationer av benmärgsstamceller vid Barnkliniken vid HUS 2009–2018. Under den tiden gjordes sammanlagt 175 allogena stamcellstransplantationer, varav en del nya transplantationer till samma patient.

Den första lyckade transplantationen av benmärgsstamceller gjordes i USA 1968 på en fem månader gammal bebis med allvarlig medfödd immunbrist (2). Barnkliniken vid Helsingfors universitetssjukhus var i utvecklingens framkant och Finlands första transplantation av benmärgsstamceller gjordes på ett barn med leukemi redan 1974 (3). Sedermera har metoden utvecklats till en etablerad behandlingsform för förvärvade och ärftliga sjukdomar med ursprung i benmärgen (1). Stamcellstransplantationerna har ökat kraftigt i och med att indikationerna har vidgats och den minskade toxiciteten har gjort att allt sjukare patienter har kunnat behandlas. I Europa gjordes 43 636 transplantationer av benmärgsstamceller 2016 enligt statistik från EBMT (European Society for Blood and Marrow Transplant) (4). Största delen av stamcellstransplantationerna görs för att behandla behandlingsresistent eller recidiverande leukemi, men särskilt hos barn och unga utförs stamcellstransplantationer allt oftare för att behandla andra sjukdomar än cancer. Allt viktigare orsaker till allogen transplantation av benmärgsstamceller är vid sidan av leukemier och aplastisk anemi nu för tiden också i Finland allvarliga medfödda immunbristsyndrom, sicklecellsjukdom, transfusionsberoende talassemier och medfödda metabola sjukdomar som kan botas med benmärgsutbyte (Figur 2).

### Stamcellstransplantation i praktiken

En förutsättning för att allogen transplantation av benmärgsstamceller ska lyckas är att

en lämplig donator hittas. Lämpligheten undersöks i första hand utgående från vävnadstypning. Vanligen undersöker man tio HLA-genlokus: HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DR och HLA-DQ (1), trots att det också finns viss evidens för betydelsen av HLA-DPB1. Traditionellt har syskon med identisk vävnadstyp ansetts vara de bästa donatorerna, eftersom då också gener utanför HLA-områdena är likartade med patientens. Näst bäst kan okända registerdonatorer som är lämpliga med avseende på alla tio HLA-lokus anses vara; dessa donatorer söks i donatorregister i olika länder. HLA-typning utförd med moderna sekvenseringsmetoder är mycket exakt och skillnaden mellan en HLA-kompatibel registerdonator och ett HLA-identiskt syskon är numera i praktiken liten (6). En lämplig registerdonator för etniska finländska patienter hittas i cirka 85 procent av fallen (Tiina Linjama, personlig kommunikation), men för patienter av till exempel asiatisk eller afrikansk härkomst är det ofta mycket svårt att hitta en registerdonator.

Om en lämplig donator inte hittas eller om patientens kliniska tillstånd gör att transplantationen är brådskande, är det möjligt att använda stamceller från placentalblod eller från en bara till hälften HLA-kompatibel besläktad donator (så kallad haploidentisk stamcellstransplantation). Jämfört med traditionella metoder är dessa tillvägagångssätt förknippade med större risk för opportunistiska infektioner eller akut rejektion av transplantatet. För att haploidentiskt transplantat ska kunna användas krävs det också att allogena T-celler som orsakar kraftig transplantat-motvärdreaktion avlägsnas, antingen före trans-

---

plantationen ex vivo (T cell deplete) eller efter den in vivo med cyklofosamid (T cell replete).

Före den egentliga transplantationen behövs förbehandling, vars mål är att göra plats för benmärgstransplantatet, att dämpa patientens immunitet för att säkerställa att transplantatet fäster, att minska risken för transplantat-mot-värdreaktion, och när man behandlar cancersjukdomar också att förstöra eventuella cancerceller (5). Som förbehandling har det traditionellt använts strålbehandling av hela kroppen eller en kombination av strålbehandling och läkemedel. På grund av betydande biverkningar har strålbehandling på senare tid använts mindre och förbehandling baserad enbart på läkemedel har blivit vanligare, särskilt när indikationen för stamcellstransplantation är en benign sjukdom. Vid läkemedelsbaserad förbehandling används cytostatika, antikroppar (bland annat anti-lymfocytantikroppar för att minska risken för rejektion av transplantatet och transplantat-mot-värdreaktion) och immunmodulerande läkemedel (5). Man har försökt finslipa den läkemedelsbaserade förbehandlingen för att den ska vara mindre toxisk (så kallad reduced intensity/toxicity conditioning) (7).

