

Tillväxtfaktorer, hematologiska, behandling med ESA, G-CSF, TPO-R agonister, HEM 13565

Innehåll

Tillväxtfaktorer, hematologiska, behandling med ESA, G-CSF, TPO-R agonister, HEM 13565.....	1
Syfte och omfattning	2
Termer och förkortningar	2
Behandling med ESA.....	2
I. Indikationer för ESA	2
II. Intravenöst järn vid funktionell järnbrist/små järnförråd	4
III. ESA-preparat och startdos	4
IV. Behandlingsmål och utvärdering	5
Behandling med G-CSF.....	5
I. Indikationer	5
II. Val av G-CSF-preparat och dos	7
III. Utvärdering.....	7
Behandling med TPO-R agonister.....	8
Avsteg från beskriven rutin	8
Referenser	8
Dokumenthistorik.....	9

Syfte och omfattning

Riktlinjer för behandling med hematologiska tillväxtfaktorer till vuxna patienter som vårdas vid sektionen för Hematologi (HEM), Akademiska sjukhuset. Riktar sig till läkare vid HEM.

Termer och förkortningar

ESA	Erytropoes-stimulerande medel
G-CSF	Granulocytkoloni-stimulerande faktorer
HSCT	Hematopoetisk stamcellstransplantation
TPO-R	Thrombopoietin receptor agonister
T-sat	Transferrinmättnad

Behandling med ESA

I. Indikationer för ESA

A. Lymfoproliferativ sjukdom (myelom, lymfom, KLL)

Hos patienter med eller utan pågående kemoterapi, kan ESA övervägas i de fall:

1. Hb <100 g/L OCH
2. symtom (inkl. funktionsnedsättning) relaterade till anemin föreligger OCH
3. anemin förväntas vara långvarig OCH
4. bristtillstånd (järn, folsyra, B12) samt hemolys har uteslutits/korrigerats OCH
5. ev. funktionell järnbrist först behandlats

Ad 1: Profylaktisk behandling med ESA för att förhindra utveckling av symtomgivande anemi saknar stöd i aktuella nationella/internationella guidelines.

Patienter hos vilka anemin beror på obehandlad/otillräckligt behandlad grundsjukdom med kraftig märginfiltration, t.ex. nydiagnostiserat myelom, har i regel liten chans att svara på ESA. I dessa fall bör först effekt av den sjukdomsspecifika behandlingen inväntas, dvs. anemin pareras till vidare med blodtransfusioner.

Patienter i avancerat sjukdomsskede med mycket uttalad märginfiltration ("packad märm") svarar i regel dåligt på ESA.

Ad 3: Kemoterapirelaterad anemi som förväntas vara tillfällig, t.ex. i anslutning till CHOP- eller MP/MPT-kur behandlas i första hand med blodtransfusion.

Ad 5: Funktionell järnbrist (brist på järn för erythroblasterna trots adekvata järnförråd) föreligger om transferrinmättnaden (Tsat) är <20%, samtidigt som P-ferritin är normalt eller förhöjt, alt. lågt värde för Ret-Hb (retikulocyt-hemoglobin) vid normalt eller förhöjt P-ferritin.

B. MDS

Patienter med <10% blaster i märgen OCH symtomgivande anemi är kandidater för ESA-behandling. Uteslut järnbrist! De med transfusionsbehov ≥ 2 E-konc/mån och S-EPO ≥ 500 U/L har dock mycken liten chans till terapisvar och ska inte ESA-behandlas.

Vid RARS kombineras ESA redan från början med G-CSF, hos övriga patienter tillägg av G-CSF vid uteblivet terapisvar efter åtta veckors ESA-behandling.

Doser (ESA, G-CSF) och principer för utvärdering – se [MDS vårdprogram](#) (länk till sfhem.se).

C. Primär myelofibros

Vid primär myelofibros med symtomgivande anemi är ESA förstahandsbehandling - se [MPN vårdprogram](#) (länk till sfhem.se).

D. Hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT)

ESA är ej indicerat för att stötta tidig hematopoetisk regeneration efter allogen HSCT ("tagning"), men bör däremot övervägas vid utdragen symtomgivande anemi i efterförloppet, speciellt om genesen (delvis) är inflammation/GVHD och/eller njurfunktionsnedsättning.

ESA är ej indicerat vid autolog HSCT.

E. Övriga benmärgssjukdomar

Patienter med **svår aplastisk anemi** svarar inte på ESA (pga. liten märgreserv).

Hos de med icke-svår aplastisk anemi eller benmärgshypoplasi av oklar genes kan ESA övervägas i det enskilda fallet (heterogen grupp, inga riktlinjer i litteraturen).

ESA har ingen plats vid cytostatikabehandling av **akut leukemi** (AML, ALL) och i regel inte heller i samband med palliativ leukemibehandling (pga. liten chans till respons).

F. Sekundär anemi (anemia of chronic disease), funktionell järnbrist

Patienter med kronisk inflammatorisk sjukdom, ex RA, ulcerös kolit, Mb Crohn, har ibland en symptomgivande anemi trots adekvat behandling för grundsjukdomen. Ofta finns ett inslag av funktionell järnbrist med i bilden. Särskilt vid kronisk inflammatorisk tarmsjukdom är dock även "vanlig" järnbrist ofta förekommande. Ev järnbrist eller funktionell järnbrist skall därför först uteslutas eller behandlas. Funktionell järnbrist svarar inte på peroral behandling med per-orala järnpreparat.

I vissa fall kan ESA-behandling sedan behövas för att uppnå normalt Hb. Doserna är då i allmänhet ca 1/3 av de doser som behövs vid cancer-anemi. Mer än 80 % av patienterna svarar på ESA-behandling. Strävan bör vara att den läkare som behandlar grundsjukdomen övertar ESA-behandlingen senast när stabilitet uppnåtts.

G. Kroniska blödningstillstånd

Patienter med Mb Osler eller andra kroniska blödningstillstånd har ibland otillräcklig effekt av järnbehandling och kan behöva ESA för att uppnå mål-Hb. Järntillförseln ska vara så riklig att P-Ferritin ligger i det högre normalområdet. Om otillräckligt Hb-svar uppnås, adderas ESA i doser motsvarande kategori F.

II. Intravenöst järn vid funktionell järnbrist/små järnförråd

Om funktionell järnbrist föreligger (Tsat <20 vid normalt eller förhöjt P-Ferritin, alt lågt Ret-Hb vid normalt eller förhöjt P-Ferritin) ges först behandling med IV järn (Järn(III)isomaltosid eller Järn(III)karboximaltos 1000 mg som engångsdos).

Om uteblivet svar efter 2 veckor: start av ESA i dosen Epoetin alfa/beta/teta 30 000 IE s.c 1 gång i veckan alternativt 300 ug Darbapoetin alfa s.c. 1 gång var tredje vecka (vid kronisk inflammatorisk sjukdom och/eller sekundäranemi 10 000 IE/v resp 150 ug/3 v).

Patienter som inte har funktionell järnbrist men litet järnförråd (P-ferritin <100 ug/L) bör ha järn IV från start av ESA-behandling för att undvika järnbrist och dålig effekt av ESA.

III. ESA-preparat och startdos

I enlighet med sjukhusövergripande beslut används i första hand upphandlade preparat. Hematologimottagningen har uppdaterad information och lager på de preparat som är upphandlade. . För att utnyttja rabatt på rekviderade läkemedel i första hand sker utdelning av sprutor via mottagningen. Till långväga patienter - receptförskrivning.

IV. Behandlingsmål och utvärdering

Terapimål är Hb-ökning till en nivå som innebär transfusionsfrihet, men under 120 g/L, och förbättring avseende anemisyttom/funktionsstatus.

Före terapistart tas Hb, MCV, P-ferritin, P-transferrin, fP-järn, fP- transferrinmättnad, reticulocyter, Ret-Hb och CRP.

Informera patienten att behandlingen avslutas vid utebliven respons (se nedan)!

