

Osva I

Skrevet af: Johnny Andersen

Vejleder: Klaus Møller

Dato: Juni 2002

[ALLOGEN KNOGLEMARVSTRANSPLANTATIONER]

En gennemgang af de basale principper og de væsentligste komplikationer, med særlig vægt på "transplantat mod værtssygdomme"

INDHOLDSFORTEGNELSE

<u>Problemformulering:</u>	2
<u>Hvilke sygdomme behandles med allogen KMT:</u>	2
<u>Hvad er allogen KMT:</u>	2
<u>Komplikationer som følge af allogen KMT:</u>	3
Konditionering	3
Infektioner på grund af stærkt nedsat immunforsvar	4
<u>Donormary:</u>	4
Akut GVHD	5
- Profylakse, incidens og klinisk manifestation.....	5
- Patogenese.....	6
- Behandling af aGVHD.....	7
Kronisk GVHD	8
- Incidens og klinisk manifestation.....	8
- Patogenese.....	8
- Behandling af kGVHD.....	9
<u>Fordelene af GVL ved behandling af leukæmi med KMT:</u>	9
<u>Gennemgang af patient med kronisk GVHD som behandles med remicade (TNF-antagonist):</u>	10
<u>Fremtidsudsigterne for behandling med stamcelletransplantation:</u>	13
<u>Litteraturliste:</u>	14

PROBLEMFORMULERING

Jeg vil i denne opgave kigge på behandlingsformen knoglemarvstransplantation (KMT), som man med rette også kunne kalde stamcelletransplantation, da knoglemarv kun er en af kilderne til stamceller. Jeg vil kort beskrive selve proceduren og hvilke sygdomme man bruger behandlingen til, for derefter at gå i dybden med komplikationerne, med hovedvægten på Graft-Versus-Host-Disease (GVHD) - det er det største problem ved denne behandling. Derudover vil jeg belyse problemstillingen GVHD/Graf-Versus-Leukemia (GVL). Derefter vil jeg kigge nærmere på en patient med kronisk GVHD som har modtaget eksperimentel behandling med en TNF-antagonist. Jeg vil runde af med at belyse fremtidsperspektiverne for stamcelletransplantation.

HVILKE SYGDOMME BEHANDLES MED ALLOGEN KMT

Allogen KMT bliver i dag brugt som behandling af maligne, hæmatologiske, genetiske og metaboliske sygdomme, samt immundefekter (3). Det er i mange tilfælde den eneste kurative behandling der kan tilbydes, og det er derfor vigtigt at minimere risici ved denne procedure. Der er gjort store fremskridt inden for profylakse/behandling af bakterielle og virale infektioner under den aplastiske periode af behandlingen. Og muligheden for at finde en passende donor er også forbedret gennem mere præcise vævskompatibilitetsanalyser og et verdensomspændende donorregister. GVHD og bivirkninger af de medikamenter man benytter sig af medfører dog stadig problemer. Det er muligt at undgå GVHD ved at fjerne T-cellerne fra donormarven (T-celledepletering), men det har vist sig at give forøget risiko for afstødning og, ved behandling af leukæmi, også større risiko for recidiv og forekomst af lymfomer (2).

HVAD ER ALLOGEN KMT

Allogen knoglemarvstransplantation (KMT) er en behandling/procedure, hvor man sigter efter at destruere patientens eget syge hæmopoietiske væv ved hjælp af helkropsbestråling og/eller cytostatica. Patienten modtager derefter rask donorknoglemarv, som erstatter det syge hæmopoietiske væv. Den forudgående behandling med stråling og/eller cytosatica kaldes konditioneringen. Fra den påbegyndes, ca. syv dage før selve transplantationen (8), og til den nye marv har opnået en tilstrækkelig funktion, ligger patienten i isolation for at undgå infektioner. Efter infusion af donormarv påbegyndes behandling med immunsupprimerende stoffer for at undgå afstødning og transplantat mod værtssygdomme (Graft-versus-host disease, GVHD) (2).

De brugbare celler fra knoglemarven, de såkaldt stamceller, opdeles i pluripotente og multipotente, hvor den førstnævnte er progenitor for alle typer af de multipotente. 0,1-1 % af alle humane hæmopoietiske celler er CD-34 positive (pluri- og multipotente stamceller). Ca. 10 % af disse celler

er CD-38 og HLA-DR negative og denne cellegruppe menes at indeholde de pluripotente stamceller, som er i stand til at erstatte og bibeholde hele hæmatopoiesen (9 s. 261-262). Tilstrækkelige mængder CD-34 positive celler findes også i navlestrengsblod, blandt føtale leverceller og i perifert blod efter indgift af granulocyt-koloni-stimulerende faktor (G-CSF). Føtale leverceller er indtil videre kun blevet brugt eksperimentelt, hvorimod transplantation med G-CSF mobiliserede CD-34 positive celler i perifert blod bliver brugt i vid udstrækning. Transplantation med navlestrengsblod er knapt så etableret og bliver hovedsageligt brugt til børn, idet det begrænsede antal CD-34 positive celler ikke dækker behovet ved transplantation af voksne (3).

KOMPLIKATIONER SOM FØLGE AF ALLOGEN KMT

Man kan groft årsagsopdele komplikationerne til allogen KMT. De kan skyldes: 1) konditioneringen, 2) infektioner på grund af stærkt nedsat immunforsvar og 3) donormarv.

