

# Allogen stamcelletransplantasjon hos voksne 1985–2012

**BAKGRUNN** Allogen stamcelletransplantasjon har vært et behandlingstilbud for pasienter med alvorlige sykdommer i blod og bloddannende organer i Norge siden 1985. Slik behandling er potensielt kurativ for utvalgte pasienter med relativt kort forventet overlevelse med andre behandlingsmodaliteter. Den foreliggende artikkelen oppsummerer erfaringene og resultatene med allogen stamcelletransplantasjon ved Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet.

**MATERIALE OG METODE** Studien inkluderer alle 734 voksne pasienter som gjennomgikk allogen stamcelletransplantasjon ved Avdeling for blodsykdommer, Rikshospitalet, senere Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet fra november 1985 til oktober 2012.

**RESULTATER** Ved analysetidspunktet var 384 pasienter i live og fem og ti års overlevelse henholdsvis 54 % og 48 %. Median oppfølgingstid er seks år. 339 pasienter (46 %) utviklet akutt transplantat-mot-vert-sykdom (GvHD), og 250 (73 %) av disse hadde grad II eller alvorligere. 280 av 602 pasienter som levde  $\geq$  100 dager etter transplantasjon (46,5 %) utviklet kronisk transplantat-mot-vert-sykdom. De hyppigste årsakene til død var residiv av grunn sykdom hos 116 pasienter (33,1 %) multiorgansvikt etter transplantasjon hos 88 pasienter (25,4 %), infeksjoner hos 54 pasienter (16 %) og akutt transplantat-mot-vert-sykdom hos 33 pasienter (9,4 %).

**FORTOLKNING** Allogen stamcelletransplantasjon er et behandlingstilbud med kurativt potensial for pasienter med alvorlige blodsykdommer der andre behandlingsmuligheter gir små utsikter til helbredelse. Total overlevelse i vårt materiale er i overensstemmelse med internasjonale resultater i samme tidsperiode, og indikasjonene har hele tiden vært på linje med det som har vært akseptert internasjonalt.

Allogen stamcelletransplantasjon (ASCT) er et potensielt kurativt behandlingstilbud til pasienter med maligne blodsykdommer som leukemier og lymfomer og enkelte ikke-maligne sykdommer som aplastisk anemi der det er små eller ingen utsikter til kurasjon ved konvensjonell behandling og med kort forventet overlevelse uten transplantasjon (1). De første forsøkene med allogen stamcelletransplantasjon i Norge ble gjort i midten av 1970-årene, og i 1985 ble det etablert et behandlingsprogram ved Rikshospitalet (2). Behandlingsrasjonale baserer seg på først eradikering av pasientens maligne sykdom og beinmarg ved høydosert kjemoterapi/helkroppsbestråling før transplantasjon med stamceller fra en giver, der nesten en immunologisk mediert transplantat-mot-leukemi/lymfom (GvL)-effekt der T-celler og naturlige dreperceller (NK-celler) fra giver spiller en viktig rolle (3, 4). En immunreaksjon fra givers T-celler mot mottakerens vev i form av transplantat-mot-vert-sykdom (graft versus host disease, GvHD) forekommer hos 30–70 % (5). Det er vanlig å skille mellom en akutt og en kronisk form. Den akutte formen affiserer hyppigst hud, lever og/eller tarm. Kronisk form arter seg gjerne som en kronisk immunmediert sykdom med affeksjon av blant annet hud, tarm, lever og siccafenomener i øyne og slimhinner. I noen tilfeller affiseres lungene av

oblitererende bronkiolitt. I enkelte tilfeller med alvorlig lungesvikt er det gjennomført lungetransplantasjon (6).

Hematopoetiske stamceller kan høstes som beinmarg eller ved aferese fra blod etter forbehandling med granulocytstимуlerende faktor (G-CSF) fra vevstypelik familiegiver eller ubeslektet giver (1, 7). I de senere år har også navlestrengsblod vist seg velegnet som stamcellekilde (8, 9).

En vellykket transplantasjon vil føre til en stabil donorderivert beinmargsfunksjon. Etter myeloablativ kondisjonering vil pasienten gå inn i beinmargsaplasi som vanligvis varer 2–4 uker. Denne perioden er preget av toksisitet etter kondisjonering med mucosaskader, behov for parenteral ernæring, væske og transfusjonsbehov.

I aplasifasen er det vanlig med bakterielle infeksjoner med overvekt av grampositive bakterier. Senere i forløpet, spesielt dersom det oppstår behandlingstrengende transplantat-mot-vert-sykdom, kan reaktivering av latente virusinfeksjoner og invasive soppinfeksjoner forekomme.

Doseredusert kondisjonering fører til kortere aplasiperioder uten obligat beinmargsaplasi.