Efter förbehandlingen infunderas stamcellstransplantatet i en ven hos patienten. Transplantatet kan tas direkt från benmärgen eller samlas in från perifert blod med leukaferes. I det sistnämnda fallet mobiliseras stamceller från benmärgen till blodbanan genom att patienten ges leukocyttillväxtfaktor innan transplantatet samlas in. Efter transplantationen behövs vanligen immunsuppressiv behandling för att förhindra transplantat-mot-värdreaktion. Ciklosporin och metotrexat används för att förhindra denna reaktion, men i motsats till transplantation av fasta organ blir läkemedelsbehandlingen vanligen inte bestående. Innan transplantatet groor är immuniteten svag och patienten har djup neutropeni. Under neutropeni är patienten mycket känslig för bakterie- och svampinfektioner. När neutropeni har gett med sig är allvarliga virusinfektioner ett nytt hot. Genom att mäta antalet benmärgsproducerade celler i blodbanan följer man hur transplantatet groor och etableras. Man kan också få information om hur transplantatet etableras genom att i blodet eller benmärgen bestämma förhållandet mellan patientens egna och donators celler (så kallad chimerismundersökning) (8). Efter att transplantatet har grott inleds ett långsamt återuppbyggande av immuniteten, som också i bästa fall tar flera år, men kan

ytterligare fördröjas om patienten utvecklar en betydande transplantat-mot-värdreaktion som försvagar den cellulära immuniteten, stör tymusaktiviteten och kräver immunsuppressiv behandling. Efter allogen transplantation behöver patienten nya vaccinationer och de kan inledas när immuniteten anses ha återhämtat sig tillräckligt.

### **Användning av stamcellstransplantation för att behandla cancer**

Trots att den konservativa behandlingen av leukemi med cytostatika har utvecklats och behovet av stamcellstransplantation därmed har minskat, är leukemi fortfarande den viktigaste indikationen för allogen transplantation av benmärgsstamceller (Figur 2). Akut lymfoblastleukemi (ALL) är den vanligaste cancersjukdomen hos barn och också den viktigaste enskilda indikationen för stamcellstransplantation. Stamcellstransplantation behövs vid ALL om sjukdomen reagerar dåligt på cytostatikabehandling eller recidiverar under behandlingen eller snart efter avslutad behandling (9). De bästa behandlingsresultaten vid ALL uppnås om leukemin fås i remission med cytostatikabehandling före stamcellstransplantation (10). Som förbehandling vid transplantationer på indikationen ALL används fortfarande allmänt strålbehandling av hela kroppen, trots att man har slutat med den behandlingen vid många andra indikationer. Det pågår en omfattande randomiserad studie FORUM (clinicaltrials.gov identifier: nct01423500), där man jämför effekt och biverkningar vid strålbehandling av hela kroppen med förbehandling med enbart läkemedel vid ALL.

Akut myeloisk leukemi (AML) är mer sällsynt än ALL hos barn, men AML-patienter behöver fortfarande klart oftare stamcellstransplantation än ALL-patienter. Därför utgör stamcellstransplantationer för AML en betydande del av verksamheten också vid centrumen för pediatrik stamcellstransplantation. Som förbehandling vid AML används numera sällan strålbehandling, eftersom läkemedelsbaserad förbehandling med busulfan har visats vara effektivare och bättre tolererad (11).

Kronisk myeloisk leukemi (KML) är förhållandevis sällsynt hos barn, och moderna läkemedel som grundar sig på inhibering av tyroxinkinas (till exempel imatinib och dasatinib) har minskat behovet av stamcells-

---

transplantation vid behandlingen av denna sjukdom (9).

Efter en transplantation som gjorts på grund av leukemi följer man noggrant förekomsten av kvarstående leukemi i benmärgen. Dessutom följer man hur stor andel av cellerna i blodbanan och benmärgen som är patientens egna, eftersom ökad andel egna celler ofta är ett första tecken på hotande relaps. Man kan försöka behandla en hotande relaps efter transplantation med att sätta ut den immunsuppressiva läkemedelsbehandlingen, och på så sätt frisätta transplantatets allogena lymfocyter för att de ska kunna förstöra cancercellerna. Dessutom kan man ge patienten lymfocyter som samlats in ur donatorns blod, och hoppas på att det förstärker transplantatmot-leukemieffekten. Båda tillvägagångssätten ger ökad risk för transplantatmot-vårdreaktion.

