

# Allogen stamcelletransplantasjon med redusert forbehandling

## Sammendrag

**Bakgrunn.** Flere maligne hematologiske sykdommer kan helbredes med allogen stamcelletransplantasjon. Som forbehandling gis maksimalt tolerable cellegift-doser, hvilket medfører høy toksisitet. Behandlingsformen er derfor forbeholdt pasienter under 60 år uten komorbiditet. Allogen stamcelletransplantasjon med redusert forbehandling kan tilbys pasienter opptil 70 år og til yngre med komorbiditet.

**Materiale og metode.** I perioden oktober 2000 – mai 2005 er i alt 21 pasienter (17 menn og fire kvinner) med ulike maligne hematologiske sykdommer behandlet med allogen stamcelletransplantasjon med redusert forbehandling ved Rikshospitalet-Radiumhospitalet.

**Resultater.** Transplantasjonsforløpet var lite toksisk. Fire pasienter fikk transfusjoner og tre antibiotikabehandling, hvilket alltid er nødvendig etter vanlig allogen stamcelletransplantasjon. De fleste pasienter oppnådde stabil donorkimerisme innen dag 84 etter transplantasjon. 11 pasienter fikk akutt transplantat-mot-vert-sykdom, hvorav seks med debut etter dag 100. 11 fikk kronisk transplantat-mot-vert-sykdom. 14 pasienter er i live og sju er døde, herav to av transplantasjonsrelaterte komplikasjoner og fem på grunn av sykdomsprogresjon.

**Fortolkning.** Allogen stamcelletransplantasjon med redusert forbehandling er gjennomførbart med akseptabel toksisitet. Akutt og kronisk transplantat-mot-vert-sykdom er fortsatt et betydelig problem. Prospektive studier med adekvate kontrollgrupper er nødvendig for å få avklart hvilken plass denne type behandling bør få i fremtiden.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på [www.tidsskriftet.no](http://www.tidsskriftet.no)

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

**Jakob Dalgaard\***

*[jakob.dalgaard@sb-hf.no](mailto:jakob.dalgaard@sb-hf.no)*

**Yngvar Fløisand**

Seksjon for blodsykdommer  
Medisinsk avdeling  
Rikshospitalet-Radiumhospitalet  
0027 Oslo

**Margrethe Stenersen**

Rettsmedisinsk institutt  
Universitetet i Oslo

**Torstein Egeland**

Immunologisk institutt

**Lorentz Brinch**

Seksjon for blodsykdommer  
Rikshospitalet-Radiumhospitalet

\* Nåværende adresse:

Medisinsk avdeling  
Sykehuset Buskerud  
3004 Drammen

En rekke maligne hematologiske sykdommer kan helbredes med allogen stamcelletransplantasjon (SCT). Strategien har vært og er fortsatt å gi maksimalt tolerable cellegift-doser i forkant for å utrydde gjenværende tumorceller (såkalt kondisjonering/forbehandling). Dessverre utryddes da også normale hematopoetiske celler hos pasienten (myeloablasjon). De allogene stamcellene fra donor sørger for hematologisk rekonstitusjon med normale blodceller. De norske erfaringene er tidligere blitt beskrevet (1). På grunn av toksisiteten er denne behandlingsformen forbeholdt pasienter under 60 år og som er uten vesentlig komorbiditet. Den relativt høye mediane pasientalderen ved de fleste maligne blodsykdommene medfører imidlertid at denne behandlingsformen kun kan tilbys en liten andel av pasientene.

Den gjengse oppfatningen er at det er den ablative behandlingen som er kurativ ved allogen stamcelletransplantasjon. Dette er neppe helt korrekt, idet immunreaksjoner også spiller en viktig rolle. Forbehandlingen utrydder ofte ikke helt gjenværende tumorceller. T-celler fra donor er ansvarlige for en transplantat-mot-leukemi-effekt (graft-versus-leukemia, GVL) og transplantat-mot-vert-reaksjon (graft-versus-host, GVH). Disse reaksjonene er nært forbundet og har betydning for overlevelse (2, 3).

