

Extracorporeal fotoferesbehandling ECP vid GvHD, HEM och BOTbarn 13532

Innehåll

Syfte och omfattning.....	2
Bakgrund.....	2
Termer och förkortningar	2
Mekanism	2
Utförande	3
Biverkningar	3
Kontraindikationer	3
Försiktighet/extra observans	3
ECP vid kronisk GvHD	3
Indikation.....	4
Behandlingsupplägg	4
Utvärdering av behandling	4
ECP vid akut GvHD.....	4
Indikation.....	4
Behandlingsupplägg	5
Utvärdering av behandling	5
Praktiska förberedelser	5
Avsteg från beskriven rutin	6
Hänvisningar	6
Relaterade dokument.....	6
Referenser	6
Dokumenthistorik	7

Syfte och omfattning

Detta PM, som utgår från Nordiska guidelines, riktar sig till läkare och beskriver indikation för samt utförande av ECP för patienter med GvHD (oavsett ålder) vid Akademiska sjukhuset, Uppsala.

Bakgrund

Extracorporeal photopheresis (ECP) har använts sedan slutet av 1980-talet och är nu en etablerad behandling på många medicinska center i världen. Indikationer för ECP är främst kutana T-cellslymfom, graft versus host disease (GvHD), rejektion vid organtransplantation samt behandling av autoimmuna sjukdomar. ECP bedöms vara relativt riskfri och har på senare år använts i ökande omfattning vid behandling av GvHD. Det finns flera publicerade guidelines för ECP vid GvHD, nyligen har Nordic ECP Quality Group sammanställt "[Nordic Guidelines for Treatment with Extracorporeal Photopheresis in Acute and Chronic Graft-versus-Host Disease](#)" som finns på interna Sharepoint BOT: 1.Hematologi > Läkare > ECP.

Termer och förkortningar

BOTbarn	Sektionen för blod- och tumörsjukdomar hos barn
ECP	Extracorporeal photopheresis
GvHD	Graft versus host disease
HEM	Sektionen för hematologi
cGvHD	Kronisk graft versus host disease
aGvHD	Akut graft versus host disease
CDK	Central dialyskateter
UVA	Ultraviolet ljust
EVF	Erytrocytvolymfraction
TPK	Trombocytpartikelkoncentration
NIH	National Institute of Health

Mekanism

Trots att ECP har använts i över 25 års tid är den exakta verkningsmekanismen inte helt säkerställd. Man har tidigare känt till att ECP orsakar apoptos av lymfoida celler, speciellt T-celler och NK-celler. Studier på senare tid tyder dock även på en mer immunmodulerande effekt där ökning av specifika T-cellspopulationer (fr.a. regulatoriska T-celler) samt ökad frisättning av anti-inflammatoriska cytokiner från dendritiska celler är av betydelse.

Utförande

ECP utförs på Blodcentralens patientverksamhet (tel nr 018-611 39 28) enligt [Fotoferesbehandling AL22100](#). Vid Akademiska sjukhuset används apparatur vid namn CELLEX (Therakos). Om patienten är svårstucken kan personal på patientverksamheten inspektera patientens perifera blodkärl i båda armarna och avgöra om dessa är tillräckligt bra som venös access. Perifer access skall eftersträvas och är ofta möjlig då man numera använder ultraljuds-utrustning för att identifiera perifera blodkärl. Om så ej är fallet krävs tunnelerad central dialyskateter (CDK) som läggs in på röntgenavdelningen, se [CDK temporär inläggning PM läk, patient och donator, HEM 13453](#) för vuxna. De flesta patienter <18 år behöver CDK, se [CVK, CDK eller Subkutan venport – inläggning - regionalt tillägg Barn](#).

I aferesapparaten separeras de vita blodkropparna från blodet och samlas upp i en påse medan resten av blodet förs tillbaka till patienten. Till påsen med vita blodkroppar tillförs metoxsalen (Uvadex®) som sedan bestrålas med ultraviolett ljus (UVA) så att läkemedlet aktiveras. Slutligen återförs de behandlade vita blodkropparna till patienten, totala behandlingstiden är cirka 1.5 - 3 timmar.

Biverkningar

ECP tolereras ofta väl. Största risken är infektioner som utgår från den centrala venkatetern, om patienten har behov av en sådan. Övriga biverkningar som finns rapporterade är hypotension under behandlingen, mild anemi, övergående huvudvärk, feber samt rodnad och klåda i huden.

ECP orsakar inte generell immunsuppression och leder därmed inte i sig till ökad risk för infektioner. Man har inte heller noterat någon ökad risk för recidiv av grundsjukdomen efter behandling med ECP.

