

# GvHD profylax vuxna, HEM 13537

## Innehåll

|                                                                            |   |
|----------------------------------------------------------------------------|---|
| Syfte och omfattning.....                                                  | 2 |
| Bakgrund.....                                                              | 2 |
| Termer och förkortningar.....                                              | 2 |
| GvHD profylax.....                                                         | 3 |
| Tabell för val av immunsuppressiv behandling.....                          | 3 |
| Ciklosporin (Sandimmun®) .....                                             | 4 |
| Initial dosering.....                                                      | 4 |
| Koncentrationsbestämning.....                                              | 4 |
| Målkoncentration.....                                                      | 4 |
| Dosjustering vid kreatinin-stegring .....                                  | 4 |
| Vid hypertoni pga. ciklosporinbehandling .....                             | 4 |
| Biverkningar .....                                                         | 4 |
| Interaktioner .....                                                        | 4 |
| Utskrivning .....                                                          | 5 |
| Metotrexat (Methotrexate®) .....                                           | 5 |
| Antilymfocytglobulin (Thymoglobulin®).....                                 | 5 |
| Dosering .....                                                             | 5 |
| MMF (CellCept®) .....                                                      | 5 |
| Sirolimus (Rapamune®) .....                                                | 6 |
| Cyklofosfamid efter grafting ”post-Cy” .....                               | 6 |
| Läkemedel .....                                                            | 6 |
| Utsättning av immunsuppressiv behandling efter allogen HSCT.....           | 7 |
| Faktorer av betydelse för risk att utveckla GvHD .....                     | 7 |
| A. Patienter med stor risk för snabbt recidiv eller sjukdomsprogress ..... | 7 |
| B. Patienter med medelhög risk för recidiv .....                           | 7 |
| C. Patienter med liten risk för snabbt recidiv eller progress, ex .....    | 7 |
| Vid KML kronisk fas 1.....                                                 | 7 |

|                                   |   |
|-----------------------------------|---|
| Vid aplastisk anemi.....          | 7 |
| Vid thalassemi:.....              | 7 |
| Avsteg från beskriven rutin ..... | 8 |
| Referenser .....                  | 8 |
| Dokumenthistorik .....            | 8 |

## Syfte och omfattning

Detta PM riktar sig till läkare vid HEM och gäller vuxna patienter.

## Bakgrund

Vid allogen blodstamcellstransplantation (HSCT) föreligger risk för akut GvHD som kan engagera flertalet av kroppens organ. GvHD innebär en immunologisk reaktion där donatorceller reagerar mot patientens vävnader och ger upphov till inflammation. En GvHD-reaktion kan starta vid olika tidpunkter t ex tidigt efter stamcellstillförseln, under pågående, nedtrappande eller avslutad förebyggande immunsuppressiv behandling, men även efter terapeutisk tillförsel av donatorlymfocyter (DLI). GvHD-reaktioner graderas efter svårighetsgrad. Framför allt akut GvHD grad III-IV och uttalad kronisk GvHD medför kraftigt ökad risk för död till följd av genomförd transplantation (TRM).

## Termer och förkortningar

|       |                                           |
|-------|-------------------------------------------|
| aGvH  | Akut graft versus hostreaktion            |
| ATG   | Antithymocytglobulin                      |
| CVK   | Central venkateter                        |
| CyA   | Ciklosporin A (Sandimmun®)                |
| Dag 0 | Dag för infusion av blodstamceller (HSCT) |
| DLI   | Infusion av donatorslymfocyter            |
| GvHD  | Graft versus host disease                 |
| GvL   | Graft versus Leukemia                     |
| HEM   | Sektionen för Hematologi                  |
| HSCT  | Blodstamcellstransplantation              |
| MAC   | Myeloablativ konditionering               |
| MMF   | Mykofenolatmofetil (CellCept®)            |
| MTX   | Metotrexat                                |
| RD    | Syskondonator                             |
| RIC   | Konditionering med reducerad intensitet   |

|     |                                                    |
|-----|----------------------------------------------------|
| TAM | Transplantationsassocierad mikroangiopati          |
| TRM | Transplantationsrelaterad mortalitet               |
| UC  | Umbilical cord, navelsträng som blodstamcellskälla |
| URD | Obesläktad registerdonator                         |

## GvHD profylax

I första hand följs studieprotokoll samt vårdprogram, men är detta inte aktuellt så följs anvisningar enligt nedan.