Artikkelen beskriver langtidsoppfølging etter allogen stamcelletransplantasjon i perioden 1985–2012 ved Avdeling for blodsykdommer, Oslo universitetssykehus,

**Magnus Andreas Rognlien Husøy**

**Lorentz Brinch**

Avdeling for blodsykdommer  
Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet

**Geir E. Tjønnfjord**

Avdeling for blodsykdommer  
Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet  
og  
Institutt for klinisk medisin  
Universitetet i Oslo

**Tobias Gedde-Dahl d.y.**

**Dag Helda**

**Pål André Holme**

**Ingunn Dybedal**

Avdeling for blodsykdommer  
Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet

**Arne Kolstad**

Avdeling for kreftbehandling  
Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet

**Cigdem Akalin Akkök**

Avdeling for immunologi og transfusjonsmedisin  
Oslo universitetssykehus, Ullevål

**Halvor Rollag**

**Peter Gaustad**

Avdeling for mikrobiologi  
Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet  
og  
Institutt for klinisk medisin  
Universitetet i Oslo

**Stein Bergan**

Avdeling for farmakologi  
Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet  
og  
Farmasøytisk institutt  
Universitetet i Oslo

**Torstein Egeland**

Avdeling for immunologi og transfusjonsmedisin  
Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet

**Dag Josefsen**

**Gunnar Kvalheim**

Seksjon for cellerterapi  
Avdeling for kreftbehandling  
Oslo universitetssykehus, Radiumhospitalet

**Yngvar Fløisand**

yfloisan@ous-hf.no  
Avdeling for blodsykdommer  
Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet

## HOVEDBUDSKAP

Allogen stamcelletransplantasjon er et potensielt kurativt behandlingsalternativ for pasienter med forventet kort overlevelse med andre behandlingsmodaliteter

734 voksne pasienter gjennomgikk allogen stamcelletransplantasjon i 1985–2012 ved Avdeling for blodsykdommer, Oslo universitetssykehus.

I perioden har det vært betydelige endringer i indikasjoner for stamcelletransplantasjon, utvelgelse av pasienter, kondisjoningsregimer, bruk av stamcellekilder samt forekomst og behandling av komplikasjoner

Rikshospitalet. Frem til 2006 hadde avdelingen nasjonalt ansvar for all allogen stamcelletransplantasjon i Norge (10–13).

## Materiale og metode

## Pasienter

Alle voksne pasienter som gjennomgikk allogen stamcelletransplantasjon i perioden fra 1985 til oktober 2012 ved Avdeling for blodsykdommer er inkludert (tab 1). Opplysninger er hentet fra avdelingens kvalitetsregister, som oppdateres fortløpende, og fra pasientjournaler. Registeret og studien er godkjent av personvernombudet ved sykehuset. I perioden 2005–10 ble kondisjoneringen og transplantasjonen av 22 lymfom-pasienter med familiegiver gjennomført ved Radiumhospitalet, men fulgt opp ved Rikshospitalet. Disse er ikke inkludert i det foreliggende materialet (14). Videre er totalt ca. 70 pasienter transplantert ved Haukeland universitetssykehus (12–15 pasienter/år) og ca. 15 pasienter er blitt transplantert ved utenlandske sentre. Disse er heller ikke inkludert i den foreliggende analysen.

Alle pasientene ble akseptert for denne behandlingsformen etter diskusjon i den norske gruppen for allogen stamcelletransplantasjon der alle universitetssykehusene er representert. Retningslinjer finnes i norsk handlingsprogram for maligne blodsykdommer.

## Donor

Pasientene ble transplantert med stamceller fra beinmarg, blodstamceller eller navlestrengblod. Bruk av blodstamceller ble introdusert i 1994 (7, 15). Giverne var HLA-forlikelige familiemedlemmer eller ubeslektede stamcelledonorer. Alle givere utredes for risiko for overførbare sykdommer og må avgi informert samtykke til å gi stamceller (16).

Stamceller fra beinmarg aspireres fra hoftekammen i generell anestesi. Blodstamceller mobilisert ved granulocyttkoloni-stimulerende faktor høstes ved cytaferese. Dersom egnet levende donor ikke finnes, kan man bruke navlestrengblod fra navlestrengblodbanker.

ABO-uforlikelighet godtas, men kan kreve tiltak for å forhindre akutte transfusjonsreaksjoner.

## Kondisjonering og profylakse

Den mest brukte myeloablative (beinmargstryddende) kondisjoneringen var peroral busulfan 16 mg/kg over fire dager og intravenøs cyklofosfamid 60 mg/kg/dag over to dager (liten BuCy). Etter 1999 ble busulfandosen individuelt justert til en gjennomsnitts likevektskonsentrasjon i plasma på 900 ng/ml. Øvrig myeloablative kondisjonering var hos de fleste helkroppsbestråling (TBI) 13 Gy i fraksjonerte doser kombinert med cyk-

**Tabell 1** Pasientkarakteristika ved transplantasjonstidspunkt

Antall pasienter	734	
<b>Kjønn Mann/Kvinne (%)</b>		
Mann	434	(59)
Kvinne	300	(41)
Alder median (spredning)	43	(14–70)
<b>Diagnoser (%)</b>		
Akutt myelogen leukemi	297	(40)
Kronisk myelogen leukemi	161	(22)
Akutt lymfatisk leukemi	101	(14)
Myelodysplastisk syndrom	48	(6,5)
non-Hodgkins lymfom	33	(4,5)
Myelomatose	26	(3,5)
Aplastisk anemi/parok-systisk nattlig hemoglobinuri	25	(3,4)
Myeloproliferative sykdommer	22	(3,0)
Kronisk lymfatisk leukemi	13	(1,8)
Hodgkins lymfom	5	(0,7)
Andre <sup>1</sup>	3	(0,5)
<b>Donor (%)</b>		
Familie	404	(55)
Ubeslektet	330	(45)
<b>Stamcellekilde (%)</b>		
Beinmarg	396	(54)
Stamceller høstet fra blod	330	(45)
Navlestrengblod	7	(1,0)
Kombinasjon beinmarg/blod	1	(0,1)

<sup>1</sup> Andre diagnoser: T-prolymfocytteleukemi, hyper-IgM-syndrom, Langerhanscelle-histiocytose

lofosfamid 60 mg/kg/dag over to dager. Pasienter med ikke-maligne sykdommer, som aplastisk anemi, fikk forbehandling med cyklofosfamid 200 mg/kg og antitymocyttglobulin (ATG) fra hest 90 mg/kg. Pasienter transplantert med navlestrengblod ble kondisjonert med helkroppsbestråling kombinert med fludarabin og cyklofosfamid.