Allogen stamcellstransplantation används också för behandling av mer sällsynta hematologiska cancrar hos barn, såsom juvenil monomyelocyt leukemi (JMML) och behandlingsresistenta lymfom samt myelodysplastiskt syndrom (9).

Autolog stamcellstransplantation används hos barn främst vid behandling av vissa fasta cancerformer. Med stöd av transplantatet kan man då ge cytostatikabehandling med ytterst stora doser, som utan stamcellstransplantation skulle leda till att det uppstår långvarig funktionsstörning i benmärgen eller till att den förstörs helt och hållet. En sådan högdosbehandling har visats vara nyttig vid behandling av neuroblastom med stor risk och Ewings sarkom (12), och dessutom anses den vara sannolikt nyttig till exempel vid behandling av Wilms tumör av högrisktyp samt vid retinoblastom och vissa hjärntumörer. Den cytostatikabehandling som föregår den autologa stamcellstransplantationen väljs enligt typ av cancer.

### **Stamcellstransplantation vid behandling av svår medfödd immunbrist**

Primära immunbrister är en heterogen grupp medfödda sjukdomar som beror på mutation i en gen. Moderna sekvenseringsmetoder har gjort att man de senaste åren har identifierat flera nya genfel som ligger bakom hittills okända immunbrister (13). För närvarande känner man till fler än 350 primära immunbrister, som med olika mekanismer orsakar upprepade eller kroniska infektioner och

ökar risken för autoimmuna sjukdomar och autoinflammation (14). Till sin natur är de primära immunbristerna bestående och ofta framskridande, och de går vanligen inte att påverka med läkemedelsbehandling. För majoriteten av patienterna är stamcellstransplantation den enda kurativa behandlingen (15). Andelen immunbristpatienter bland de barn som har fått autolog stamcellstransplantation har ökat avsevärt under det senaste decenniet. Av de 175 allogena stamcellstransplantationer som gjordes på Barnkliniken vid HUCS 2009–2018 berodde 19 procent (33 st.) på immunbrist. De finländska siffrorna motsvarar den internationella nivån, som vid olika centrum har varit 5–15 procent (16).

Stamcellstransplantation har redan i flera decennier använts som behandling för svår kombinerad immunbrist (SCID-syndrom), men nyligen har indikationerna för stamcellstransplantation utvidgats också till andra primära immunbristtillstånd (17). Svår kombinerad immunbrist, där patientens T- och B-lymfocytfunktion är störd, är en absolut indikation för allogen stamcellstransplantation, eftersom patienterna utan ingreppet vanligen avlider redan under det första levnadsåret. Överlevnadsprognosen är betydligt bättre om stamcellstransplantation utförs när barnet är under tre månader gammalt (18). Därför screenas SCID-patienter systematiskt med bestämning av TREC (T-cell receptor excision circles) bland annat i USA och i flera europeiska länder, och screeningen håller på att startas också i Finland. Övriga immunbristtillstånd, som främst påverkar T-cellerna, och defekter i de fagocyterande cellerna är en växande genetiskt och fenotypiskt heterogen grupp, där transplantation inte har en lika etablerad roll. Hos en del av patienterna är den exakta sjukdomsmekanismen helt eller delvis okänd, vilket gör beslutet om stamcellstransplantation svårt (13).

Man har traditionellt ansett att beslut om stamcellstransplantation kan fattas när diagnosen är säker och patientens allmäntillstånd tillräckligt gott. När det gäller immunbristpatienter är man ibland tvungen att överväga stamcellstransplantation också om kriterierna inte uppfylls. Om patientens kliniska sjukdomsbild tyder på svår immunbrist eller störning i regleringen av immuniteten och om den betydligt inverkar på patientens tarmkanal eller orsakar lungsymtom, bör man överväga stamcellstransplantation också när den specifika diagnosen är oklar. De upprepade och kroniska infektionerna hos immunbrist-

patienter gör också att man inte kan vänta på att infektionerna helt ska avklinga före transplantationen. Prognosen är bättre om det går att göra stamcellstransplantationen innan eventuella lung- eller leverförändringar har hunnit utvecklas (15). Vid stamcellstransplantationer som har gjorts på grund av immunbrist är etableringen av transplantatet mer osäkert än om indikationen är leukemi (19). För att bota immunbrist räcker det dock ofta med att en del av patientens hematopoetiska stamceller ersätts av donatorceller (20).