KOMPLIKATIONER PÅ GRUND AF KONDITIONERING

Tidlige bivirkninger forårsaget af højdosis kemoterapi under selve konditioneringen, indbefatter stort set altid kvalme og opkastning, og ved brug af busulfan kan der også opstå kramper. De nævnte bivirkninger kan som regel afhjælpes medikamentelt. Derudover ses oral mucositis, som kan brede sig længere ned i tarmtractus. Hårtab er også uundgåeligt (12). En af de mere alvorlige bivirkninger er levertoksicitetsyndrom, som bl. a. omfatter venookklusiv sygdom i leveren (VOD), der udvikler sig i løbet af de første fire uger efter transplantationen. Der er desuden fare for multiorgan dysfunktion (11 kapitel 24).

Langtidbivirkninger forårsaget af både cytostatika og helkropsbestråling er lungeskader, men hvorvidt det stammer fra konditioneringen eller fra f.eks. kGVHD kan være vanskeligt at afgøre. Katarakt ses hos flertallet af langtidsoverlevende efter helkropsbestråling (TBI). Kvinder der behandles med TBI forbliver oftest i amenorrhoe og får symptomer på menopause. Næsten alle mænd udvikler azoospermi, og en lille gruppe udvikler hypothyroidisme. Både cytostatica og TBI giver en forøget risiko for sekundær neoplasi, oftest i form af lymfomer eller pladeepitelcarcinomer (12).

INFEKTIONER PÅ GRUND AF STÆRKT NEDSAT IMMUNFORSVAR

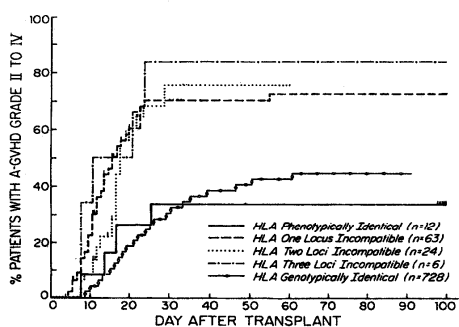
I den aplastiske fase efter konditioneringen løber patienten en stor risiko for at udvikle sepsis (ca. 30-40%). Denne fase varer ca. 20-30 dage. Det drejer sig især om grampositive bakterier, som står for ca. 70% af infektionerne (ca. 10% mortalitet), mens gramnegative står for under 10% af tilfældene, om end med en højere mortalitet (ca. 50%). Derudover får 10-15% svampeinfektioner. Ved mistanke om sepsis skal værdier for CRP og serum-IL-6 bruges, da værdier for cirkulerende

inflammatoriske celler, er ikke-eksisterende. Antigeninduceret immunglobulinsyntese er først normaliseret efter 12-24 måneder, hvilket medfører en forøget risiko for virusinfektioner, (se figur 1) (13).

DONORMARV

Følgesygdomme grundet inkompatibel donormarv kaldes GVHD. De kan underinddeles i akut GVHD og kronisk GVHD. Tilstanden skyldes de naive modne T-celler i donormarven, som reagerer på modtagerens antigener da disse er forskellige fra donors - dette kan føre til immunmedieret vævsskade (2). For at reducere risikoen for dette forsøger man at selekttere en donor der vævstypemæssigt matcher bedst muligt. Her går man efter det humane Major Histocompatibility Complex-system (MHC) kaldet Human Leukocyttype A-systemet (HLA). Klasse 1 molekylerne HLA-A, -B, og -C og klasse 2 molekylerne HLA-DR, -DQ og -DP udgør de vigtigste HLA-molekyler for transplantation. Da hyppigheden af GVHD er proportional med antallet af uforlignelige HLA-molekyler frarådes transplantation ved for store forskelle (se graf 1). Det er dog tilstrækkeligt hvis donor matcher med HLA-A, -B og HLA-DR (1).

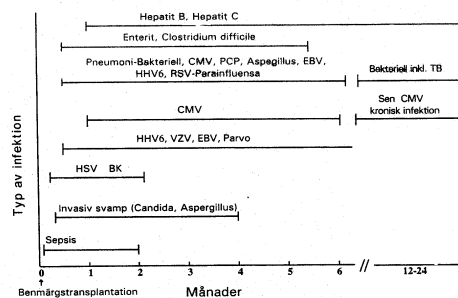
Graf 1 (11 s. 517)



Cumulative probability of grade II-IV acute GVHD after allogeneic BMT from a genotypically HLA-identical sibling or other family members mismatched for 0-3 loci on the nonshared haplotype.

(Reprinted by permission of the New England Journal of Medicine, from Beatty PG, Clift RA, Mickelson EM, et al. Marrow transplantation from related donors other than HLA-identical siblings. N Engl J Med 1985;313:765-771.)

Figur 1 (13)



Infektioner som kan drabba patienter under olika faser efter benmärgstransplantation.

AKUT GVHD

Profylakse, incidens og klinisk manifestation

Betegnelsen aGVHD dækker over et karakteristisk syndrom som indbefatter dermatitis, hepatitis og enteritis, som debuterer inden for de første 100 dage efter stamcelletransplantation (11 s.515).

Den vigtigste faktor for udvikling af aGVHD er graden af HLA-forlignelighed mellem donor og vært (se graf 1). Kønsforskelle mellem vært og donor har også vist sig at give en forhøjet risiko for aGVHD, hvilket kan skyldes kønsspecifikke minor HLA antigener eller kvindelige donor T-celler som reagerer på H-Y antigener på Y-kromosomholdige celler i værten.