Doseredusert kondisjonering er mindre intensiv og er ment å gi immunsuppresjon som tillater forutsigbar transplantatfunksjon hos pasienter der myeloablative kondisjonering

ring vil være for toksisk og kontraindisert på grunn av grunnsykdom, alder eller komorbiditet. Ved lymfoproliferative sykdommer, inklusive myelomatose, var kondisjoneringen i hovedsak fludarabin 30 mg/m<sup>2</sup> i tre dager etterfulgt av helkroppsbestråling 2 Gy (FluTBI) eller fludarabin 30 mg/m<sup>2</sup> og cyklofosamid 600 mg/m<sup>2</sup> i fire dager (FluCy). Pasienter med myeloproliferative sykdommer fikk overveiende fludarabin 30 mg/m<sup>2</sup> i fem dager og busulfan 8 mg/kg fordelt på tre dager (FluBu).

Som profylakse mot transplantat-mot-vert-sykdom ble det gitt ciklosporin, eventuelt i kombinasjon med metotreksat, mykofenolatmofetil eller sirolimus.

Aciklovir/valaciklovir ble gitt som antiviral profylakse. Fra 2007 ble det gitt primærprofylakse mot gjærsopp med flukonazol. Ved tegn til reaktivering av cytomegalovirus ble det startet behandling med ganciklovir eller foscarnet. Blodprodukter var rutinemessig leukocytfiltrert og bestrålt med 25 Gy. Trimetoprim-sulfa ble gitt i 2–3 uker før transplantasjonen som tarmdekontaminering og i seks måneder etter at stabil beinmargsfunksjon var oppnådd eller så lenge pasienten mottok immunosuppressiv behandling, som profylakse mot *Pneumocystis jirovecii*-pneumoni. I aplasifasen var pasienter som fikk myeloablativ kondisjonering isolert i rom med overtrykksventilasjon og HEPA-filtrasjon.

#### Definisjoner

Akutt og kronisk transplantat-mot-vert-sykdom er kategorisert i henhold til kriterier fra henholdsvis Glucksberg og Shulman (17–19). Førstelinjehandling av akutt transplantat-mot-vert-sykdom grad II var metylprednisolon (2 mg/kg/dag) og optimalisering av ciklosporinbehandlingen.

Fra 1992 har det vært rutinemessig overvåking for cytomegalovirusinfeksjon (CMV) ved påvisning i blod, først ved immunfluorescensmikroskopi (påvisning av matriksproteinet pp65) og senere ved polymerasekjedereaksjonstest (CMV-PCR) 1–2 ganger ukentlig (20). Invasiv soppinfeksjon ble definert i henhold til retningslinjer fra European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) (21, 22). Bare sannsynlige og sikre infeksjoner er inkludert i analysen. Sikker soppinfeksjon krever mikrobiologisk eller histopatologisk påvisning av sopp samtidig med symptomer eller kliniske tegn som er forenlig med slik infeksjon. Forekomsten av soppinfeksjoner er minimumstall på grunn av vanskelig diagnostikk.

#### Statistikk

Statistiske beregninger er utført i SPSS versjon 18. Khikvadrattest er benyttet for sammenlikning av grupper. Overlevelseskurver

**Tabell 2** Dødsårsaker i oppfølgingsperioden. Dødsårsakene er ofte sammensatte hos pasienter som døde uten residiv. Akutt transplantat-mot-vert-sykdom og behandling av dette vil ofte medføre en betydelig immunsvikt med opportunistiske infeksjoner og multiorgansvikt

Dødsårsaker		% av alle	% av døde
Residiv	116	15,8	33,1
Multiorgansvikt	88	12,0	25,2
Infeksjon	56	7,6	16
Transplantat-mot-vert-sykdom	33	4,5	9,4
Andre	32	4,4	8,6
Ukjent	14	1,9	4
Blødning	6	0,8	1,7
Akutt lungesvikt	5	0,7	1,4
<b>Totalt</b>	<b>350</b>	<b>47,7</b>	<b>100</b>

er kalkulert ved Kaplan-Meier-metoden. Sammenlikning mellom grupper i Kaplan-Meier-kurver er gjort ved log-rank-test. P-verdi < 0,05 ble ansett som statistisk signifikant.

#### Resultater

##### *Pasienter og pasientkarakteristika*

734 pasienter gjennomgikk allogen stamcelletransplantasjon fra november 1985 til oktober 2012 (tab 1). Det er en overvekt av menn (59%). Median alder var 43 år (spredning 14–70 år). Median alder økte gradvis fra 28 år de første fem årene til over 50 år i 2010. Gruppen akutte og kroniske leukemier utgjør 572 pasienter (78%). To pasienter gjennomførte en del av kondisjoneringen, men døde før selve transplantasjonen skulle gjennomføres. Disse er utelatt fra analysene. Antall transplantasjoner økte fra 1–8/år i perioden 1985–90 opp til 55/år i løpet av de siste fem årene.