Kontraindikationer

- Överkänslighet mot metoxsalen eller citrat
- Avsaknad av lins i ögat
- Instabil cirkulatorisk/respiratorisk sjukdom
- Graviditet. Både män och kvinnor ska vidta lämplig preventiv åtgärd för att förhindra graviditet 7 dagar efter att läkemedlet injicerats.
- Känd fotosensitivitet

Försiktighet/extra observans

- Lågt EVF (om EVF <0.28 ges blodtransfusion innan behandling)
- Lågt TPK (om TPK <20 x 10⁹/l ges trombocytttransfusion innan behandling)
- Aktiv infektion
- Aktiv blödning/risk för blödning

ECP vid kronisk GvHD

Det finns flera alternativa 2:a linjens behandlingar vid kronisk GvHD (cGvHD) men då ECP har låg toxicitet jämfört med andra mer immun-suppressiva behandlingar kan ECP rekommenderas som 2:a linjens behandling för flertalet patienter, se även [Kronisk GvHD, gradering och behandling vuxen patient, HEM 13534](#) respektive [GvH akut och kronisk, BOTbarn 18482](#) Effekten är bäst vid hud-GvHD, därefter vid gastrointestinalt>lever>ögon/mun>lung engagemang. ECP kan användas även som senare linjers behandling, dock tyder de flesta studier på ett sämre behandlingsresultat när manifesta organskador från cGvHD uppkommit. ECP kan kombineras med annan behandling för kronisk GvHD.

Indikation

- VUXNA: [Kronisk GvHD, gradering och behandling vuxen patient, HEM 13534](#)
- BARN: [GvH akut och kronisk, BOTbarn 18482](#)
- Mild cGvHD kan i enstaka fall bli aktuell för ECP om lokalbehandling ej är möjlig (t.ex. vid lever-GvHD, fascit).

Behandlingsupplägg

- ECP ges initialt 2 efterföljande dagar varannan vecka (alternativt 1 dag varje vecka, upplägg beslutas i samråd med patientverksamheten). Steroider/annan immunhämmande behandling bibehålls vid behandlingsstart i oförändrad dos och nedtrappas successivt om fotoferesbehandlingen har effekt.
- Om gott behandlingssvar uppnås efter 3 månader (cirka 50 % förbättring av NIH-scores för cGvHD eller 50 % reduktion av steroider) kan intervallen mellan behandlingarna utökas. Hur detta sker bedöms individuellt men som tumregel ökas intervallen med 1 vecka var 3:e månad. Om ökad GvHD uppstår minskas åter intervallen mellan behandlingarna.
- Om inget svar ses efter 3 månader eller progress av cGvHD sker tidigare avslutas som regel behandlingen. Vid cGvHD med sklerodermi eller lungengagemang som huvudsakligt symptom kan 6 månaders behandlingstid behövas innan utvärdering.
- Behandlingstid varierar men minst 9–12 månaders behandling brukar bli aktuellt, ofta längre om behandlingssvar föreligger men cGvHD kvarstår. Vissa typer av cGvHD som t.ex. hudmanifestationer av typ sklerodermi kräver lång behandlingstid. Om cGvHD läker ut helt finns ingen dokumentation för efterföljande ”underhålls-behandling” med ECP.

Utvärdering av behandling

- För att kunna göra en bra utvärdering krävs en initial bedömning av patientens cGvHD enligt NIH-kriterier, se [Kronisk GvHD, gradering och behandling vuxen patient, HEM 13534](#) respektive [GvH akut och kronisk, BOTbarn 18482](#). Patienter med hud-GvHD remitteras till hudkliniken innan behandlingsstart. Det kan också bli aktuellt med bedömning hos gynekolog, tandläkare, ögonläkare, reumatolog etc. innan start av ECP.
- Patienten bör gå på kliniska kontroller minst 1 gång per månad. Specifik utvärdering av ECP sker på BMT/HSCT-mottagningen samt eventuellt hudklinik/övriga relevanta kliniker var 3:e månad med bedömning av cGvHD enligt NIH-scores. De specifika utvärderingsformulären som finns som bilaga till Nordiska guidelines kan med fördel användas.
- Målet för behandlingen är förutom minskad cGvHD reduktion/utsättande av steroider eller annan immunsuppressiv behandling.