Alder er en anden vigtig faktor for aGVHD. I en undersøgelse hvor alle patienterne fik en GVHD-profylaktisk behandling med methotrexate (MTX) i 100 dage udviklede ca. 20% blandt patienterne under 20 år, 30% blandt de 45-50 årige og 79% blandt de 51-62 årige aGVHD (grad II-IV). Der var ligeledes en sammenhæng mellem ubeslægtede donoreres alder og risikoen for at udvikle GVHD.

Cytomegalovirus (CMV)-negative patienter bør om muligt få marv fra CMV-negative donorer, da det ikke alene reducerer prævalensen af CMV-infektioner, men også har vist sig at formindske risikoen for GVHD (11 s. 519).

Immunsupprimerende behandling gives profylaktisk for at undgå GVHD. Behandlingen initieres i dagene omkring selve transplantationen, afhængig af hvilke præparater der benyttes.

Behandlingslængden afhænger ligeledes af præparatvalg og det regime det enkelte behandlingssted benytter sig af. De mest anvendte er cyclosporin (CSP), MTX og FK506. CSP og FK506 hæmmer specifikt T-celler, de formodes at forhindre transskriptionen af IL-2. MTX er et nonspecifikt immunsupprimerende kemoterapeutisk præparat.

Akut GVHD deles op i fire grader efter antallet af organer der er implicerede og graden af angrebet (se figur 2) (11). De første tegn på aGVHD ses ofte i huden omkring håndflader og fodsåler som et maculopapulært exanthem. Det kan brede sig til kinder, øre, halsregionen og brystet og kan i værste fald føre til vævsnekrose. Leveren er det næst hyppigste organ som rammes af aGVHD. Det viser sig som icterus, forårsaget af forhøjet koncentration af konjugeret bilirubin (11). Det tredje hyppigst ramte organ er den distale del af tyndtarmen og colon. Det manifesterer sig som diaré, intestinal blødning og abdominale kramper (11).

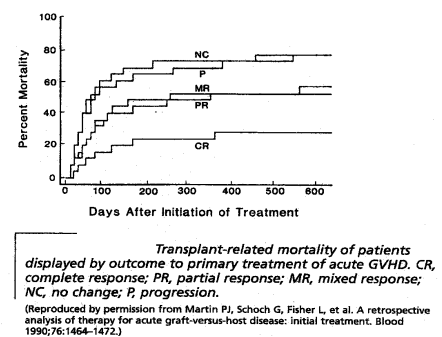
Figur 2 (11 s. 519)

Clinical Grading of Acute Graft-Versus-Host Disease^a

Overall Grade	Stages			
	Skin	Liver	Gut	Functional Impairment
0 (none)	0	0	0	0
I (mild)	+ to ++	0	0	0
II (moderate)	+ to +++	+	+	+
III (severe)	++ to +++	++ to +++	++ to +++	++
IV (life threatening)	++ to ++++	++ to ++++	++ to ++++	+++

^aSee Table 48-1 for staging symbols.
See references 92 and 114 for additional information.

Graf 2 (11 s. 522)



Patogenese

GVHD menes til dels at være forårsaget af en dysregulering af cytokiner, som fungerer som signalmolekyler mellem de immunkompetente celler. Årsagen til denne dysregulering ligger indenfor flere faser i patogenesen ved GVHD (grundlaget for denne teori bygger i høj grad på laboratorieforsøg med mus, men menes at kunne appliceres på mennesker):

1. fase: Konditionering af værten

Brugen af cytostatica/helkropsbestråling har to uheldige bivirkninger. Ioniseret stråling aktiverer værtsceller til at secernere forøgede mængder af inflammatoriske cytokiner bl. a. $\text{TNF-}\alpha$, IL-1 og IL-6. Disse cytokiner bidrager til en forøget aktivering af donor T-celler, dels via forøget antigenpræsentation pga. opregulering af MHC-klasse I og II molekyler på recipientceller, dels via forøget intercellulær adhæsion pga. opregulering af ekspresionen af adhæsionsmolekyler. Dertil kommer at skader på den intestinale mucosa medfører at nedbrydningsprodukter fra bakterier, såsom endotoksiner (bl.a. lipopolysaccharider (LPS)), trænger ind i det splankniske kredsløb og stimulerer de præaktiverede tarmassocierede macrophager til at frigive yderligere $\text{TNF-}\alpha$ og IL-1 (4).

2. fase: Donor T-celle aktivering: Th1/Th2 paradigmet

I denne fase aktiveres de alloreaktive donor T-celler (Th1 og Tc1) og begynder at secernere cytokiner, hovedsageligt IL-2 og $\text{IFN-}\gamma$, som anses for at være blandt de vigtigste mediatorer ved udviklingen af aGVHD. De styrer immunresponset mod alloantigener ved at aktivere cytotoxiske T-celler (CTL) og Natural Killer (NK) celler, og de forstærker det immuninflammatoriske respons ved at stimulere monocytterne til at producere de proinflammatoriske cytokiner IL-1 og $\text{TNF-}\alpha$. IL-2 og $\text{IFN-}\gamma$ hører til "type 1"-cytokinerne. De står for det cellemedierede immunrespons, som ses ved GVHD, hvorimod "type 2"-cytokiner (f.eks. IL-4 og IL-10) står for det "humorale" immunrespons. Det vides at de to typer af cytokiner er krydsregulerede. "Type 2"-cytokiner modvirker secerneret af "type 1"-cytokiner (bl.a. $\text{IFN-}\gamma$).