Ett europeiskt material visar att efter stamcellstransplantation för svår kombinerad immunbrist tillfrisknar i bästa fall 90 procent, om transplantatet fås från en HLA-identisk donator, och 66–69 procent om transplantatet är av annat ursprung. Om indikationen för stamcellstransplantation är en annan primär immunbrist (non-SCID) är tillfrisknandet 76–79 procent oberoende av transplantatets ursprung (15). Av de patienter som fick stamcellstransplantation för immunbrist på Barnkliniken vid HUCS 2000–2016 är 85 procent vid liv (16).

### **Behandling av andra benigna sjukdomar med transplantation av benmärgsstamceller**

Allvarlig aplastisk anemi är en etablerad indikation för stamcellstransplantation och sannolikheten för tillfrisknande för dem som genomgått ingreppet är mer än 90 procent (21). De förbättrade resultaten för stamcellstransplantation har väckt frågan om immunsuppressiv behandling är meningsfull som behandling för allvarlig aplastisk anemi (21). Ärftliga sjukdomar som leder till funktionsstörning i benmärgen (exempelvis Fanconis anemi, dyskeratosis congenita, Diamond-Blackfan-anemi och allvarlig medfödd neutropeni) är indikationer för transplantation av benmärgsstamceller (22). Prognosen för dessa sjukdomar är i allmänhet klart sämre än för aplastisk anemi. En särskild utmaning för att genomföra stamcellstransplantation är de syndrom som är förknippade med en störning i reparationsmekanismerna för DNA, såsom Fanconis anemi och dyskeratosis congenita, eftersom dessa patienter är ytterst känsliga för förbehandlings toxiska biverkningar. För att kunna planera en förbehandling är det därför nödvändigt att så noggrant som möjlig utreda orsaken till funktionsstörningen i benmärgen (21, 22)

Allogen transplantation av benmärgsstamceller är en kurativ behandling för sickelcell-

sjukdom och transfusionsberoende talassemi (23). Vid behandlingen av talassemi har stamcellstransplantation en etablerad ställning, och resultaten är goda också när HLA-kompatibla registerdonatorer används (24). För att behandla sickelcellsjukdom används närmast HLA-identiska syskondonatorer, eftersom resultaten av registertransplantationer har varit skrala. Orsaken till detta är sannolikt den större genetiska variationen hos den afrikanska befolkningen, vilket gör att processen att välja donator fungerar sämre, eftersom den har utvecklats för en population med europeisk bakgrund.

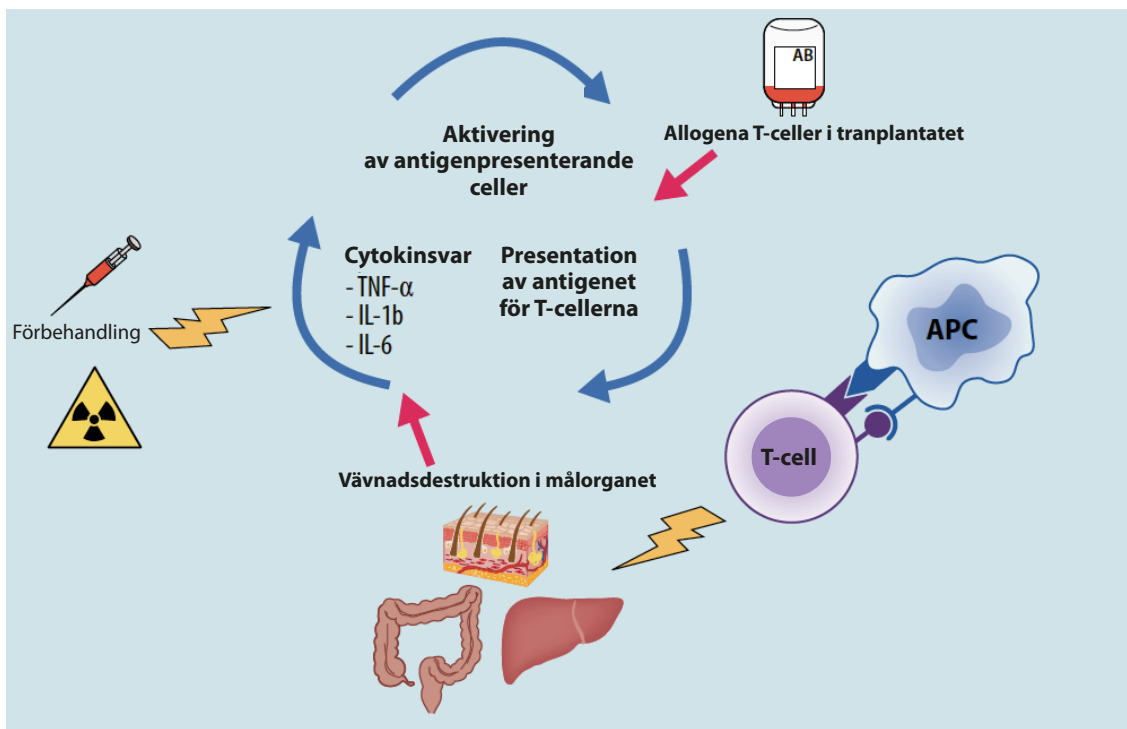
Allogen transplantation av benmärgsstamceller kan också bota vissa metabola inlagringssjukdomar, särskilt sådana där makrofagerna har en andel i patogenesen (25). Man har bland annat fått goda resultat av stamcellstransplantation vid behandlingen av Hurlers sjukdom (26).