ECP vid akut GvHD

Indikation

- Se [Akut GvHD, gradering och behandling av vuxen patient, HEM 13533](#) respektive [GvH akut och kronisk, BOTbarn 18482](#)

Behandlingsupplägg

- ECP ges initialt 2 efterföljande dagar varje vecka i 4 veckor. Första 1–2 veckorna kan även 3 behandlingar/vecka övervägas.
- Steroider/annan immunhämmande behandling bibehålls vid behandlingsstart i oförändrad dos och nedtrappas successivt om fotoferesbehandlingen ger effekt.
- Vid komplett remission ges behandling i ytterligare 2 veckor för steroidrefraktära patienter. När det gäller steroidberoende eller steroidintoleranta patienter är det fördelaktigt att trappa ner ECP-behandlingen genom att förlänga intervallen successivt.
- Vid partiellt svar kan man överväga att låta behandlingen fortgå i 12 veckor och sedan fasa ut den.
- Vid uteblivit svar övervägs tillägg av annan GvHD-behandling. Om inget svar ses efter 8–12 veckor avslutas ECP.

Utvärdering av behandling

- Innan start av ECP ska gradering av aGvHD ske enligt Glucksberg, se [Akut GvHD, gradering och behandling av vuxen patient, HEM 13533](#) respektive [GvH akut och kronisk, BOTbarn 18482](#).
- Behandlingseffekt av ECP bör följas upp 1 gång/vecka och en mer omfattande värdering av varje organmanifestation av aGvHD skall ske var 4:e vecka. De specifika utvärderingsformulären som finns som bilaga till Nordiska guidelines kan med fördel användas.

Praktiska förberedelser

1. Om patienten tillhör annat sjukhus i regionen kontaktas hemortssjukhus för diskussion/godkännande av start av ECP.
2. Vid hud-GvHD skrivs remiss till hudkliniken för bedömning innan start av ECP. Remiss till andra instanser som t ex kvinnokliniken, tandläkare, reumatolog och ögonkliniken etc. kan vara aktuellt.
3. Bedömning av GvHD enligt Glucksbergskriterier (se [Akut GvHD, gradering och behandling av vuxen patient, HEM 13533](#)) respektive NIH-kriterier (se [Kronisk GvHD, gradering och behandling av vuxen patient, HEM 13534](#)) för vuxna. För barn: [GvH akut och kronisk, BOTbarn 18482](#).
4. Skriv remiss till Blodcentralens patientverksamhet för ECP-behandling där även bedömning av perifera blodkärl utförs. Ange på remiss: Faktureras hemlandsting (skriv vilket landsting patienten tillhör). Gäller oavsett om ECP ges polikliniskt eller ineliggande i Uppsala.
5. Om perifera kärl inte kan användas skrivs remiss till röntgen för inläggande av tunnelerad CDK, se [Temporär CDK vid insamling av perifera blodstamceller, HEM 13453](#) (gäller vuxen). De flesta patienter <18 år behöver CDK och inläggandet görs i narkos på barnoperation, se [CVK, CDK eller Subkutan venport – inläggning - regionalt tillägg Barn](#)
6. Informera patienten och dela ut patientinformationen, [Fotoferes vid GvHD, HEM DocPlusSTYR196-1304](#). Patienten skall 1–2 dygn innan behandlingen dricka rikligt med vätska men undvika större mängder av kaffe och alkohol. Fet mat bör undvikas fr.o.m. kvällen innan. Eventuell blodtrycksmedicin intas först efter behandlingen. Både män och kvinnor ska vidta lämplig preventiv åtgärd för att förhindra graviditet 7 dagar efter att läkemedlet injicerats. Se f.ö. specifik patientinformation.
7. Blodstatus, elstatus, EVF, CRP och joniserat calcium kontrolleras dag 1 i varje behandlingscykel. INR om Waranbehandlad patient. Annan samtidig provtagning för utvärdering av GvHD kan vara aktuell.
8. Erytrocyttransfusioner ges om EVF <0.28, trombocyttransfusion om TPK <20.
9. Patienter som behandlas polikliniskt och har lång resväg kan behöva övernattnings på patienthotellet.

Avsteg från beskriven rutin

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

Hänvisningar

Alla dokument med ID-nummer finns tillgängliga via Region Uppsalas dokumentplattform DocPlus <http://publikdocplus.regionuppsala.se/> där inget annat anges. Patientinformation hämtad från <https://patientinformation.regionuppsala.se/Patientinformation>. Alla dokument med ändelse HEM är skapade av sektionen för Hematologi. Länkar hämtade 2022-06-30 där inget annat anges.

Relaterade dokument

[Akut GvHD, gradering och behandling av vuxen patient, HEM 13533](#)

[Fotoferes vid GvHD, hematologi – Information om, HEM DocPlusSTYR196-1304](#)

[Fotoferesbehandling AL22100](#). Patientverksamheten. Finns i Centuri ("Logga in som gäst").