Dette paradigme fører umiddelbart til en forventning om at man, ved at inducere et "type 2"-respons hos donor eller patient, kunne undgå aGVHD. Nogle undersøgelser tyder da også på dette, men der foreligger endnu ikke entydige resultater, og risikoen for en samtidig hæmning af Graft-versus-leukemia (GVL) effekten skal tages i betragtning (se senere).

3. fase: inflammatoriske effektor mekanismer

I denne fase sker selve vævsskaden, forårsaget af en kompleks kaskade af inflammatoriske cytokiner, cytotoxicitet medieret af CTL og NK-celler via Fas og perforin reaktionsvejen, og via

nitrogenoxid. Toksiner, der kommer i kontakt med huden kan også stimulere keratinocytter, dermale fibroblaster og macrophager til at inducere inflammatoriske cytokiner i huden (4). Den primære behandling af klinisk aGVHD er methylprednisolon (MP).

Behandling af aGVHD

Behandlingen startes først ved aGVHD grad II-IV, og gives i tillæg til den profylaktiske behandling. Kliniske forsøg med Mycophenolat mofetil har givet positive resultater men er fortsat på forsøgsbasis. Forsøg med en anti-IL-2 receptor og med anti-thymuglobuliner (ATG) har ikke givet overbevisende resultater, men sidstnævnte anvendes dog hyppigt ved svær behandlingsrefraktær aGVHD. Hvis patienten, trods behandling med MP, har forværret aGVHD efter tre dage, og hvis der yderligere ikke er sket nogen bedring efter syv dage eller inkomplet respons efter 14 dages behandling, påbegyndes den sekundære behandlingsfase. Her har et anti-CD3 antistof vist sig at mindske aGVHD. Derudover er der blevet udført forsøg med et specifikt antistof mod IL-2 receptoren, men resultaterne af disse undersøgelser er uklare. Monoklonale antistoffer er meget brugt som behandling, bl.a. har IgM antistoffer, rettede mod aktiverede T-, B- og NK-celler, givet gode resultater. Der er også blevet lavet forsøg med et IgG-1 antistof rettet specifikt mod $TNF\alpha$, men det gav kun et partielt respons og patienterne fik tilbagefald efter ophørt behandling. Forsøg på at lindre hudassocieret GVHD med ultraviolet bestråling har vist sig at have en vis effekt. Generelt har de patienter der responderer godt på den primære behandling de bedste overlevelsesmuligheder (se graf 2 s.6) (11 s. 516-522).

KRONISK GVHD

Incidens og klinisk manifestation

Termen kGVHD beskriver et mere pleiotropisk syndrom, debuterende efter dag 100, efter stamcelletransplantation (11 s. 515).

Incidensen af kGVHD blandt patienter der overlevede 150 dage efter KMT, var 33% ved HLA-identiske søskende donorer, 49% blandt HLA-identiske beslægtede donorer og 64% ved matchende, ubeslægtede donorer. Disse tal viser at også ved kGVHD er HLA-forligneligheden en vigtig faktor. Andre risikofaktorer for udvikling af kGVHD er bl.a. tidligere aGVHD og patientens alder. Ved ubeslægtede donorer er deres alder også forbundet med øget risiko for kGVHD som ved aGVHD. Ca. 20% af tilfældene af kGVHD er de novo, det vil sige ikke efterfulgt af aGVHD. I en undersøgelse blandt HLA-identiske marvtransplantationer udviklede 13% af patienterne under 10 år kGVHD, blandt de 10-19 årige var det 28% og blandt dem over 20 år var incidensen mellem 42-46%. Denne sammenhæng er ikke så udtalt ved HLA-ikke identiske og ubeslægtede donortransplantationer. Patienter der har gennemgået allogen stamcelletransplantation med PBSC

har vist sig at have en forøget risiko for kGVHD i forhold til patienter der har gennemgået en KMT. Profylaktisk behandling med CSP (180 dage) reducerer incidensen af kGVHD.

Ved kGVHD er huden også det mest udsatte organ. De typiske komplikationer er erythem, hyperkeratosis med efterfølgende afskalning af huden, irregulær hypo- og hyperpigmentering, hårtab og tab af negle. Leverkomplikationer skyldes oftest gallevejsabnormiteter. Oral atrofi, erythem og udslæt på den buccale og labiale mucosa er ofte forbundet med kGVHD. Øjnene kan rammes af sicca-syndrom og lungerne kan rammes af obstruktiv lungeinsufficiens; i sjældne tilfælde kan vægttab være forårsaget af kGVHD i esophagus (11 s. 522-524).

Patogenese

Der er ikke helt enighed om årsagen til kronisk GVHD. Nogle undersøgelser tyder på at der kan være tale om minor antigen genkendelse, altså de samme mekanismer som ved aGVHD, blot forsinket. Andre undersøgelser tyder på at kGVHD skyldes delvis ødelæggelse af thymus eller atrofi på grund af aldring. Både ved klinisk og eksperimentel kGVHD har man fundet atrofi af thymus, depletering af lymfocytter og nedsat epitelial sekretion i thymus. Disse faktorer kunne medføre autoreaktivitet. Der er også observeret en klinisk lighed mellem kGVHD og autoimmune sygdomme (11 s. 522).