##### *Kondisjonering, giver og stamcellekilde*

641 pasienter (87%) fikk myeloablativ kondisjonering, 595 med liten BuCy, 21 med cyklofosamid og antitymocyttglobulin. Doseredusert kondisjonering ble innført i 2000. 94 pasienter (13%) fikk doseredusert kondisjonering (tab 2).

Hos 404 (55%) pasienter ble det brukt familiegiver og hos 330 (45%) ubeslektet giver. Bruk av ubeslektet giver har økt kraftig, og transplantasjon med ubeslektet giver utgjør nå ca. 70% av transplantasjonene (fig 2).

396 (54%) pasienter ble transplantert med beinmarg, 330 (45%) med blodstamceller og 7 (1,0%) med navlestrengblod.

##### *Komplikasjoner*

*Transplantat-mot-vert-sykdom.* 339 (46%) pasienter utviklet en akutt form, og 250 av

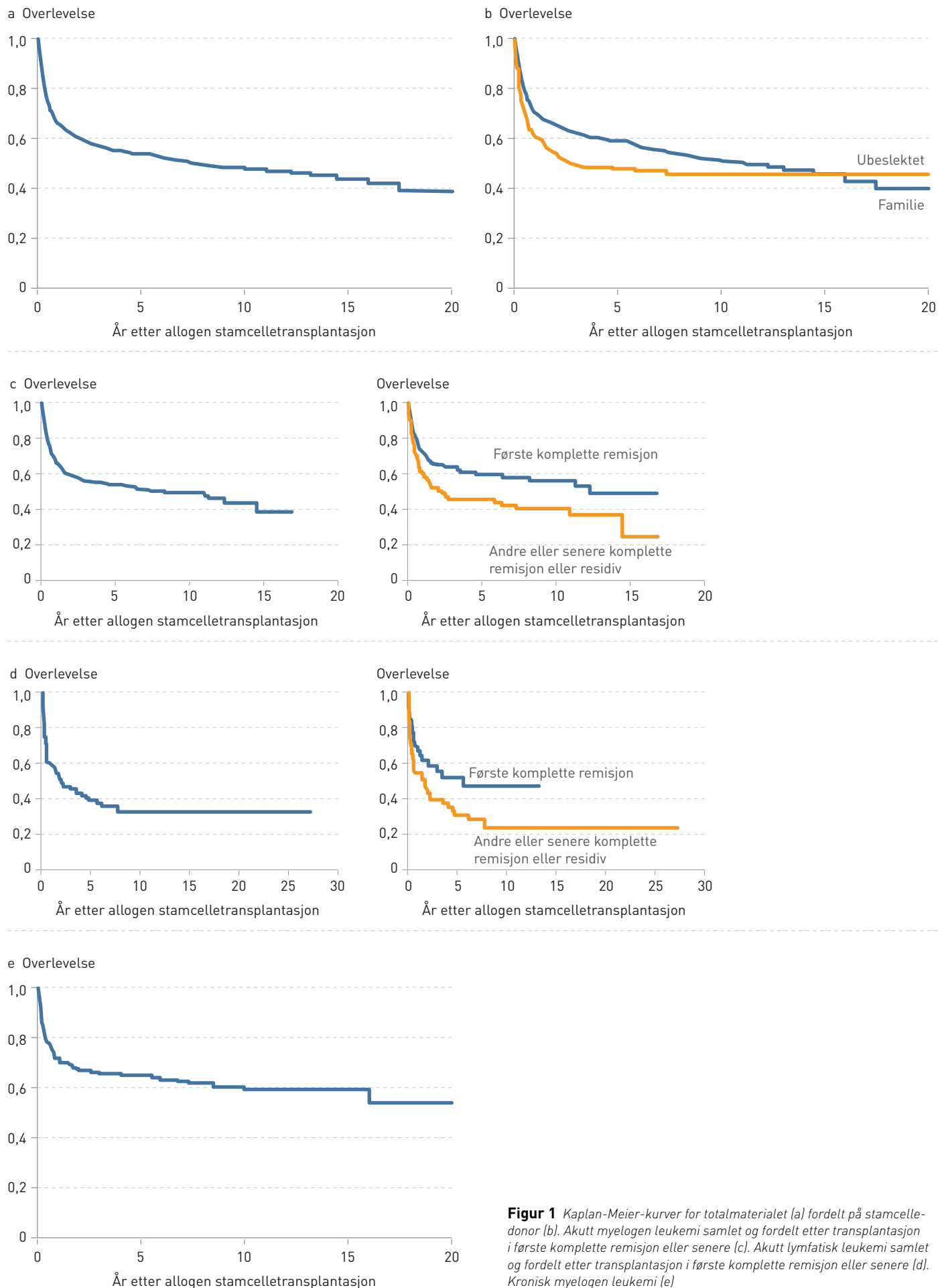
disse trengte behandling ( $\geq$  grad II). Blant de 602 pasientene som levde  $\geq$  100 dager etter transplantasjon, utviklet 277 (46,5%) kronisk transplantat-mot-vert-sykdom, 172 hadde begrenset form og 105 utbredt kronisk form.

149 (43,4%) av pasientene som ble transplantert med familiegiver og 131 (50,6%) av pasientene som ble transplantert med ubeslektet giver, utviklet kronisk form ( $p = 0,048$ ). Kronisk transplantat-mot-vert-sykdom ble utviklet hos 118 av 327 pasienter (36,1%) transplantert med beinmarg og 159 av 268 pasienter (59%) pasienter transplantert med blodstamceller ( $p < 0,001$ ). Tre av sju pasienter som ble transplantert med stamceller fra navlestrengblod utviklet kronisk transplantat-mot-vert-sykdom.