GvHD profylax vid **icke-maligna sjukdomar**: enligt vårdprogram.

## Tabell för val av immunsuppressiv behandling

|                                                                                    |                                          | <b>Maligna sjukdomar-MAC<math>\beta</math></b>   | <b>Maligna sjukdomar-RIC <math>\mathfrak{P}</math></b>                      |
|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| <b>Stamcellskälla:<br/>Benmärg (BM) och<br/>Perifera<br/>blodstamceller (PBSC)</b> | HLA-identisk<br>besläktad givare         | <u>CyA iv + MTX iv +<br/>rATG 2 mg/kg dag -2</u> | <u>CyA po +MTX iv<br/>+rATG 2mg/kg dag -2</u>                               |
|                                                                                    | Obesläktad givare<br>(matchad) $\alpha$  | <u>CyA iv + MTX iv +<br/>rATG 6 mg/kg</u>        | <u>CyA po + MTX iv +<br/>rATG 4 mg/kg</u>                                   |
|                                                                                    | Obesläktad givare<br>(mismatch) $\alpha$ | <u>CyA iv + MTX iv +<br/>rATG 6 mg/kg</u>        | <u>CyA po + MTX iv +<br/>rATG 6 mg/kg</u>                                   |
| <b>Haplotransplantation</b>                                                        | Besläktad givare                         |                                                  | <u>CyA iv + MMF po +<br/>Cyklofosamid 50 mg/kg<br/>iv dag +3 och dag +5</u> |
| <b>Stamcellskälla:<br/>Navelsträng (CB)</b>                                        | HLA-identisk<br>besläktad givare         | <u>CyA iv + MMF po</u>                           | <u>CyA po + MMF po</u>                                                      |
|                                                                                    | Obesläktad givare                        | <u>CyA iv + MMF po + rATG 6<br/>mg/kg</u>        | <u>CyA po + MMF po</u>                                                      |

$\alpha$  "matchad" givare definieras här som HLA match 8/8 match locus A, B, C samt DRB1

Om inte minst denna matchgrad uppfylls räknas donator som HLA mismatch.

**B** MAC myeloablativ konditionering

**$\mathfrak{P}$**  RIC reducerad intensitets konditionering

## Ciklosporin (Sandimmun®)

### Initial dosering

#### **Ciklosporin (Sandimmun®) 50 mg/ml intravenös beredning:**

Starta ciklosporinbehandlingen iv beredning: dag -1 på kvällen kl. 20.00 med laddningsdos 3 mg/kg, därefter 2 mg/kg kroppsvikt x 2.

#### **Ciklosporin (Sandimmun Neoral®) kapslar, peroral beredning**

Starta ciklosporinbehandlingen peroral beredning: dag -1 på kvällen kl. 20.00 med laddningsdos 6 mg/kg, därefter 3 mg/kg kroppsvikt x 2.

Vid samtidig behandling med posakonazol eller vorikonazol rekommenderas vid terapistart kontroll av CyA koncentration 3 gånger/vecka. Efter ca 1 v är det vanligt att ciklosporindos behöver sänkas 25–50%.

### Koncentrationsbestämning

Koncentrationsbestämningen görs med start innan dos nummer 4 (oavsett veckodag).

B-koncentration av ciklosporin mäts därefter måndag + torsdag under vårdtiden, tätare koncentrationsbestämningar kan behövas. Observera att det är viktigt att provet tas strax före ny dos, som ett dalvärde ca 12 timmar efter senaste dos. Kontroll av koncentrationen efter dosändring bör i allmänhet ske tidigast 36 timmar efter dosändringen (minst 3 doser bör ha givits innan kontroll).

Provet får aldrig tas via samma lumen som använts för infusion av ciklosporin. Vid nertrappning av ciklosporin finns sällan anledning att ta koncentrationsbestämningar.

### Målkoncentration

Mål-koncentration för **syskongivare** och **obesläktad givare (URD)** är 150–200 µg/L, tills nedtrappningen påbörjas. När patienten kan ta läkemedel per os går man över till per oral ciklosporin-behandling, då ges en dos som är 1,5 x aktuella iv-dosen. Ciklosporin ordineras alltid i mg vid iv beredning, och antal tabletter vid peroral dosering.