Behandling af kGVHD

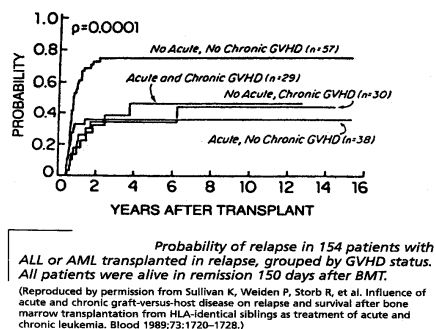
Ved kGVHD er den primære behandling også MP, enten alene eller i kombination med cyklosporin. Forsøg med cyklofosamid, procarbazin og azathioprin har vist at azathioprin var det mest lovende, omend det medførte en forhøjet mortalitet på grund af infektioner. ATG er også blevet afprøvet på patienter med fremskredet kGVHD, men gav heller ikke overbevisende resultater. Hos patienter, der ikke responderede på MP, har forsøg med henholdsvis azathioprin, alternerende CSP/MP og thalidomid alle givet nogenlunde samme overlevelseshastighed (ca. 75%). Årsagen til at thalidomid virker menes at være dets evne til at modulere TNF produktionen (11 s. 522-527). Anti-TNF antistof er også ved at blive undersøgt som en behandlingsmulighed. Indtil videre har det vist sig at have en vis effekt, især ved intestinal kGVHD (16). Denne behandling vil jeg give et eksempel på i et senere afsnit.

FORDELENE AF GVL VED BEHANDLING AF LEUKÆMI MED KMT

Både dyreforsøg og kliniske undersøgelser har vist at udviklingen af GVHD og GVL i store træk er afhængig af donor T-celler (14). Derudover er der påvist en forbindelse mellem GVHD og GVL, da der er langt mindre risiko for relaps hvis patienten har haft kliniske tegn på GVHD, især aGVHD.

(se graf 3). Patienter, som har fået T-celledeleteret marv, har endnu større risiko for relaps. (11, s. 319).

Graf 3 (11 s. 319)



Der bliver gjort mange forsøg på at adskille de faktorer, der er årsag til henholdsvis GVHD og GVL, således at man kan undgå problemerne ved GVHD men få glæde af GVL-effekten. Dette er langt fra lykkedes til fulde. Dyreforsøg har dog vist at effektor-cellerne for udviklingen af GVHD er afhængige af den forsøgsmodel man benytter (11, s. 318). Ved nogle forsøg har CD8+ T-celler vist sig at være hovedeffektorcellerne for udvikling af GVHD, hvorimod andre forsøg har vist at det hovedsageligt er CD4+ T-cellerne der er ansvarlige (11, s.318). I et dyreforsøg, hvor der kun var forskel på mindre histokompatibilitets antigener mellem donor og vært og hvor stamcellerne kom fra PBSC, som indeholder fire gange så mange T-celler sammenlignet med marv, viste en langt bedre GVL-effekt end marv, uden at inducere mere GVHD (11, s. 318). Dette kan hænge sammen med at cytokinsammensætningen i PBSC hælder mod et "type 2"-respons, hvilket giver en potent udvikling af GVL uden at inducere GVHD, hvorimod et "type 1"-respons giver en kraftig reaktion af dem begge (11, s. 318).

Forsøg med IL-12, som bl.a. stimulerer T-celler og NK-celler til at producere $INF-\gamma$, har vist at IL-12 har en inhiberende effekt på GVHD men ikke på GVL (14). En anden undersøgelse, som afprøvede Janus kinase 3 inhibatoren WHI-P131/JANEX-1's muligheder som profylakse mod GVHD, viste at den havde en god effekt mod GVHD uden at kompromittere GVL-effekten (15). En tredje undersøgelse som fokuserede på FasL effektor-reaktionsvejen og perforin-reaktionsvejen, viste at FasL effektor-reaktionsvejen var nødvendig for GVHD-, men ikke for GVL-aktiviteten, hvorimod perforin-reaktionsvejen var vigtig for GVL aktiviteten (16). De tre nævnte undersøgelser bygger alle på dyreforsøg, hvilket betyder at der endnu kræves kliniske undersøgelser på mennesker før man kan sige noget endeligt om deres brugbarhed.

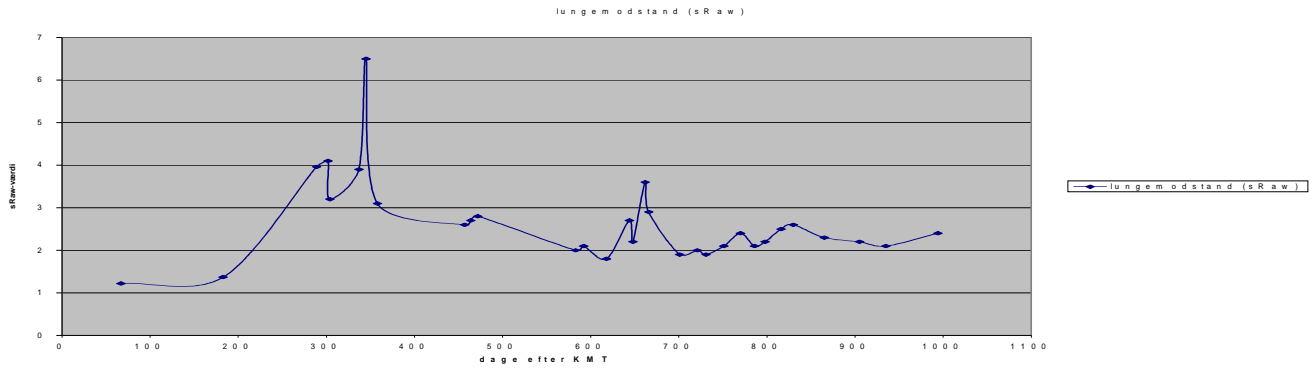
GENNEMGANG AF EN PATIENT MED KRONISK GVHD SOM BEHANDLES MED REMICADE (TNF-ANTAGONIST).