*Invasiv soppinfeksjoner.* 33 pasienter (4,5%) hadde i forløpet før transplantasjonen fått diagnostisert sikker eller sannsynlig invasiv soppinfeksjon. Etter transplantasjonen var tallet 83 pasienter (11,3%). 13 pasienter med tidligere kjent invasiv soppsykdom utviklet gjennombruddsinfeksjon under transplantasjonsforløpet tross sekundær soppprofylakse tilpasset etiologisk agens.

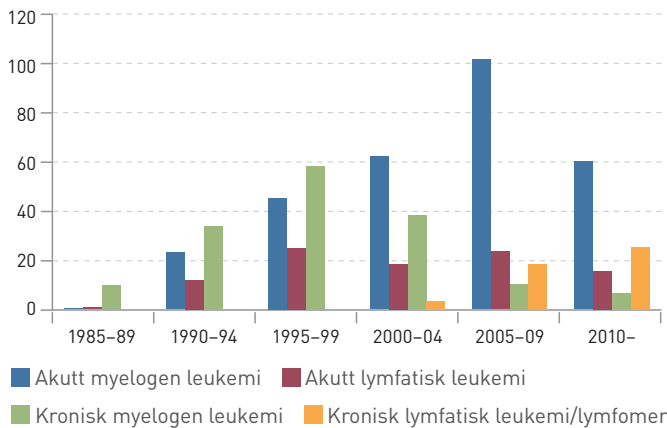
De hyppigste årsakene til invasiv soppinfeksjon var *Aspergillus*-arter eller *Candida*-arter, henholdsvis 31 (4,2%) og 41 (5,6%) tilfeller.

*Cytomegalovirus.* Det ble registrert 170 pasienter (24%) med cytomegalovirusinfeksjon og 25 pasienter (3,6%) med CMV-sykdom med viruspåvisning i bronkialskyllvæske eller i biopsier fra gastrointestinalkanalen eller lever. CMV-serologi før transplantasjon forelå hos 636 pasienter. Blant 454 CMV-IgG-positive pasienter fikk 158 (34,8%) cytomegalovirusinfeksjon og 24 (5,3%) CMV-sykdom, mens vi påviste primær cytomegalovirusinfeksjon hos 11

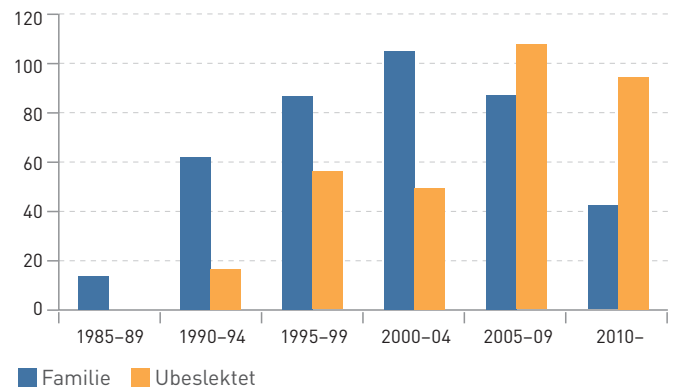


**Figur 1** Kaplan-Meier-kurver for totalmaterialet (a) fordelt på stamcelle-donor (b). Akutt myelogen leukemi samlet og fordelt etter transplantasjon i første komplette remisjon eller senere (c). Akutt lymfatisk leukemi samlet og fordelt etter transplantasjon i første komplette remisjon eller senere (d). Kronisk myelogen leukemi (e)

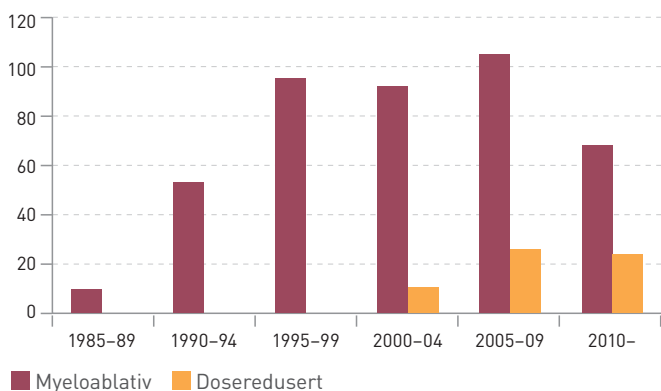
## Diagnoser



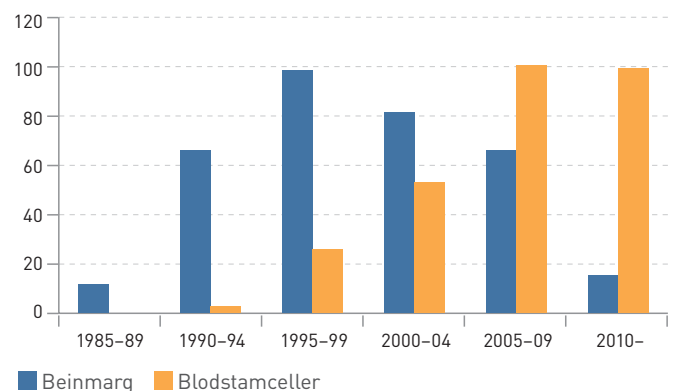
## Donor



## Kondisjonering



## Stamcellekilde



Figur 2 Trender i praksis av allogen stamcelletransplantasjon fordelt på 5-års intervaller

pasienter (5,5 %) blant 182 som var CMV-IgG-negative før transplantasjonen. Ved transplantasjon med familiegiver versus ubeslektet giver var insidensen av cytomegalovirusinfeksjon henholdsvis 17,6 % og 32,9 % ( $p < 0,001$ ) og CMV-sykdom henholdsvis 3,1 % og 4,2 % ( $p = 0,39$ ).