### **Biverkningar av stamcellstransplantation**

Användningen av allogen stamcellstransplantation som behandlingsform begränsas fortfarande av behandlingens toxicitet (27). De toxiska problemen beror på biverkningarna av förbehandlingen, det vill säga transplantatmot-värdsjukdom infektioner. Dessutom har särskilt cancerpatienterna fått behandlingar med betydande senkomplikationer redan före stamcellstransplantationen.

Strålbehandling av hela kroppen är med avseende på efterverkningarna den besvärligaste delen av förbehandlingen. Den skadar hjärtat och lungorna, ökar risken att utveckla katarakt och orsakar omfattande endokrinologiska störningar, varav de viktigaste är tillväxtstörning, för tidig pubertet, fertilitetsproblem, hypotyreos och ökad risk att utveckla metabola syndromet och diabetes (28). Att avhålla sig från strålbehandling har därför varit en viktig del av utvecklingen för att försöka bemästra benmärgstransplantationens toxicitet. Nu för tiden används strålbehandling i större utsträckning närmast vid transplantationer som görs på grund av ALL.

Cytostatika som ersätter strålbehandling är inte heller problemfria. Särskilt alkylatorerna, av vilka busulfan är den viktigaste, orsakar infertilitet, endokrinologisk sjuklighet samt lever- och lungskador (27). Också andra förbehandlingsläkemedel har karakteristiska biverkningar, som exempelvis purinanaloger nas neurotoxiska verkan. Infertilitetsrisken



**Figur 3.** Patogenesen för akut transplantat-mot-värdreaktion. Patientens sjukdom och toxiska biverkningar av förbehandlingen orsakar vävnadsskada och cytokinsvar som aktiverar antigenpresenterande celler. I detta läge aktiveras de allogena T-celler som följer med transplantatet och orsakar akut transplantat-mot-värdreaktion i de typiska målorganen huden, tarmarna och levern. Om transplantat-mot-värdreaktionen kommer igång, upprätthåller vävnadsdestruktionen cytokinsvaret och det karakteristiska aktiveringskretsloppet startar, varefter det är svårt att stoppa aktiveringen. Figuren har tidigare publicerats i tidskriften Duodecim (referens 30).

bör beaktas innan behandlingen inleds, och om det är tekniskt möjligt bör man samla in könsceller för lagring före ingreppet (29). Alla förbehandlingar ökar patienternas risk att senare få en sekundär malignitet (27).

Den viktigaste biverkningen som begränsar användningen av stamcellstransplantation är transplantat-mot-värdssjukdom som i värsta fall är livshotande och allvarligt skadar patienten (30). Akut transplantat-mot-värdreaktion är en immunitetsreaktion orsakad av de infunderade allogena T-cellerna, där symtomen är hudutslag, diarré och särskilt en leversjukdom som skadar de intrahepatiska gallvägarna (Figur 3). Definitionsmässigt börjar akut transplantat-mot-värdreaktion senast hundra dagar efter stamcellstransplantationen. Extensiv akut transplantat-mot-värdreaktion är förknippad med betydande mortalitet.

Kronisk transplantat-mot-värdreaktion innebär en sjukdom som börjar senare och som beror på alloimmunitet. Kunskaperna om patogenesen för kronisk transplantat-mot-värdreaktion är sämre än för den akuta sjukdomstypen (30). Man vet dock att också B-cellerna och inte bara T-cellerna spelar

en roll för utvecklingen av kronisk reaktion. Kronisk transplantat-mot-värdssjukdom orsakar mycket varierande symtom från olika organsystem, och cirka 30–70 procent av de patienter som har genomgått allogen stamcellstransplantation drabbas av sjukdomen. Denna reaktion måste alltid finnas i åtanke när man bedömer hälsotillståndet hos en patient som har fått allogen stamcellstransplantation. Ett klassiskt uttryck för kronisk transplantat-mot-värdreaktion är hudförändringar som liknar skleroderma, lichen ruber eller lichen sclerosus et atrophicus. Fimos hos män och ärrbildning och adherenser i slidan hos kvinnor samt förträngningar och strikturer i matspjälkningskanalen är typiska problem som kronisk transplantat-mot-värdreaktion ger upphov till. Torra ögon och torr mun är vanliga fynd. Patienter med generaliserad transplantat-mot-värdreaktion lider av skleroderma och rörelseinskränkning som beror på stela leder. Det farligaste uttrycket för den kroniska reaktionen är en framskridande lungsjukdom.