Om koncentrationsbestämning visar för hög koncentration, men ingen toxicitet, bör dosen sänkas med ca 20%. Vid mycket hög koncentration alternativt hög koncentration och samtidig tillkomst kreatininstegring kan man överväga att hoppa över en dos varefter t.ex. 75% av tidigare dosering återinsätts.

### Dosjustering vid kreatinin-stegring

Överväg och behandla andra tänkbara orsaker (ex intorkning/vätskebrist, annan läkemedelspåverkan). Tag ställning till dosjustering.

### Vid hypertoni pga. ciklosporinbehandling

Ge i första hand calciumblockare.

### Biverkningar

Infusionsberedningen för i.v. ciklosporin innehåller polyoxyetylerad ricinolja vilket i mycket sällsynta fall kan ge anafylaktisk reaktion. Detta bör beaktas då de första doserna ges.”

### Interaktioner

Observera speciellt läkemedel som förebygger och behandlar svampinfektioner. Vid samtidig behandling med ciklosporin och posakonazol eller vorikonazol rekommenderas vid terapistart kontroll av CyA koncentration 3 gånger/vecka. Efter ca 1 v är det vanligt att ciklosporindos behöver sänkas 25–50%.

Grapefrukt innehåller en substans som interagerar med levermetabolismen av ciklosporin och grapefrukt eller grapefrukt-juice ska inte förtäras under behandling med ciklosporin.

### Utskrivning

Tag i god tid innan utskrivning ställning till om posakonazol eller vorikonazol profylax skall utsättas när neutropeniperiod är över. Optimalt är att profylax avslutas och CyA dos justeras innan utskrivning.

Utfärda recept på kapsel Sandimmun Ne oral® 25 mg, 50 mg och eventuellt 100 mg.

### Metotrexat (Methotrexate®)

Ges iv. 8 mg/m<sup>2</sup> som bolusdos dag +2, +4, +8. Om stamcellsinfusion sker under två dagar, räknas den första som dag 0.

Leukovorinbehandling: Startas 24 timmar efter varje dos.

Dosering kalciumfolinat p.o: 30 mg 24 timmar efter varje dos.

### Antilymfocytglobulin (Thymoglobulin®)

#### Dosering

Vid URD-transplantation ges 6 mg/kg vid MAC oavsett matchgrad, 4 mg/kg ges vid RIC om god HLA match (8/8 match locus A, B, C samt DRB1). Vid högre grad av mismatch ges vid RIC 6 mg/kg.

Vid RD -transplantation ges 2 mg/kg dag – 2 vid både MAC och RIC konditionering.

rATG är antikropp mot lymfocyter framställd i kanin. Om allvarlig reaktion individuell handläggning med hänsyn till diagnos, konditionering, hjärtfunktion, lymfocytvärde mm. Alternativ kan vara att avstå från ATG och inte ersätta med annan immunsuppression Alternativ kan vara att ge post CY- **cyklofosamid 50 mg/kg dag+3 och dag +5** alt alemtuzumab 30 mg s.c dag -5.

Biverkningar; se [ATG-behandling vuxna SOP, HEM 13015](#).

<http://cent-db-01/centuri-dat-anonym/ViewItem.aspx?regno=XD390>

### MMF (CellCept®)

Ges i fast dosering 30mg/kg/dag uppdelat på 2 doser från dag +1. Cellcept finns i 250 mg kapslar och 500 mg tabletter). **Dosen anpassas till närmast tillgänglig tablettstorlek.**

Samma dos ges vid intravenös tillförsel. Koncentrationsbestämning av MMF görs inte. Dosen behöver endast reduceras vid uttalad njurinsufficiens eller uttalad leversvikt. MMF ges t.o.m. dag 28 om syskondonator och 3 mån vid URD transplantation eller mismatch donator, och utsätts därefter utan uttrappning om GvHD-tecken saknas.

## Takrolimus (Prograf®)

Om takrolimus helt ska ersätta Sandimmun® påbörjas behandlingen dag -1. Dosen är 0,15 mg/kg/dag oralt, fördelat på två doser. Den fortsatta doseringen styrs sedan av takrolimuskoncentrationen. Initial målkoncentration är kring 10 ng/ml (ej lägre än 7 ng/ml, ej högre än 15 ng/ml). Koncentrationen kan emellertid behöva sänkas p.g.a. biverkningar, i första hand njurtoxicitet.

Vid intravenös tillförsel ges kontinuerlig infusion i dosen 0,05 - 0,1 mg/kg per dygn.