Ved allogen stamcelletransplantasjon med redusert forbehandling, også kalt minitransplantasjon, utnytter man denne transplantat-mot-leukemi-effekten. Forbehandlingen/kondisjoneringen som gis, er lite toksisk,

men den gir en kraftig immunsuppresjon som gjør det mulig for donors hematopoetiske celler å etablere seg (hindrer avstøtning). Mottakers hematopoetiske celler utryddes ikke fullstendig, slik at det initialt etableres en kimære med hematopoetiske celler fra både donor og mottaker. Det fortsettes med en kraftig immunsupprimerende etterbehandling for å forebygge både transplantat-mot-vert-sykdom og avstøtning. Ved et vellykket resultat vil donors T-celler etter hvert drepe mottakerens gjenværende hematopoetiske celler og forhåpentlig også resterende tumorceller (transplantat-mot-leukemi-effekt). På denne måten oppstår det gradvis en donorderivert lymfohematopoese. Dette skjer samtidig med at den immunsupprimerende etterbehandlingen gradvis nedtrappes. Til transplantasjonen brukes som regel stamceller mobilisert til perifer blod, som i gjennomsnitt inneholder ti ganger så mange T-celler som beinmarg, noe som kan bidra til økt transplantat-mot-leukemi-effekt (4).

Vi presenterer her de første erfaringer med allogen stamcelletransplantasjon med redusert forbehandling ved Rikshospitalet-Radiumhospitalet.

## Materiale og metode

Det finnes flere protokoller for allogen stamcelletransplantasjon med redusert forbehandling med ulike grader av immun- og beinmargssuppresjon (5). Vi har i hovedsak brukt en protokoll som er utviklet ved Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, USA. Pasientene fikk forbehandling med purinanalogen fludarabin 30 mg/m<sup>2</sup> intravenøst dag 4, 3 og 2 før inngrepet. I tillegg ble det gitt lavdosert helkroppsbestråling (2 Gy) på selve transplantasjonsdagen (dag 0). Profylakse mot transplantat-mot-vert-sykdom og avstøtning bestod av ciklosporin



## Hovedbudskap

- Allogen stamcelletransplantasjon med redusert forbehandling kan tilbys pasienter opptil 70 år
- En del pasienter får akutt og kronisk transplantat-mot-vert-sykdom
- Adekvate prospektive studier mangler for å få avklart hvilken plass allogen stamcelletransplantasjon med redusert forbehandling skal få i fremtidig behandling

fra dag 1 før transplantasjonen, med tilsiktet konsentrasjon i blod på 500 ng/ml, frem til dag 28 etter. Dessuten ble det daglig gitt 15 mg/kg  $\times$  2 mykofenolatmofetil dag 0–dag 27 (6). 18 pasienter ble transplantert etter denne protokollen. Tre pasienter (pasient 13, 15 og 19) ble transplantert etter en modifisering av en protokoll utviklet av Slavvin og medarbeidere (7). Pasientene fikk en kombinasjon av fludarabin og busulfan gitt over tre dager, som gir en høyere grad av beinmargssuppresjon enn den førstnevnte. Pasient 19 fikk antitymocytglobulin (ATG) i tillegg. Profylakse mot transplantat-mot-vert-sykdom bestod av ciklosporin hos disse tre pasientene.

Det ble gitt infeksjonsprofylakse i form av trimetoprim og sulfametoksazol mot *Pneumocystis jiroveci*, flukonazol mot sopp fra dag 3 før transplantasjonen til dag 75 etter denne samt valaciklovir avhengig av serologisk status for herpes simplex-virus og varicella zoster-virus. Hver uke ble det tatt blodprøver til polymerasekjedereaksjonsundersøkelse (PCR) for reaktivering av cytomegalovirus (CMV). Mellom dag 28 og 56 ble ciklosporinkonsentrasjonen justert ned til mellom 200–300 ng/ml. Fra dag 56 ble ciklosporindosen trappet ned til seponering over tre uker hos pasienter med høy risiko for residiv, dersom pasienten ikke hadde transplantat-mot-vert-sykdom. Hos lavrisikopasienter uten transplantat-mot-vert-sykdom ble ciklosporindosen gradvis trappet ned, med mål om seponering på dag 180 etter transplantasjonen.

Felles for begge protokoller er at kimerismestatus bestemmes i blodceller i forløpet ved hjelp av DNA-metodikk. Prøver ble målt på dag 28, 56 og 84. Avhengig av kimerismestatus og sykdomsrespons gir man donorlymfocytinfusjoner til utvalgte pasienter uten tegn til transplantat-mot-vert-sykdom og hvor all immunsuppresjon har vært seponert i mer enn to uker.