Grunden för behandlingen av transplantat-mot-värdreaktion är fortfarande glukokorti-

koider, i lindriga fall lokalbehandling av huden och i svårare fall systemiskt prednisolon (31, 32). Vid sidan av glukokortikoiderna används i stor utsträckning andra immunsuppressiva läkemedel, moderna immunmodulerande målinriktade läkemedel, mesenkymala stamceller och extrakorporeal fotoferes, men det finns inte hållbart belägg för effekten av dessa behandlingar (31, 32). Eftersom behandlingen av etablerad transplantat-mot-värdreaktion är svår, är profylax av avgörande betydelse. Noggrant val av donator är den bästa profylaxen. Dessutom förhindras transplantat-mot-värdreaktion av lymfocytantikroppar som ges som förbehandling och av immunsuppressiv behandling efter transplantationen.

### Sammandrag och framtidsutsikter

Transplantation av benmärgsstamceller har utvecklats till att vara mindre toxisk, användningsområdet har utsträckts till nya indikationer och behandlingen kan ges sjukare patienter än tidigare. De avancerade metoderna för att bearbeta transplantatet möjliggör stamcellstransplantation från släktingar som är till hälften HLA-identiska (haploidentiska). Det går således att hitta en lämplig donator för nästan alla patienter som behöver transplantation. På Nya barnsjukhuset vid HUS används en teknik för haploidentiska transplantationer där man från transplantatet avlägsnar  $\alpha\beta$ T- och B-cellerna med en immunmagnetisk metod (33). Med nuvarande metoder är det ytterst effektivt att avlägsna de  $\alpha\beta$ T-celler som orsakar akut transplantat-mot-värdreaktion. Med denna teknik uppnår man lika goda resultat som med de transplantationsformer som traditionellt har ansetts vara bäst, men risken för transplantat-mot-värdreaktion är betydligt mindre (34, 35). Användning av stamceller från placentalblod kräver att dyra placentalblodbanker samlas in och upprätthålls och det har gjort att användningen av placentaenheter har minskat betydligt, särskilt i Europa (36). Modern haploidentisk stamcellstransplantation gör det mindre viktigt att använda HLA-kompatibla register- och syskondonatorer (36). I framtiden kommer bearbetningen av transplantatet att utvecklas ytterligare, vilket sannolikt gör att biverkningarna av stamcellstransplantation minskas.

Nästa steg i utvecklingen av cellterapi kommer att vara manipulering *ex vivo* av hematopoetiska stamceller och andra blodceller, vilket möjliggör skräddarsydd och individuell cellterapi både för ärftliga sjukdomar och för

leukemi. CAR-T-celler (Chimeric Antigen Receptor) är ett exempel på en metod som redan har tagits i kliniskt bruk. Vid behandling med CAR-T-celler införs en konstgjord T-cellreceptor framställd med genmodifiering i patientens T-celler. Detta förändrar cellerna till målinriktade vapen som förökar sig i kroppen och specifikt dödar leukemiceller (37). CAR-T-cellbehandling används i dag för behandling av ALL med B-celler och lymfom som uttrycker ytantigenet CD19. Också de första behandlingarna baserade på genterapi av hematopoetiska stamceller är redan nu i användning. De förväntas ge stora framsteg vid behandlingen av ärftliga sjukdomar som påverkar den hematopoetiska vävnaden (38, 39). Målet är en effektiv och säker kurativ behandling av transfusionsberoende talassemi, sickelcellsjukdom och allvarliga immunbristsyndrom. Båda dessa nya behandlingsformer kräver personal som är insatt i stamcellstransplantation och infrastruktur som är lämpad för ett stamcellstransplantationscentrum. I fortsättningen kan vi förvänta oss att användningen av stamcellstransplantationstekniker ytterligare ökar och utsträcks till nya indikationer.