Jeg vil i dette afsnit gennemgå en patient (pt.) fra Rigshospitalets børneafdeling som har modtaget behandling med Remicade på grund af behandlingsrefraktær lunge GVHD.

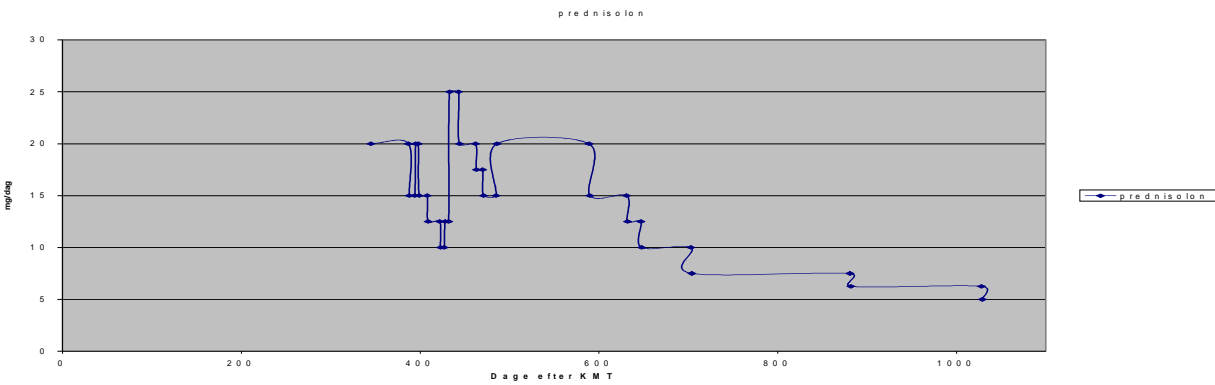
Pigen født 12-11-94 debuterede med aplastisk anæmi den 25-11-1998, og udviklede derefter gradvis svær pancytopeni. Pt. blev forsøgt immunsupprimeret, første gang den 25-1-99 med ATGAM, prednisolon og CSP, og igen den 11-6-99 med ATG, prednisolon og prograf. Begge behandlingsforsøg gav intet resultat. Pt. havde pr. 13-7-99 modtaget 18 portioner SAG-M og 98 portioner trombocytter. Pt. blev indstillet til knoglemarvstransplantation den 23-8-1999. Pt.'s mater viste sig bedst egnet som donor: der var uforlig på HLA-A (HLA-A28 (pt.) og HLA-A2 (donor)) ellers identitet, og der var ABO-forlig. Konditioneringsregimet bestod af busulfan, CY og ATG. Pt. modtog almindelig knoglemarvsinfusion den 23-8-1999, og blev suppleret med optøede stamceller fra T- depleterede G-CSF mobiliserede PBSC, også fra mater. Marvaspirationen havde et volumen på 300 ml. og indeholdte $52,2 \cdot 10^8$ celler. Det perifere blod havde en volumen på 100 ml. og indeholdte 10^7 CD-34+ celler/kg. Pt. blev efterfølgende immunsupprimeret med sandimmun (CSP) og MTX gange 3. Pt. fik aGHVD (grad I-II) på +18. dagen i form af exantem på hænder, ryg og abdomen, hvilket forsvandt i løbet af fem dage. Pt. blev udskrevet den 17-9-1999 (+25 dagen). Ved de efterfølgende kontrolbesøg klagede pt. over mild vedvarende hoste og det viste, ved stetoskopi, at hun havde let forlænget expirium og vekslende rhonchi, dog uden dyspnø. En lungeundersøgelse den 13-1-2000 (+143) gav en FVC-værdi på 72% og en FEV1-værdi på 83% af det forventede, men undersøgelsen var teknisk dårlig. Pt. starter nedtrapning af sandimmun den 15-1-2000 (+145). En lungeundersøgelse d. 22-2-2000 (+183) viste normal luftvejsmodstand og FVC- og FEV1-værdier på 70% af det forventede. D. 11-4-2000 (+232) var der ingen tegn på kGVHD, men pt. bliver i de efterfølgende måneder tiltagende dårligere med faldende lungeværdier. Hun bliver derfor sat op i sandimmun, men hun bliver på trods af dette tiltagende dyspnøisk, både i hvile og ved anstrengelser. CT-skanning fra den 9-6-2000 (+291) viser interstitielle forandringer flere steder i lungeparenkymet, der er ground glass fænomener bilateralt. Lungebiopsi og bronkoalveolær lavage foretages den 13-6-2000 (+295) og viser svære forandringer svarende til obstruktiv og restriktiv bronchiolit med talrige lymfocytter og makrofager, og begyndende fibrose, uden oplagte tegn på tilstedeværelsen af infektiøse mikroorganismer. Pt. starter herefter med bolussteroid-behandling og daglig prednisolon (se graf 5 og 6), med efterfølgende fald i lungemodstand (se graf 4) til følge. Ved forsøg på nedtrapning af prednisolon får pt. tilbagefald. Derfor initieres behandling med cellcept den 10-11-2000 (+445)(se graf 7) og remicade (TNF-antagonist) den 28-2-2001(+555) (se graf 6). Det var herefter muligt at påbegynde nedtrapningen af prednisolon uden vedvarende

tilbagefald. CSP-dosis er fra den 4-7-2000 (+681) kontinuerligt blevet justeret med henblik på en se-cyA-værdi på 200. Pt. er i dag nede på en daglig prednisolon-dosis på 5 mg, men det er på nuværende tidspunkt ikke muligt at tilskrive remicade hele æren for dette, da hun fortsat får cellcept, bolussteroid og CSP. Fremtiden vil vise om det også er muligt at nedtrappe de andre medikamenter. Der skal laves større undersøgelser med remicade, til behandling af kGVHD, før det er muligt at sige noget endeligt om dets berettigelse til brug ved sådanne lidelser.