## Resultater

Fra oktober 2000 til mai 2005 er 21 pasienter transplantert med allogen stamcelletransplantasjon med redusert forbehandling ved Rikshospitalet-Radiumhospitalet. E-tabell 1 viser alder, kjønn, diagnose, sykdomsstatus og tidligere behandling. Median alder var 53 år (spredning 19–63 år). 17 pasienter var menn og fire kvinner. Det var 11 pasienter med myelomatose, tre pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL), tre pasienter med kronisk myelogen leukemi (KML), to pasienter med lymfom og en pasient med primær myelofibrose og en med akutt myelogen leukemi (AML). En pasient var ubehandlet, resten hadde fått relativt omfattende behandling (e-tab 1). 12 pasienter hadde gjennomgått høydosebehandling med autolog stamcellestøtte (HMAS). Alle pasientene unntatt én hadde HLA-identisk familiedonor. Denne pasienten ble transplantert med HLA-identisk ubeslektet donor. Pasien-

tene med kronisk lymfatisk leukemi var alle fludarabinrefraktære og hadde relativt langvarig sykdom. Pasientene med akutt myelogen leukemi og kronisk myelogen leukemi var av medisinske grunner ikke aktuelle for vanlig myeloablative transplantasjon.

Alle pasientene ble transplantert med stamceller høstet ved leukaferease fra giverne etter forutgående mobilisering med rekombinant granulocyttkolonistimulerende faktor (G-CSF). Pasient 6 fikk beinmargaspirat i tillegg, da man ikke fikk høstet tilstrekkelig antall stamceller ved aferese.

I forbindelse med transplantasjonen var pasientene hospitalisert i 10 dager (median), spredning 5–38 dager. Det første året etter transplantasjonen var median antall innleggelsesdager ved Rikshospitalet-Radiumhospitalet 13 (spredning 0–152) og ved lokalsykehus 15 (spredning 0–127). Mediane nadirverdier (laveste) i forbindelse med transplantasjonen var for granulocytter  $0,3 \times 10^9/l$  (spredning 0,1–1,4) og for trombocytter  $72 \times 10^9/l$  (spredning 12–239). De tre pasientene som ble transplantert etter Slavvin-protokollen, hadde de laveste nadirverdiene. Fire pasienter fikk transfusjoner med erytrocytter og trombocytter. Tre pasienter trengte antibiotikabehandling.

Tabell 2 oppsummerer viktige observasjoner etter transplantasjonen. Alle pasienter hadde initialt reetablering av ny hematopoese (engraftment), unntatt pasient 2, der kimerismep prøven på dag 28 kun viste 20–30 % donorderiverte T-celler. Denne pasienten ble retransplantert to ganger med samme donor før man oppnådde engraftment. Pasient 21 mistet sitt transplantat etter fem måneder og ble retransplantert med samme donor. Seks måneder senere hadde hun normal beinmargsfunksjon med > 98 % donorderiverte T-celler i hematopoesen. De fleste pasienter oppnådde full donorkimerisme innen dag 84. Det var således ikke nødvendig med donorlymfocytinfusjoner for å oppnå full donorkimerisme. I de tilfellene der det ikke forelå full donorkimerisme ble ciklosporin redusert og full kimerisme ble oppnådd, unntatt hos pasient 21.

11 pasienter fikk akutt transplantat-mot-vert-sykdom, hvorav seks hadde debut etter dag 100. 11 fikk kronisk transplantat-mot-vert-sykdom, fire med utbredt sykdom og sju med begrenset sykdom. Fem pasienter fikk CMV-reaktivering og én pasient fikk CMV-sykdom. 14 pasienter er i live og sju er døde så langt. Én pasient døde av utbredt kronisk transplantat-mot-vert-sykdom og CMV-reaktivering (pasient 1). Ytterligere én pasient (pasient 18) døde sju måneder etter transplantasjonen av hjerte- og lungesvikt, muligens assosiert til transplantat-mot-vert-sykdom. De fem øvrige døde på grunn av progrediering av grunnsykdommen. Medianoverlevelse i materialet er så langt 14 måneder, spredning 2–40 måneder. Fire pasienter har fått donorlymfocytinfusjon på grunn av progrediering av grunnsyk-

dommen, herav to er døde. Vi har kostnadsberegnet behandling og oppfølging i ett år til gjennomsnittlig ca. kr 600 000 når en HLA-identisk familiedonor benyttes, og 200 000–400 000 kroner i tillegg ved bruk av ubeslektet giver.