**Samppa Ryhänen**  
samppa.ryhanen@hus.fi

**Heljä Lång**  
helja.lang@helsinki.fi

*Bindningar:*  
Samppa Ryhänen, Pfizer Oy och Medac Oy har bekostat kongressresor.  
Heljä Lång, inga bindningar

### Referenser

1. Copelan EA. Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. *N Engl J Med.* 2006;354:1813–26.
2. Gatti RA, Meuwissen HJ, Allen HD, Hong R et al. Immunological reconstitution of sex-linked lymphopenic immunological deficiency. *Lancet.* 1968;292:1366–69.
3. Vetteranta K, Korhonen M, Siimes MA, Heikinheimo M. 40 vuotta lapsuusien allogenien kantasolusiirtoja: Pioneeriyöstä yksilölliseen soluterapiaan. *Duodecim.* 2015;131:1014–16.
4. Passweg JR, Baldomero H, Bader P, Basak GW et al. Bone Marrow Transplantation. Is the use of unrelated donor transplantation leveling off in Europe? The 2016 European Society for Blood and Marrow Transplant activity survey report. *Bone Marrow Transplant.* 2018;532:1139–48.
5. Nagler A, Shimoni A. Conditioning. In Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N, editors. *The EBMT Handbook.* Cham: Springer; 2019. 99–108.
6. Peters C, Schrappe M, von Stackelberg A, Schrauder A, et al. Stem-Cell Transplantation in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia: A Prospective International Multicenter Trial Comparing Sibling Donors With Matched Unrelated Donors—The ALL-SCT-BFM-2003 Trial. *J. Clin. Oncol.* 2015;33:1265–74.