## Sirolimus (Rapamune®)

Sirolimus ges i laddningsdos 12 mg dag -3 och därefter med daglig dos 4 mg med dosjustering efter koncentration. **Målvärde för koncentration är 5–12 ng/ml.**

## Cyklofosfamid efter grafting "post-Cy"

Används som komplement till calcineurinhämmare (cyklosporin eller takrolimus) och MMF vid transplantation med icke T-cellsdepleterade blodstamceller. Detta ingår i konceptet vid haploidentisk givare. Dosering 50 mg/kg dag +3 och +5. Mesna-skydd enligt rutin.

## Läkemedel

**Ciklosporin, CyA, (Sandimmun Neoral®)** är standardpreparat som GvH-profylax. CyA verkar genom att hämma aktivering av T-celler. Potentiella biverkningar är många. Relativt vanliga är njurpåverkan, hypertoni, hyperkalemi, hypomagnesemi, tremor samt illamående i samband med tablettintag. Ett flertal mindre vanliga biverkningar förekommer, varav transplantations-associerad mikroangiopatisk hemolys (TAM) är den allvarligaste. Se i övrigt FASS. Ciklosporin, liksom övriga immunsuppressiva läkemedel medför ökad risk för opportunistiska infektioner samt risk för tumörutveckling/progress.

**Metotrexat, MTX (Methotrexate® 25 mg/ml injektionsvätska)** är standardpreparat vid MAC och RIC. Exakt verkningsmekanism är inte helt klarlagd men MTX hämmar produktion av puriner och därmed DNA-syntes och lymfocyter är speciellt känsliga.

**Antilymfocytglobulin (Thymoglobuline®) respektive anti-CD52 antikroppar (Campath®)** motverkar GVHD men också rejektion. ATG ingår i konditioneringar med obesläktade givare (URD) samt med släktingdonatorer, samt vid transplantation med stamceller från släktingdonatorer med 1 locus mismatch.

**Mykofenolatmofetil MMF (Cellcept®)** Verkar antiproliferativt på B- och T-celler. Biverkningar är bland annat hypertoni, ödem, mag- eller tarmstörningar inklusive diarré.

**Takrolimus (Prograf®)** är ett alternativ till ciklosporin (om ciklosporin är olämpligt pga. biverkningar) – observera dock att bägge preparaten är s.k. calcineurinhämmare och att biverkningsprofilen och verkningsmekanism delvis är likartade, takrolimus kan dock även ge hyperglykemi.

**Sirolimus (Rapamune®)** är också ett alternativ. Kemiskt är sirolimus besläktat med takrolimus men verkningsmekanismen är annorlunda och verkar framför allt antiproliferativt på T- och B-celler.

## Utsättning av immunsuppressiv behandling efter allogen HSCT

Omfattning och varaktighet av immunsuppression måste avgöras genom en sammanvägning av risk för GvHD och risk för recidiv/progress av malign sjukdom hos patienten. Nedanstående anvisning är endast utformad för ciklosporin, men i dessa sammanhang antas kortison och andra immunsuppressiva läkemedel ha liknande effekter som ciklosporin beträffande hämning av GvL-effekt och hanteras på liknande sätt.

### Faktorer av betydelse för risk att utveckla GvHD

Faktorer av betydelse för risk att utveckla GvHD eller risk för utebliven GvL-effekt anges nedan.

Betydelsen av de enskilda faktorerna är varierande, beroende på patientens situation. De doseringsförslag som anges nedan måste därför ses som en riktlinje och avvikelser är ofta motiverade.

- Diagnos
- Sjukdomsstadium
- Riskgrupp
- Donator (syskon eller obesläktad givare?)
- HLA-match (antal allel mismatch?)
- T-cells-chimerism (andel donatorceller?)
- Konditionering (reducerad eller inte?)

#### A. Patienter med stor risk för snabbt recidiv eller sjukdomsprogress

Vid full HLA-match, och i frånvaro av GvHD, minskas dosen av ciklosporin successivt med 20 % av utgångsdos varje till varannan vecka från ca dag 60, och sätts därmed helt ut dag 90. I praktiken är dos sänkningen oftast 25–50 mg.

#### B. Patienter med medelhög risk för recidiv

I frånvaro av GvHD minskas dosen av ciklosporin successivt med 20 % av utgångsdos varannan vecka från ca dag 90, och sätts därmed helt ut dag 120.