## Diskusjon

Allogen stamcelletransplantasjon med redusert forbehandling er å anse som en videreutvikling av tradisjonell allogen stamcelletransplantasjon etter myeloablative forbehandling. Behandlingen gis med kurativ intensjon, og pasientene bør ha minst mulig restsykdom ved transplantasjon. Forbehandlingen er lite toksisk sammenliknet med vanlige myeloablative allogene transplantasjoner. Dette viser nadirverdier og antall dager innlagt i sykehus (median 10 dager). Til sammenlikning er pasienter som gjennomgår vanlig myeloablative transplantasjon innlagt 31 dager (median) i forbindelse med transplantasjonen (8). På grunn av lav toksisitet har det vært mulig å tilby denne behandlingen til eldre pasienter som ikke kunne få aksept for vanlige myeloablative transplantasjoner. Pasienter under 60 år med komorbidity som utelukker dem fra myeloablative behandling, er også blitt behandlet. En del pasienter har i tillegg fått relativt omfattende behandling forut for allogen stamcelletransplantasjon med redusert forbehandling.

Prosedyrerelatert dødelighet i vårt materiale er så langt lav, hvilket er i samsvar med andre rapporter. I den første rapporten fra Seattle fant man prosedyrerelatert dødelighet på 7 % etter ett år (6). Senere er det blitt rapportert prosedyrerelatert dødelighet etter ett år på 16 % med HLA-identiske søsken som donorer og på 30 % i en kontrollgruppe som fikk vanlig myeloablative forbehandling (9). De fleste pasientene oppnår en stabil kimerisme innen dag 84. Det har ikke vært behov for å gi donorlymfocytinfusjoner for å oppnå full donorkimerisme. Hos enkelte pasienter var det likevel nødvendig å redusere den immunosupprimerende behandlingen.

Siden det gis kraftig immunsuppresjon og nedtrapping av ciklosporin først starter etter dag 56, opptrer det lite transplantat-mot-vert-sykdom de første to månedene. I forbindelse med nedtrapping av ciklosporin får en del pasienter akutt transplantat-mot-vert-sykdom (11 av 21). Det er karakteristisk at en del av pasientene får et bilde av akutt transplantat-mot-vert-sykdom etter dag 100. Dette er en naturlig følge av at en del pasienter først oppnår full donorkimerisme etter tre måneder. Transplantat-mot-vert-sykdom etter dag 100 skulle egentlig defineres som kronisk transplantat-mot-vert-sykdom. Vi har dog valgt å kalle det for akutt transplantat-mot-vert-sykdom. For tiden diskuteres avgrensningen mellom akutt og kronisk variant av sykdommen, uten at man har kommet til en endelig avklaring (10). 11 av 21 pasienter har fått kronisk transplantat-mot-vert-sykdom. Denne hyppige forekomsten