7. Bartelink IH, van Reij EML, Gerhardt CE, van Maarseveen EM, et al. Fludarabine and Exposure-Targeted Busulfan Compares Favorably with Busulfan/Cyclophosphamide-Based Regimens in Pediatric Hematopoietic Cell Transplantation: Maintaining Efficacy with Less Toxicity. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2014;20:345–353.
8. Mellgren K, Arvidson J, Toporski J, Winiarski J. Chimerism analysis clinical Chimerism analysis in clinical practice and its relevance for the detection of graft rejection and malignant relapse in pediatric hematopoietic stem cell transplant patients. *Pediatr. Transplant.* 2015;19:758–766.
9. Sureda A, Bader P, Cesaro S, Dreger RF, et al. Indications for allo- and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2015. *Bone Marrow Transplant.* 2015;50:1037–56.
10. Bader P, Kreyenberg H, Henze GH, Eckert C, et al. Prognostic value of minimal residual disease quantification before allogeneic stem-cell transplantation in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia: the ALL-REZ BFM Study Group. *J. Clin. Oncol.* 2009;27:377–384.
11. Lucchini G, Labopin M, Beohou E, Dalissier A, et al. Impact of Conditioning Regimen on Outcomes for Children with Acute Myeloid Leukemia Undergoing Transplantation in First Complete Remission. An Analysis on Behalf of the Pediatric Disease Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2017;23:467–474.
12. Ladenstein R, Glogova E, Lanza F. Solid Tumours. In Carerras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N, editors. *The EBMT Handbook.* Cham: Springer; 2019.685–698.
13. Worth AJ, Booth C, Veys P. Stem cell transplantation for primary immune deficiency. *Curr Opin Hematol* 2013;20:501–508.
14. Picard C, Gaspar HB, Al-Herz W et al. International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol* 2018;38:96–128.
15. Gennery AR, Slatter MA, Grandin L et al. Transplantation of hematopoietic stem cells and long-term survival for primary immunodeficiencies in Europe: entering a new century, do we do better? *J Allerg Clin Immunol* 2010;126:602–610.
16. Ryhänen S, Huttunen P, Heiskanen K et al. Lasten vaikean synnynnäisen immuunivajeen hoito kantasolusiirron avulla. *Finlands Läkartidning* 2017;34:1776–81.
17. Freeman AF. Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Primary Immunodeficiencies Beyond Severe Combined Immunodeficiency. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2018;7:S79–S82.
18. Brown L, Xu-Bayford J, Allwood Z ym. Neonatal diagnosis of severe combined immunodeficiency leads to significantly improved outcome: the case for neonatal screening. *Blood* 2011;117:3243–46.
19. Rao K, Adams S, Qasim W ym. Effect of stem cell source on long-term chimerism and event-free survival in children with primary immunodeficiency disorders after fludarabine and melphalan conditioning regimen. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138:1152–60.
20. Hartz B, Marsh R, Rao K ym. The minimum required level of donor chimerism in hereditary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 2016; 127:3281–90.
21. Dietz A, Lucchini G, Samarasinghe S, Pulsipher M. Evolving hematopoietic stem cell transplantation strategies in severe aplastic anemia. *Curr. Opin. Ped.* 2016;28:3–11.
22. Peffault de Latour R, Peters C, Gibson B, Strahm B, et al. Recommendations on hematopoietic stem cell transplantation for inherited bone marrow failure syndromes. *Bone Marrow Transplant.* 2015;50:1168–72.
23. Lucarelli G, Isgrò A, Sodani P, Gaziev J. Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Thalassemia and Sickle Cell Anemia. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012;2: a011825.
24. Bernardo ME, Piras E, Vacca A, Giorgiani G, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia major: results of a reduced-toxicity conditioning regimen based on the use of treosulfan. *Blood* 2012;120:473–476.
25. Chiesa R, Wynn RF, Veys P. Haematopoietic stem cell transplantation in inborn errors of metabolism. *Curr Opin Hematol* 2016;23:530–535.
26. Aldenhoven M, Wynn RF, Orchard PJ, O'Meara A, et al. Long-term outcome of Hurler syndrome patients after hematopoietic cell transplantation: an international multicenter study. *Blood* 2015;125:2164–72.
27. Chow EJ, Anderson L, Baker KS, Bhatia S, et al. Late Effect Surveillance Recommendations among Survivors of Childhood Hematopoietic Cell Transplantation: A Children's Oncology Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22:782–795.
28. Bresters D, Lawitschka A, Cugno C, Pötschger U, et al. Incidence and severity of crucial late effects after allogeneic HSCT for malignancy under the age of 3 years: TBI is what really matters. *Bone Marrow Transplant* 2016;51:1482–89.
29. Balduzzi A, Dalle J-H, Jahnukainen K, von Wolff M, et al. Fertility preservation issues in pediatric hematopoietic stem cell transplantation: practical approaches from the consensus of the Pediatric Diseases Working Party of the EBMT and the International BFM Study Group. *Bone Marrow Transplant* 2017;52:1406–15.
30. Taskinen M, Ryhänen S, Vetterranta K. Käänteishyljintä kantasolusiirroissa. *Duodecim.* 2017;133:251–258.
31. Holtan SG, Pasquini M, Weisdorf DJ. Acute graft-versus-host disease: a bench-to bedside update. *Blood* 2014;124:363–733.
32. Flowers MED, Martin PJ. How we treat chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2015;125:606–615.
33. Ryhänen S, Nystedt J, Korhonen M, Vetterranta K. Haploidenttisten kantasolujen siirrot lapsille alkavat Suomessa. *Duodecim.* 2017;133:231–235.
34. Bertaina A, Merli P, Rutella S, Pagliara D, et al. HLA-haploidentical stem cell transplantation after removal of ab T and B cells in children with nonmalignant disorders. *Blood* 2014;124:822–826.
35. Bertaina A, Zecca M, Buldini B, Sacchi N, et al. Unrelated donor vs HLA-haploidentical a/b T-cell- and B-cell-depleted HSCT in children with acute leukemia. *Blood* 2018;132:2594–07.
36. Passweg JR, Baldomero H, Bader P, Bonini C, Duarte RF, et al. Use of haploidentical stem cell transplantation continues to increase: the 2015 European Society for Blood and Marrow Transplant activity survey report. *Bone Marrow Transplant.* 2017;52:811–817.
37. Korhonen M, Keränen M, Vetterranta K, Leppä S, et al. Syövän immunologinen täsmähoito geneettisesti muokatuilla T-soluilla. *Duodecim* 2018;134:1592–99.
38. Booth C, Gaspar HB, Thrasher AJ. Treating Immunodeficiency through HSC Gene Therapy. *Trends Mol Med* 2016;22:317–327.
39. Ribeil J-A, HaceinBeyAbina S, Payen E, Magnani A, et al. Gene Therapy in a Patient with Sickle Cell Disease. *N Engl J Med* 2017;376:848–855.

## Summary

### ***Hematopoietic stem cell transplantation as a therapy for various diseases***

*Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is an established method to cure acquired and inherited diseases of the bone marrow. Recent development has rendered HSCT less toxic and thus broadened its indications. Better results in treatment of childhood leukemias has decreased the use of HSCT to cure cancer patients, but the number of HSCTs to treat inherited disorders has increased. Despite development, toxicity still limit the use of HSCT. In the future, rational graft engineering and gene manipulation of patient derived hematopoietic stem cells will increase the use of the HSCT techniques in the clinic.*