[Kronisk GvHD, gradering och behandling vuxen patient, HEM 13534](#)

[Temporär CDK vid insamling av perifera blodstamceller, HEM 13453](#)

[GvH akut och kronisk, BOTbarn 18482](#)

[CVK, CDK eller Subkutan venport – inläggning - regionalt tillägg Barn](#)

Referenser

Ansvarig läkare vid Patientverksamheten har haft kontakt med företaget som tillverkar Methoxalen angående förfrågan om preventivmedel vid behandling.

[Nordic Guidelines for Treatment with Extracorporeal Photopheresis in Acute and Chronic Graft-versus-Host Disease](#). Version 7 (2019-02). Nordic ECP Quality Group. Finns på Sharepoint: Blod-och tumörsjukdomar > 1. Hematologi > Läkare > ECP

[Dignan FL, Amrolia P, Clark A, Cornish J, Jackson G, Mahendra P, et al. Diagnosis and management of chronic graft-versus-host disease. Br J Haematol. 2012 Jul;158\(1\):46-61.](#)

[Dignan FL, Clark A, Amrolia P, Cornish J, Jackson G, Mahendra P, et al. Diagnosis and management of acute graft-versus-host disease. Br J Haematol. 2012 Jul;158\(1\):30-45.](#)

[Malik MI, Litzow M, Hogan W, Patnaik M, Murad MH, et al. Extracorporeal photopheresis for chronic graft-versus-host disease: a systematic review and meta-analysis. Blood Res. 2014 Jun;49\(2\):100-6.](#)

[Abu-Dalle I, Reljic T, Nishihori T, Antar A, et al. Extracorporeal photopheresis in steroid-refractory acute or chronic graft-versus-host disease: results of a systematic review of prospective studies. Biol Blood Marrow Transplant. 2014 Nov;20\(11\):1677-86](#)

[Knobler R, Berlin G, Calzavara-Pinton P, Greinix H, et al. Guidelines on the use of extracorporeal photopheresis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2014 Jan;28 Suppl 1:1-37.](#)

[Scarlsbrick J, Taylor P, Holtick U, Makar Y, Douglas K, et al. U.K. consensus statement on the use of extracorporeal photopheresis for treatment of cutaneous T-cell lymphoma and chronic graft-versus-host disease. Br J Dermatol. 2008 Apr;158\(4\):659-78.](#)

Das-Gupta E, Dignan F, Shaw B, Raj K4 et al: Extracorporeal photopheresis for treatment of adults and children with acute GVHD: UK consensus statement and review of published literature. Bone Marrow Transplant. 2014 Oct;49(10):1251-8.

Dokumenthistorik

Version	Orsak / ändring	Datum
1 XD476	Författare: Elisabeth Ejerblad (öl HEM) Granskare: Kristina Carlson (programansvarig öl), Folke Knutson (metodansvarig öl Patientverksamheten), Heléne Hallböök (öl), Ulla Olsson-Strömberg (öl), Merete Adegunle (kvalitetsutvecklare HEM)	2015-04-28
2	Länkfel justerat. Förkortning i rubrik. Länk till Patientverksamhetens dokument. Granskare: Kristina Carlson, Merete Adegunle	2015-05-20
3	Två dagar (behandlingsupplägg aGVHD). Borttag prover dag 2. Granskare: Kristina Carlson, Elisabeth Ejerblad, Merete Adegunle	2015-06-11
1 13532	Länk till dokumentet i Centuri	2017-01-02
2	Uppdaterat efter det nordiska ECP-gruppens guidelines. Granskare: se elektronisk versionshistorik from nu.	2018-10-16
3, 4	Länk till uppdaterad guidelines version 7. 2019-04-22	2019-05-20
5	Praktiska förberedelser punkt 4: Ange fakturering hemlandsting.	2019-10-15
6	Dokumentet anpassat för pediatrik patient med tillhörande dokument. Bytt ut länk till AL-dokument. Reviderat/granskat av: Elisabeth Ejerblad, Kristina Carlson, Natalja Jackmann, Merete Adegunle, Ylva Hågebrand, Torsten Eich, Charlotta Besev.	2021-02-17
7	Tillägg av preventiv åtgärd under kontraindikation och praktiska åtgärder. Engelsk patientinformation arkiverad. Bytt länk till AL-dokument. Granskare: Cecilia Hurrell (patientverksamheten), Merete Adegunle. Godkänt av Kristina Carlson.	2022-06-30