#### Overlevelse, residiv og dødsårsaker

Fem og ti års overlevelse var henholdsvis 54 % og 48 %. Ved transplantasjon med familiegiver var fem og ti års overlevelse henholdsvis 59 % og 50 % og for pasienter transplantert med ubeslektet giver 48 % og 46 %. Overlevelseskurver for akutt myelogen leukemi, akutt lymfoblastisk leukemi og kronisk myelogen leukemi er gjengitt i figur 2. 100 dagers mortalitet var 18 %, ved bruk av familiegiver 15 % og ved ubeslektet giver 21 %.

I løpet av oppfølgingsperioden døde 350 pasienter. De hyppigste årsakene til død var residiv av grunnsykdom, multiorgansvikt, infeksjoner og transplantat-mot-vert-sykdom (tab 2). Residiv av grunnsykdom var signi-

fikant hyppigere hos pasienter transplantert med familiegiver enn med ubeslektet giver, henholdsvis 18,1 % og 12,1 % ( $p = 0,017$ ).

#### Diskusjon

Ved oppstart av transplantasjonsprogrammet var pasientenes mediane alder 28 år. Som en følge av utvidelser i transplantasjonsprogrammet etter egne og andres erfaringer, både med hensyn til diagnosegrupper og kondisjonering, er median alder økt til over 50 år fra 2010. Allogen stamcelletransplantasjon er forbundet med risiko for behandlingsrelaterte komplikasjoner i form av toksisitet, transplantat-mot-vert-sykdom og infeksjoner. Enkelte sykdomsgrupper, for eksempel lymfomer og kronisk lymfatisk leukemi, har hatt høye komplikasjons- og mortalitetsrater ved myeloablative kondisjonering, og allogen stamcelletransplantasjon var derfor ikke en del av behandlingstilbudet for disse sykdommene før år 2000, da transplantasjon etter doseredusert kondisjonering ble introdusert. Allogen stamcelletransplan-

tasjon med doseredusert kondisjonering utgjør i dag ca. 25 % av alle transplantasjoner utført ved vår avdeling (fig 2). Resultatene fra disse transplantasjonene er publisert tidligere (14, 23).

Hos pasienter med kort forventet levetid på grunn av tilbakefall av grunnsykdom uten transplantasjon kan man i de fleste pasientgrupper forvente fem års sykdomsfri overlevelse opp mot 50–60 % (24). I Norge gjør vi færre transplantasjoner med doseredusert kondisjonering enn i mange andre land, inkludert de andre nordiske landene (25), men med økende tendens til doseredusert kondisjonering. I 2008 ble det lagt frem et forslag til revisjon av det nasjonale stamcelletransplantasjonsprogrammet, som anslo behovet for allogen stamcelletransplantasjon til 100–130 per år dersom antall transplantasjoner skal være av samme størrelsesorden som ellers i Vest-Europa. Helsedirektoratet avklarte med Helse- og omsorgsdepartementet i 2010 at anbefalingene skal følges (26). Det er sannsynlig at økt bruk av doseredusert



kondisjonering er nødvendig for å komme dit (27).

Det finnes i dag ingen randomiserte studier som kan gi bedre grunnlag for konsensus om hva som er den optimale bruken av ulike kondisjoneringsregimer. Transplantasjoner etter myeloablativ kondisjonering er forbundet med en høyere behandlingsrelatert mortalitet enn transplantasjoner etter doseredusert kondisjonering. Til gjengjeld har denne høyere residivrate, spesielt ved aggressive grunnsykdommer.

Den viktigste årsaken til at antall stamcelletransplantasjoner har kunnet øke, har vært økt bruk av ubeslektede givere. Det er i dag 22 millioner registrerte givere på verdensbasis, og det vil i praksis være mulig å finne en giver til pasienter av etnisk norsk opprinnelse i nesten alle tilfeller innenfor akseptable tidsrammer. Rundt 70–80% av alle transplantasjoner i dag gjennomføres hos oss med ubeslektet giver. Parallelt med økningen i bruk av ubeslektede givere har det også vært en endring mot økt bruk av blodstamceller. Blodstamceller inneholder langt flere T-celler enn beinmarg og er årsaken til økt insidens av kronisk transplantat-mot-vert-sykdom (7, 15). Derfor foretrekkes beinmarg ved transplantasjon for ikke-maligne sykdommer der det ikke er behov for transplantat-mot-leukemi/lymfom-effekt. Nyere studier indikerer at beinmarg og blodstamceller fra ubeslektede givere er ekvivalente i de fleste sammenhenger, men med en lavere insidens av kronisk transplantat-mot-vert-sykdom ved bruk av beinmarg. Man ser derfor nå igjen en økning i bruk av beinmarg som stamcellekilde også ved vår avdeling (15, 28).