#### C. Patienter med liten risk för snabbt recidiv eller progress, ex

- KML i kronisk fas 1
- Aplastisk anemi
- Talassemier

#### Vid KML kronisk fas 1

Ciklosporin behandling ges i full dos de första 6 månaderna om inga tecken föreligger på recidiv eller njurpåverkan. Därefter minskas dosen successivt och behandlingen avslutas 9 månader efter transplantation. Vid mismatch eller URD kan man överväga ytterligare 3 månaders behandling. Denna policy tillämpas om det föreligger full donor chimerism eller successivt ökande andel donor-T-celler.

#### Vid aplastisk anemi

Ciklosporin administreras i fulldos 12 månader, därefter långsam uttrappning med 5–10 % av dosen/månad med planerad utsättning vid 24 månader om stabila blodvärden.

#### Vid talassemi:

Ciklosporin administreras i fulldos 9 månader, därefter långsam uttrappning.

## Avsteg från beskriven rutin

Vid avsteg från beskriven rutin bör orsaken dokumenteras i patientjournal i Cosmic.

## Referenser

Alla dokument med ID-nummer finns tillgängliga via Region Uppsalas dokumentplattform DocPlus <http://publikdocplus.regionuppsala.se/> där inget annat anges. Alla dokument med ändelse HEM är skapade av sektionen för Hematologi. Länkar hämtade 2021-12-16.

### ATG-behandling vuxna SOP, HEM 13015

High-dose cyclophosphamide as single-agent, short-course prophylaxis of graft-versus-host disease. Blood 2010, 115(16):3224–3230. Luznik L, Bolanos-Meade J, Zahurak M,.

Single-agent GVHD prophylaxis with posttransplantation cyclophosphamide after myeloablative, HLA-matched BMT for AML, ALL, and MDS. Kanakry CG, Tsai HL, Bolaños-Meade J, Smith BD, L et al Blood. 2014 Dec 11;124(25):3817-27.

Prophylaxis and treatment of GVHD: EBMT-ELN working group recommendations for a standardized practice. Ruutu T, Gratwohl A et al. Bone Marrow Transplant. 2014 Feb;49(2):168-73.

The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies [Internet]. 7th edition. Carreras E, Dufour C, Mohty M, et al., editors. Cham (CH): Springer; 2019.

Antilymphocyte Globulin for Prevention of Chronic Graft-versus-Host Disease. Nicolaus Kröger, M.D., Carlos Solano, M.D., Christine Wolschke, M.D., Giuseppe Bandini, M.D., Francesca Patriarca, M.D., Massimo Pini, M.D., Arnon Nagler, M.D., Carmine Selleri, M.D., Antonio Risitano, M.D., Ph.D., Giuseppe Messina, M.D., Wolfgang Bethge, M.D., Jaime Pérez de Oteiza, M.D., et al. N Engl J Med 2016; 374:43-53.

## Dokumenthistorik

| Version | Orsak / ändring                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Datum      |
|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 1 XD516 | Författare: Ulla Olsson-Strömberg (öl). Nytt dokument.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 2015-04-17 |
| 1 13537 | Överförd från Centuri till DocPlus. Fd. ID-nummer: XD516                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 2017-01-02 |
| 2       | Ändrat målkoncentration ciklosporin och takrolimus, dos och tid för kalciumfolinat, dosering rATG, MMF. Borttag dosjustering vid iv takrolimus. Tillägg Haplotransplantation i tabell. Granskare: se elektronisk versionshistorik.                                                                                                                                                                                                                       | 2017-07-13 |
| 3       | Tillägg kalciumfolinatdos för barn (Metotrexate).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 2019-12-21 |
| 4       | Gäller enbart vuxna, tagit bort barndoser. Tillägg rATG vid RD BM/PB, ciklosporin och beh med posakonazol/vorikonazol, dossänka ca 20% vid hög konc. Omskrivning ang. anafylaxi. Tillägg ATG-alternativ, takrolimus-dosering, "post-CY", biverkning hypomagnesemi av ciklosporin. Referenser. Reviderad av: Ulla Olsson-Strömberg, Kristina Carlson, Heléne Hallböök, Elisabeth Ejerblad, Karin Larsson, Mattias Mattsson, Tobias Tolf, Merete Adegunle. | 2022-03-14 |