**Tabell 2** Forløp etter ikke-myeloablative transplantasjon

| Pasient | Andel donorderiverte T-celler (%) |        |                 | Akutt transplantat-mot-vert-sykdom<br>Grad 1–4 | Kronisk transplantat-mot-vert-sykdom | Overlevelse<br>(måneder) | Forløp                                      |
|---------|-----------------------------------|--------|-----------------|------------------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------|---------------------------------------------|
|         | Dag 28                            | Dag 56 | Dag 84          |                                                |                                      |                          |                                             |
| 1       | 70                                | 85     | 93              | 3 <sup>5</sup>                                 | Utbredt                              | 14 død                   | Komplett remisjon, PD <sup>6</sup>          |
| 2       | 60                                | 68     | 75 <sup>1</sup> | 2 <sup>5</sup>                                 | Begrenset                            | > 40                     | Komplett remisjon                           |
| 3       | 69                                | 92     | 96              | 3                                              | Utbredt                              | > 39                     | Komplett remisjon                           |
| 4       | –                                 | 90     | 96              | –                                              | –                                    | > 34                     | Progresdiering, DLI <sup>7</sup>            |
| 5       | –                                 | 85     | > 98            | 2 <sup>5</sup>                                 | Begrenset                            | > 34                     | Komplett respons                            |
| 6       | 65                                | 75     | 52              | –                                              | –                                    | 7 død                    | Progresdiering, DLI <sup>7</sup> , imatinib |
| 7       | 30                                | 50     | –               | –                                              | –                                    | 2 død                    | Progresdiering, imatinib                    |
| 8       | 53                                | 98     | > 98            | –                                              | –                                    | 8 død                    | Progresdiering, DLI <sup>7</sup>            |
| 9       | 80                                | 85     | > 98            | –                                              | –                                    | > 25                     | Progresdiering                              |
| 10      | 90                                | > 98   | > 98            | 2 <sup>5</sup>                                 | –                                    | 12 død                   | Progresdiering                              |
| 11      | 70                                | > 98   | > 98            | –                                              | –                                    | 11 død                   | Progresdiering                              |
| 12      | 90                                | > 98   | > 98            | 2                                              | Begrenset                            | > 22                     | Partiell respons                            |
| 13      | 50                                | 50     | 25 <sup>2</sup> | –                                              | Begrenset                            | > 21                     | Progresdiering DLI <sup>7</sup>             |
| 14      | 50                                | 60     | 87 <sup>3</sup> | 1 <sup>5</sup>                                 | Utbredt                              | > 21                     | Partiell respons                            |
| 15      | 75                                | 77     | 82 <sup>4</sup> | 2–3                                            | Begrenset                            | > 17                     | Komplett respons                            |
| 16      | 80                                | 94     | 98              | 1                                              | –                                    | > 15                     | Komplett respons                            |
| 17      | 60                                | 78     | 85 <sup>4</sup> | –                                              | Utbredt                              | > 13                     | Partiell respons                            |
| 18      | 98                                | > 98   | > 98            | 2 <sup>5</sup>                                 | Begrenset                            | 7 død                    | Komplett respons, PD <sup>6</sup>           |
| 19      | –                                 | –      | 90              | 2                                              | Begrenset                            | > 10                     | Partiell remisjon                           |
| 20      | 93                                | –      | 92              | –                                              | –                                    | > 9                      | Partiell respons                            |
| 21      | –                                 | –      | 50              | –                                              | –                                    | > 9                      | Partiell respons                            |

<sup>1</sup> Ved 6-månederskontroll 95 % donorderiverte T-celler<sup>2</sup> Redusert ciklosporin. 60 % donorderiverte T-celler etter fire måneder og > 98 % etter seks måneder<sup>3</sup> Ved 4-månederskontroll > 98 % donorderiverte T-celler<sup>4</sup> Redusert ciklosporin<sup>5</sup> Debut etter dag 100<sup>6</sup> Prosedyrerelatert dødelighet<sup>7</sup> Donorlymfocytinfusjoner

av transplantat-mot-vert-sykdom er også beskrevet i internasjonale studier (10).

Flere studier i utlandet viser at behandlingen kan gjennomføres poliklinisk. Enkelte av våre pasienter var innlagt fordi de kom langveis fra, men disse kunne i prinsippet også ha vært fulgt poliklinisk. Senere i forløpet kreves likevel mye ressurser til oppfølging både ved Rikshospitalet-Radiumhospitalet og i lokalsykehus. Mange pasienter har trengt innleggelse til behandling av transplantat-mot-vert-sykdom og CMV-reakivering. Samarbeidet med hjemsykehusene har her fungert bra. I forbindelse med oppfølging og innleggelser ved Rikshospitalet-Radiumhospitalet har samarbeidet med Rettsmedisinsk institutt, Gastroenterologisk laboratorium, generell intensivavdeling, avdelinger for radiologi, mikrobiologi, patologi og lungemedisin vært helt avgjørende for å kunne gjennomføre behandlingen og å håndtere komplikasjonene. Det er således tale om en relativt ressurskrevende og kostbar behandling.

Det er ennå for tidlig å si hvilken plass allogen stamcelletransplantasjon med redusert forbehandling vil få i den fremtidige behandlingen av hematologiske maligniteter. Det er foreløpig få eller ingen rapporter fra prospektive kontrollerte studier. For tiden pågår det flere fase 2- og 3-studier innenfor flere sykdomsgrupper. Det er nylig startet opp en nordisk studie av pasienter med akutt myelogen leukemi i aldersgruppen 51–70

år, hvor allogen stamcelletransplantasjon med redusert forbehandling sammenliknes med vanlig konsolideringsbehandling etter induksjonsbehandling. I en nylig rapport fra gruppen i Seattle fant man en toårsoverlevelse på 44 % hos pasienter med akutt myelogen leukemi i første remisjon transplantert med HLA-identisk søskengiver (11). Vår pasient med denne diagnosen døde etter 14 måneder på grunn av en prosedyrerelatert komplikasjon (transplantat-mot-vert-sykdom, GVHD), men pasienten var fortsatt i komplett remisjon.