Frem til 2000 utgjorde pasienter med kronisk myelogen leukemi (KML) den største pasientgruppen, der allogen stamcelletransplantasjon var førstelinjehandling for yngre pasienter med kronisk myelogen leukemi uten vesentlig komorbiditet og med en egnet stamcelledonor. Etter år 2000 behandles de fleste pasientene med kronisk myelogen leukemi effektivt med perorale tyrosinkinasehemmere. Dette har ført til at allogen stamcelletransplantasjon ved kronisk myelogen leukemi i dag er forbeholdt noen få pasienter der behandling med tyrosinkinasehemmere svikter, ikke tolereres eller når pasientene har avansert sykdom (29, 30) (fig 2).

Fremdeles er forekomst av invasive soppinfeksjoner hos transplanterte pasienter et problem og forbundet med høy mortalitet. Insidensen og spekteret av invasive soppinfeksjoner har endret seg med en høyere andel muggsoppinfeksjoner (31, 32). Muligens skyldes dette vellykket profylakse og behandling av infeksjoner forårsaket av *Candida*- og vanligere *Aspergillus*-arter, men kan også være seleksjon av resistente muggsopparter. Funn av andre arter, som under-

artene *Zygomycetes* og *Fusarium* er sjeldne i vår populasjon.

### Konklusjon

Vi sammenfatter erfaringen med allogen stamcelletransplantasjon hos voksne i Norge i perioden 1985–2012. 734 pasienter gjennomgikk slik behandling ved Avdeling for blodsykdommer, Oslo universitetssykehus i dette tidsrommet. I disse årene har det vært betydelige endringer i indikasjoner for stamcelletransplantasjon, utvelgelse av pasienter, kondisjoneringsregimer, bruk av stamcellekilder og forekomst og behandling av komplikasjoner. Allogen stamcelletransplantasjon er et potensielt kurativt behandlingsalternativ for pasienter med forventet kort overlevelse med andre behandlingsmodaliteter. Komplikasjoner som en følge av kjemoterapi og immunsvikt er fortsatt en utfordring. Det estimerte behovet på 100–130 allogene stamcelletransplantasjoner per år er så langt ikke nådd. Dette vil forutsette en betydelig økning i ressurser til både transplantasjonssentrene og til oppfølgende sykehus. Økningen de siste 5–6 årene har skjedd uten tilførsel av ressurser.

---

#### Magnus Andreas Rognlien Husøy (f. 1989)

er medisinstudent på 5. året.  
Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

#### Lorentz Brinch (f. 1943)

er spesialist i indremedisin, i fordøyelsessykdommer og i blodsykdommer, dr.med. og pensjonert seksjonsoverlege.  
Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

#### Geir E. Tjønnfjord (f. 1953)

er spesialist i indremedisin og i blodsykdommer og er avdelingsleder og professor i hematologi.  
Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

#### Tobias Gedde-Dahl d.y. (f. 1959)

er spesialist i indremedisin og i blodsykdommer, dr.med., overlege og seksjonsleder for Seksjon for stamcelletransplantasjon.  
Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

#### Dag Heldal (f. 1949)

er spesialist i allmennmedisin, i indremedisin og i blodsykdommer, dr.med. og overlege.  
Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

#### Pål André Holme (f. 1967)

er spesialist i indremedisin og i blodsykdommer og er overlege.  
Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

#### Ingunn Dybedal (f. 1950)

er spesialist i indremedisin og i blodsykdommer, ph.d., overlege og fagsvarlig for myelodysplastisk syndrom ved Oslo universitetssykehus.  
Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

#### Arne Kolstad (f. 1958)

er spesialist i onkologi og overlege.  
Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

#### Çiğdem Akalin Akkök (f. 1960)

er spesialist i immunologi og transfusjonsmedisin, ph.d., seksjonsoverlege og leder ved Nasjonalt kompetansesenter for blodtypeserologi.  
Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

#### Halvor Rollag (f. 1945)

er spesialist i medisinsk mikrobiologi, professor I og overlege.  
Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han har samarbeidet med Roche om diagnostiske tester.

#### Stein Bergan (f. 1954)

er cand.pharm., dr.philos., avdelingsleder og professor II.  
Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

#### Torstein Egeland (f. 1951)

er spesialist i immunologi og transfusjonsmedisin, med spesialkompetanse i transplantasjonsimmunologi og er seksjonsleder, seksjonsoverlege og professor II. Han er leder for Det norske benmargsgiverregisteret, tidligere president i World Marrow Donor Association, leder for Bone Marrow Donors Worldwide Advisory Committee og leder for Group of European Medium Size Donor Registries.  
Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

#### Dag Josefsen (f. 1962)

er spesialist i onkologi, dr.med. og overlege.  
Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

#### Gunnar Kvalheim (f. 1946)

er spesialist i onkologi, dr.med. og overlege.  
Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

#### Yngvar Fløisand (f. 1970)

er spesialist i blodsykdommer, ph.d. og overlege.  
Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

&gt;&gt;&gt;