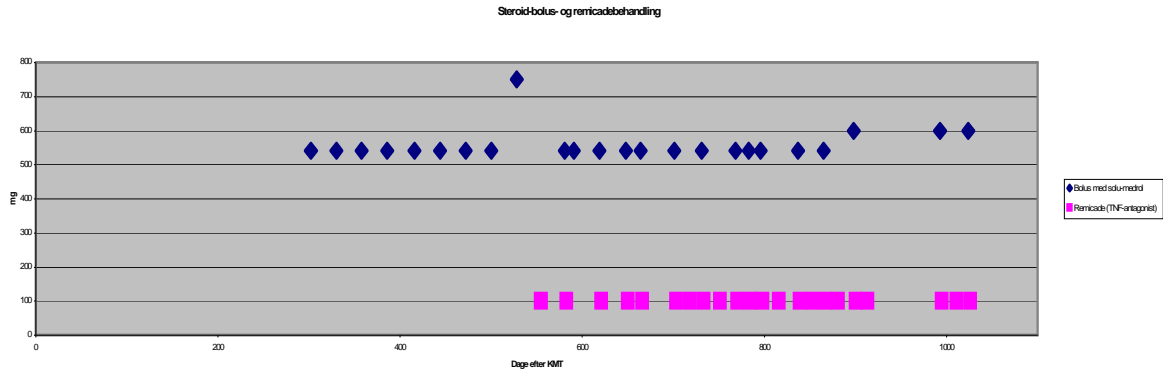
Graf 4



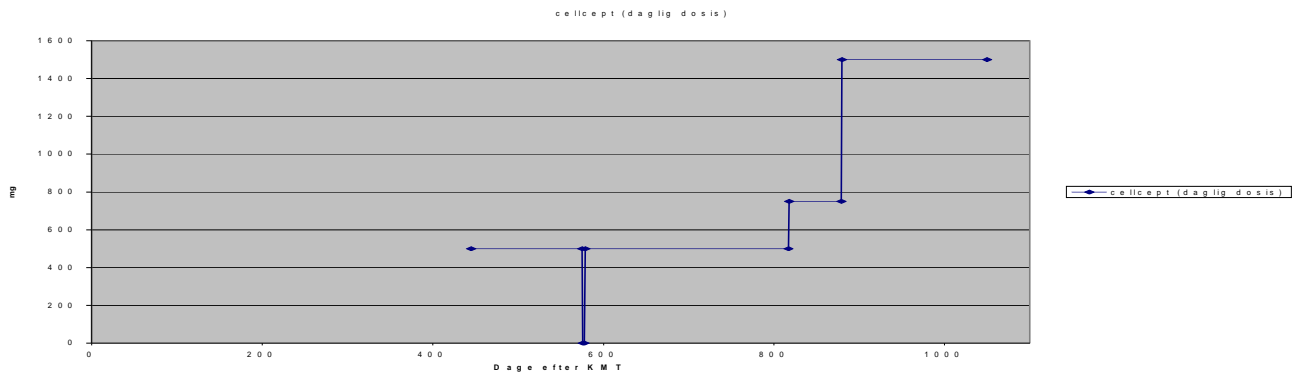
Graf 5



Graf 6 ("Hullet" i remicade- og bolussteroidbehandlingen mellem d. 19-2-02 og 10-5-02 skyldes mangel på notater fra denne periode i journalen, hun har dog højst sandsynligt modtaget behandling som vanligt. Stigningen i bolus fra 540 mg, indgivet over to dage, til 600 mg har jeg fastsat, da det ikke fremgår af journalen hvor stor stigningen er, blot en tilpasning til hendes vægt. Stigningen modsvarer en vægtforøgelse på 2 kg.)



Graf 7



FREMTIDSUDSIGTERNE FOR BEHANDLING MED

STAMCELLETRANSPLANTATION

Generelt kan man sige at stamcelletransplantation har et stort behandlingspotentiale, selvom der dog stadigvæk er behov for en videreudvikling af både medikamenter og procedurer. Nye cytostatica er ligeledes påkrævede til konditioneringen således at bivirkninger forårsaget af denne kan undgås, eller formindskes. Derudover må et mål være at få klarlagt de forskellige HLA-molekyler, her tænker jeg især på minor-antigener, indflydelse på udvikling af GVHD, så man kan optimere mulighederne for HLA-forlig mellem donor og vært. En større viden omkring cytokinernes rolle i udviklingen af GVHD/GVL ønskes så man helt kan undgå GVHD- associerede komplikationer i forbindelse med stamcelletransplantation, og samtidigt være i stand til at inducere en potent GVL-effekt hos patienter der behandles for en malign sygdom.