Pasientene 16, 17, 18, 20 og 21 har inngått i en europeisk myelomatosestudie, der allogen stamcelletransplantasjon med redusert forbehandling ble gitt i tillegg til høydosebehandling med autolog stamcellestøtte (HMAS) og sammenliknet med HMAS alene. Denne studien er nå lukket og resultatene foreligger tidligst om et år. En retrospektiv studie av 229 myelomatosepasienter som hadde gjennomgått allogen stamcelletransplantasjon med redusert forbehandling ved 33 forskjellige sentre i Europa, ble nylig publisert. Kronisk, men begrenset transplantat-mot-vert-sykdom var assosiert med bedre overlevelse. Pasienter som hadde progressiv sykdom eller hadde fått mye behandling tidligere, hadde ingen effekt av allogen stamcelletransplantasjon med redusert forbehandling (12). Det er helt nylig publisert en fransk prospektiv studie der allogen stamcelletransplantasjon med redusert kondisjonering ikke

ga bedre resultat enn dobbel høydosebehandling med autolog stamcellestøtte hos pasienter med høy risiko for de novo-myelomatose (13). Det er interessant at pasientene 5, 15 og 16 fortsatt hadde komplett respons. Disse hadde lav sykdomsaktivitet etter høydosebehandling med autolog stamcellestøtte forut for allogen stamcelletransplantasjon med redusert forbehandling. Pasient 18 hadde likeledes komplett respons, men døde av behandlingsrelaterte komplikasjoner. Det kan ha betydning at alle har hatt akutt og/eller kronisk transplantat-mot-vert-sykdom.

Tre pasienter med fludarabinrefraktær kronisk lymfatisk leukemi er transplantert. To er i live i komplett remisjon tre år etter transplantasjonen, hvilket er oppløftende. Vanlige myeloablative transplantasjoner har tidligere vært utført på pasienter med denne diagnosen, men prosedyrerelatert dødelighet har vært høy (14). I en europeisk retrospektiv multisenterundersøkelse av pasienter med kronisk lymfatisk leukemi behandlet med allogen stamcelletransplantasjon med redusert forbehandling ble det rapportert en toårsoverlevelse på 72 % og progresjonsfri overlevelse på 56 %. Prosedyrerelatert dødelighet etter ett år var 18 % (15). Man diskuterer for tiden om allogen stamcelletransplantasjon med redusert forbehandling bør tilbys tidligere i forløpet til yngre pasienter (< 65 år) med høyrisiko kronisk lymfatisk leukemi. Dette bør i så fall skje innenfor rammen av kliniske studier.

Det er paradoksalt nok relativt få data på kronisk myelogen leukemi, som er den sykdommen der transplantat-mot-leukemi-efekt er best dokumentert (2, 3). Dette skyldes nok at mange pasienter er blitt vellykket behandlet med imatinib. Hos oss ble tre imatinibresistente eller -intolerante pasienter med kronisk myelogen leukemi transplantert med allogen stamcelletransplantasjon med redusert forbehandling. To av disse døde. Den tredje pasienten (pasient 13) har fått et ekstraprimært residiv og behandles med donorlymfocytinfusjon og annengenerasjons tyrosinkinasehemmer. I en nylig publisert rapport var overlevelsen som forventet høyere for pasienter i 1. og 2. kroniske fase enn for pasienter i akselerert fase og i blastkrise. Det var interessant at det er en tendens til bedre overlevelse for de pasienter som ble transplantert med et litt kraftigere myelosuppressivt regime enn det vi har brukt hos våre pasienter (16).

Vi har vist at allogen stamcelletransplantasjon med redusert forbehandling kan gjennomføres med en akseptabel prosedyrerelatert dødelighet. Behandlingen kan gis relativt trygt til eldre pasienter og pasienter med komorbiditet sammenliknet med allogen stamcelletransplantasjon med myeloablativ forbehandling (6, 9, 11). Fortsatt er akutt og kronisk transplantat-mot-vert-sykdom et betydelig problem. Prospektive studier med adekvate kontrollgrupper vil forhåpentligvis bli gjennomført, slik at det blir avklart på en betryggende måte hvilken plass behandlingen bør ha. Flere ulike studier pågår eller er under forberedelse, og vi mener at Norge bør bidra med pasienter til slike studier.