## Litteratur

1. Copelan EA. Hematopoietic stem-cell transplantation. *N Engl J Med* 2006; 354: 1813–26.
2. Albrechtsen D, Pfeffer P. En gave for livet: Historien om organtransplantasjon i Norge. Oslo: Uni-pub, 2011.
3. Wu CJ, Ritz J. Induction of tumor immunity following allogeneic stem cell transplantation. *Adv Immunol* 2006; 90: 133–73.
4. Voutsadakis IA. NK cells in allogeneic bone marrow transplantation. *Cancer Immunol Immunother* 2003; 52: 525–34.
5. Flowers ME, Inamoto Y, Carpenter PA et al. Comparative analysis of risk factors for acute graft-versus-host disease and for chronic graft-versus-host disease according to National Institutes of Health consensus criteria. *Blood* 2011; 117: 3214–9.
6. Holm AM, Riise GC, Hansson L et al. Lung transplantation for bronchiolitis obliterans syndrome after allo-SCT. *Bone Marrow Transplant* 2013; 48: 703–7.
7. Heldal D, Tjønnfjord G, Brinch L et al. A randomized study of allogeneic transplantation with stem cells from blood or bone marrow. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25: 1129–36.
8. Oran B, Shpall E. Umbilical cord blood transplantation: a maturing technology. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012; 2012: 215–22.
9. Lyngstadaas A, Husebekk A, Funderud S et al. Klinisk bruk av hematopoetiske stamceller fra navlestrengsblod. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2004; 124: 2928–31.
10. Brinch L. Transplantasjon med allogene hematopoetiske stamceller hos voksne. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1999; 119: 4045–9.
11. Brinch L, Evensen SA, Albrechtsen D et al. Nye helbredelsesmuligheter ved leukemi hos voksne. Indikasjoner for og fremgangsmåte før allogen beinmargstransplantasjon. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1991; 111: 316–9.
12. Brinch L, Evensen SA, Albrechtsen D et al. Allogen beinmargstransplantasjon hos voksne. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1991; 111: 311–5.
13. Brinch L, Evensen SA, Hammerstrøm J et al. Nye behandlingsmuligheter for ervervede klonale blodsykdommer og myelodysplasi. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1992; 112: 2343–5.
14. Fløisand Y, Brinch L, Gedde-Dahl T et al. Ultra-short course sirolimus contributes to effective GVHD prophylaxis after reduced-intensity allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2012; 47: 1552–7.
15. Heldal D, Brinch L, Tjønnfjord G et al. Fewer relapses and increased chronic GVHD in patients transplanted with blood stem cells: a 5-year follow-up in a single centre study. *Bone Marrow Transplant* 2003; 32: 257–64.
16. FACT-JACIE International Standards for Cellular Therapy Product Collection, Processing, and Administration. 5. utg. Nebraska: The Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy, 2012.
17. Glucksberg H, Storb R, Fefer A et al. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. *Transplantation* 1974; 18: 295–304.
18. Martino R, Romero P, Subirá M et al. Comparison of the classic Glucksberg criteria and the IBMTR Severity Index for grading acute graft-versus-host disease following HLA-identical sibling stem cell transplantation. *International Bone Marrow Transplant Registry. Bone Marrow Transplant* 1999; 24: 283–7.
19. Shulman HM, Sullivan KM, Weiden PL et al. Chronic graft-versus-host syndrome in man. A long-term clinicopathologic study of 20 Seattle patients. *Am J Med* 1980; 69: 204–17.
20. Ljungman P, Griffiths P, Paya C. Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 1094–7.
21. Ascioglu S, Rex JH, de Pauw B et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 7–14.
22. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 1813–21.
23. Dalgaard J, Fløisand Y, Stenersen M et al. Allogen stamcelletransplantasjon med redusert forbehandling. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2007; 127: 721–4.
24. Gooley TA, Chien JW, Pergam SA et al. Reduced mortality after allogeneic hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med* 2010; 363: 2091–101.
25. Passweg JR, Baldomero H, Bregni M et al. Hematopoietic SCT in Europe: data and trends in 2011. *Bone Marrow Transplant* 2013; 48: 1161–7.
26. Helsedirektoratet. Transplantasjon av stamceller. <http://helsedirektoratet.no/helse-og-omsorgstjenester/kreft/stamcelletransplantasjon/Sider/default.aspx> [6.8.2014].
27. Brinch L, Egeland T, Glomstein A et al. Forslag til revisjon av det nasjonale allogene stamcelletransplantasjonsprogrammet. [www.helsedirektoratet.no/helse-og-omsorgstjenester/kreft/stamcelletransplantasjon/Documents/forslag-til-revisjon-av-det-nasjonale-allogene-stamcelletransplantasjonsprogrammet.pdf](http://www.helsedirektoratet.no/helse-og-omsorgstjenester/kreft/stamcelletransplantasjon/Documents/forslag-til-revisjon-av-det-nasjonale-allogene-stamcelletransplantasjonsprogrammet.pdf) [6.8.2014].
28. Anasetti C, Logan BR, Lee SJ et al. Peripheral-blood stem cells versus bone marrow from unrelated donors. *N Engl J Med* 2012; 367: 1487–96.
29. Kantarjian H, Sawyers C, Hochhaus A et al. Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 2002; 346: 645–52.
30. Marin D, Rotolo A, Milojkovic D et al. The next questions in chronic myeloid leukaemia and their answers. *Curr Opin Hematol* 2013; 20: 163–8.
31. Kontoyiannis DP, Marr KA, Park BJ et al. Prospective surveillance for invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients, 2001–2006: overview of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) Database. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 1091–100.
32. Xhaard A, Lanternier F, Porcher R et al. Mucormycosis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a French Multicentre Cohort Study (2003–2008). *Clin Microbiol Infect* 2012; 18: E396–400.

Mottatt 4. 11. 2013, første revisjon innsendt 20.02. 2014, godkjent 22.5. 2014. Redaktør: Sigurd Høye.