I disse år er der sket store fremskridt inden for stamcelleforskningen, hvilket har åbnet nye muligheder for behandling med stamceller. Det er nu vist at stamceller fra blodet besidder en vis plasticitet, ligesom forsøg med dyr har vist at behandling med knoglemarv umiddelbart efter en blodprop giver en bedre regenerering af hjertemuskelceller og blodkar i det ramte område (17). G-CSF behandling umiddelbart efter at diagnosen blodprop i hjertet kunne forsøges, for dermed at undersøge hvorvidt dette giver en bedre regenerering af hjertemuskulaturen. Forsøg med mus har vist at knoglemarv fra raske mus kan kolonisere leveren hos mus med genetisk fremkaldt leversvigt og give dem en tilstrækkelig leverfunktion til at overleve (40-50% af levercellerne hos de syge mus stammede fra de raske mus) (18). Det er endvidere blevet påvist at hjernen også indeholder stamceller og derfor er i stand til at danne nye nerveceller (19), hvilket man, for ganske få år siden, ikke troede muligt. Forsøg har også vist at menneskelige bindevævsstamceller kan uddifferentieres til muskel- og hjertemuskelvæv (20). Det er dog stadigvæk en meget ung videnskab og de fleste data stammer fra dyreforsøg. Det vil kræve endnu mange års forskning før det kan blive en etableret behandlingsmulighed. Den eneste stamcelletransplantation der rutinemæssigt foretages p.t. er knoglemarvstransplantation.

LITTERATURLISTE

- 1: Olle Ringdén. Tema: Benmærgstransplantation. Introduktion och framtidsvisioner. Nordisk Medicin, vol. 110, 302-304, 12/1995.
- 2: Dagfinn Albrechtsen. Allogen transplantasjon av stamceller - prosedyre og biologiske forutsetninger. Nordisk Medicin, vol. 110, 304-306, 12/1995.
- 3: Torstein Egeland, Erik Thorsby. Stamcelletransplantation - mer enn benmærgstransplantasjon. Nordisk Medicin, vol. 110, 307-309, 12/1995.
- 4: JLM Ferrara. The Cytokine modulation of acute graft-versus-host disease. Bone Marrow Transplantation, (1998) 21, suppl. 3 S13-S15.
- 5: Werner Krenger, Geoffrey R. Hill, and James L. M. Ferrara. Cytokine cascades in acute graft-versus-host disease. Transplantation, vol. 64, 553-558, no. 4, August 27, 1997.
- 6: Joseph H. Antin. Acute graft-versus-host disease: inflammation run amok? The journal of Clinical Investigation, Vol. 107, 1497-1498, no. 12, June 2001.
- 7: Hugo Castro-Malaspina, Richard E. Harris, James Gajewski, Norma Ramsay, Robert Collins, Bernie Dharan, Roberta King, and H. Joachim Deeg. Unrelated donor marrow transplantation for myelodysplastic syndromes: outcome analysis in 510 transplants facilitated by the National Marrow Donor Program. Blood, vol. 99, no. 6, 15 march 2002.
- 8: Lise Hvidt og Carsten Heilmann. Allogen knoglemarvstransplantation. Mappe i afdeling 5061 på rigshospitalet i København. 1. Udgave fra 22/1-2002
- 9: Finn Geneser. Histologi - på molekylærbiologisk grundlag. Munksgaard, 1. udgave, 2. oplag 2001.
- 10: Klaus Bendtzen, Ole Marker, Svend-Erik Svehag, Arne Svejgaard, Mogens Kilian. Basal og klinisk immunologi. FADL's forlag, 3. udgave, 1. oplag 2000.
- 11: E. Donnall Thomas, Karl C. Blume, Stephen J. Forman. Hematopoietic cell transplantation. Blackwell science. 2. edition. 1999 USA.
- 12: Lorentz Brinch. Pasientinformasjon og kondisjonering før allogen stamcelletransplantasjon. Nordisk Medicin, vol. 110, 318-319, 12/1995.

- 13: Per Ljungman, Jan Andersson, Elda Sparrelid. Infektioner efter benmargstransplantation. *Nordisk Medicin*, vol. 110, 320-321, 12/1995.
- 14: Yong-Guang Yang, Jin Qi, Min-Guang Wang, and Megan Sykes. Donor-derived interferon γ separates graft-versus-leukemia effects and graft-versus-host disease induced by donor CD8 T cells. *Blood*, vol. 99, no. 11, pp. 4207-4215, 1 june 2002.
- 15: Fatih M. Uckun, Bertram A. Roers, Babara Waurzyniak, Xing-Ping Liu, and Marina Cetkovic-cvrlje. Janus kinase 3 inhibitor WHI-131/JANEX-1 prevents graft-versus-host disease but spares the graft-versus-leukemia funktion of the bone marrow allografts in a murine bone marrow transplantation model. *Blood*, vol. 99, no. 11, pp. 4192-4199, 1 june 2002.
- 16: Cornelius Schmaltz, Onder Alpdogan, Kirsten J. Horndasch, Stephanie J. Muriglan, Barry J. Kappel, Takanori Teshima, James L. M. Ferrara, Steven J. Burakoff, and Marcel R. M. van den brink. Differential use of Fas ligand and perforin cytotoxic pathways by donor T cells in graft-versus-host disease and graft-versus-leukemia effect. *Blood*, vol. 97, no. 9, pp. 2886-2894, 1 may 2001.
- 17: Jackson KA. Regeneration of ischemic cardiac muscle and vascular endothelium by adult stem cells. *Journal of Clinical Investigation* 2001, 107, pp. 1395-1402.
- 18: Lagasse E et al. Purified hematopoietic stem cells can differentiate into hepatocytes *in vivo*. *Nature Medicine* 2000, 6 , pp. 1229-1234.
- 19: Doetsch F et al. Subventricular zone astrocytes are neural stem cells in the adult mammalian brain. *Cell* 1999, 97, pp. 703-716.