*Vi takker sykepleierstaben ved sengepost og poliklinikk, Seksjon for blodsykdommer, Medisinsk avdeling, Rikshospitalet-Radiumhospitalet for et godt samarbeid. Kreftklinikken, Rikshospitalet-Radiumhospitalet takkes for gjennomføring av helkroppsbestråling.*

*e-tab 1 finnes i artikkelen på [www.tidsskriftet.no](http://www.tidsskriftet.no)*

#### Litteratur

1. Brinch L. Transplantasjon med allogene hematopoetiske stamceller hos voksne. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1999; 119: 4045–9.
2. Horowitz MM, Gale RP, Sondel PM et al. Graft-versus-leukemia reactions after bone marrow transplantation. *Blood* 1990; 75: 555–62.
3. Kolb HJ, Schattenberg A, Goldman JM et al. Graft-versus-leukemia effect of donor lymphocyte transfusions in marrow grafted patients. *Blood* 1995; 86: 2041–50.
4. Champlin R, Khouri I, Shimoni A et al. Harnessing graft-versus-malignancy: nonmyeloablative preparative regimens for allogeneic haematopoietic transplantation, an evolving strategy for adoptive immunotherapy. *Br J Haematol* 2000; 111: 18–29.
5. Arrett J, Childs R. Non-myeloablative stem cell transplants. *Br J Haematol* 2000; 111: 6–17.
6. McSweeney PA, Niederwieser D, Shizuru JA et al. Hematopoietic cell transplantation in older patients with hematologic malignancies: replacing high-dose cytotoxic therapy with graft-versus-tumor effects. *Blood* 2001; 97: 3390–400.
7. Slavin S, Nagler A, Naparstek E et al. Nonmyeloablative stem cell transplantation and cell therapy as an alternative to conventional bone marrow transplantation with lethal cytoreduction for the treatment of malignant and non-malignant hematologic diseases. *Blood* 1998; 91: 756–63.
8. Heldal D, Tjønnfjord G, Brinch L et al. A randomised study of allogeneic transplantation with stem cells from blood or bone marrow. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25: 1129–36.
9. Diaconescu R, Flowers CR, Storer B et al. Morbidity and mortality with nonmyeloablative compared with myeloablative conditioning before hematopoietic cell transplantation from HLA-matched related donors. *Blood* 2004; 104: 1550–8.
10. Mielcarek M, Martin PJ, Leisenring W et al. Graft-versus-host disease after nonmyeloablative versus conventional hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2003; 102: 756–62.
11. Hegenbart U, Niederwieser D, Sandmaier BM et al. Treatment for acute myelogenous leukemia by low-dose, total-body, irradiation-based conditioning and hematopoietic cell transplantation from related and unrelated donors. *J Clin Oncol* 2006; 24: 444–56.
12. Crawley C, Lallancette M, Szydlo R et al. Outcomes for reduced-intensity allogeneic transplantation for multiple myeloma: an analysis of prognostic factors from the Chronic Leukaemia Working Party of the EBMT. *Blood* 2005; 105: 4532–9.
13. Garban F, Attal M, Michallet M et al. Prospective comparison of autologous stem cell transplantation followed by dose-reduced allograft (IFM99–03 trial) with tandem autologous stem cell transplantation (IFM99–04 trial) in high-risk de novo multiple myeloma. *Blood* 2006; 107: 3474–80.
14. Jabbour E, Keating MJ, Champlin RE et al. Stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia: should not more patients get a transplant? *Bone Marrow Transplant* 2004; 34: 289–97.
15. Dreger P, Brand R, Hansz J et al. Treatment-related mortality and graft-versus leukemia activity after allogeneic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia using intensity-reduced conditioning. *Leukemia* 2003; 17: 841–8.
16. Crawley C, Szydlo R, Lallancette M et al. Outcomes of reduced intensity transplantation for chronic myeloid leukaemia: an analysis of prognostic factors from the chronic leukemia working party of the EBMT. *Blood* 2005; 106: 2969–76.

*Manuskriptet ble mottatt 3.6. 2006 og godkjent 8.12. 2006. Medisinsk redaktør Michael Brethauer.*