Kontroll av Hb och Ferritin varannan vecka t.o.m. 6-veckorskontrollen.

Strukturerad utvärdering efter 6 veckors behandling: Hb, Ferritin, klinisk förbättring kopplad till Hb-ökning? Dokumentera!

Om terapi svar enligt ovan: Fortsätt med ESA, men försök glesa ut dosintervall ("minsta möjliga totaldos").

Vid uteblivet terapi svar och om järnbrist/funktionell järnbrist ej föreligger – utsätt ESA! Aktuella guidelines ger inget stöd för dosökning av ESA i denna situation.

Behandling med G-CSF

I. Indikationer

A. Efter kemoterapi

- Hos patienter med malignt lymfom som behandlas kurativt med CHOP-baserade regimer krävs G-CSF för att behålla dosintensitet. Se [Lymfom Regionalt vårdprogram](#) (om länk inte fungerar, se referenslista). Denna typ av patienter sköts dock i regel på onkologen.
- Hos patienter med myelom, KLL eller annan lymfoproliferativ sjukdom som behandlas med kraftigt myelosuppressiv kemoterapi bör G-CSF övervägas. Med "kraftigt myelosuppressiv" menas här att risken för neutropen feber bedöms vara cirka 20 % eller högre. Hög ålder, avancerad sjukdom, co-morbiditet, tidigare neutropena infektioner och ingen antibiotikaproylax är faktorer som stärker indikationen för G-CSF.
- Hos patienter med akut myeloisk leukemi (AML) är rutinmässig G-CSF profylax ej indicerad. Hos skör patient med tidigare svår infektion i samband med utdragen neutropeniperiod kan man överväga att ge G-CSF (filgrastim) efter konsolideringskur.
- Även vissa patienter med AML eller MDS som behandlas med azacytidin+venetoklax kan, för att undvika utdragen svår neutropeni ha nytta av G-CSF (filgrastim) givet med start cirka dag 14 efter start azacytidin.
- Behandling av akut lymfatisk leukemi (ALL) av olika typer och i olika sjukdomsskeden sker enligt flera olika studieprotokoll som skiljer sig åt när det

gäller grad av förväntat myelosuppression. Konsultera respektive studieprotokoll gällande riktlinjer för G-CSF.

B. MDS

- Hos patienter med svår neutropeni och upprepade infektioner kan behandling med G-CSF övervägas.
- G-CSF och ESA har en synergistisk effekt på erytropoesen hos vissa MDS-patienter. Hos MDS-patienter med <10% blaster i märgen och symtomgivande anemi där sex veckors behandling med enbart EPO inte gett effekt bör G-CSF läggas till. Vid RARS kombineras EPO redan från början med G-CSF.

För doser (G-CSF, ESA,) och principer för utvärdering – se [MDS vårdprogram](#) (länk till sfhem.se)

C. Kronisk neutropeni vid svår benmärgssjukdom (exkl. MDS)

- Behandling av svår neutropeni orsakad av utbredd **tumörcellsinfiltration pga. lymfoproliferativ sjukdom** (malignt lymfom, myelom eller KLL) har inget klart stöd i litteraturen, men kan övervägas hos patienter med upprepade infektioner kopplade till neutropenin.
- Långvarig G-CSF-behandling till patient med **cytostatikarefraktär AML** med syfte att öka neutrofilantalet och/eller "differentiera" leukemicellerna (stöd av enstaka fallbeskrivningar) är att betrakta som en experimentell behandling och innebär en viss risk att stimulera leukemiklonen.
- Hos patienter med mycket svår **aplastisk anemi** (vSAA) kan G-CSF ges i anslutning till ATG-behandling- vårdprogram. Värdet av långtidsbehandling med G-CSF till denna patientkategori är inte visat.

D. Kronisk neutropeni av autoimmun eller oklar genes

Mycket heterogen patientpopulation. Vid grav neutropeni och återkommande svåra infektioner är långtidsbehandling med G-CSF indicerad. I regel behövs endast låga doser, t ex dosering 1–4 ggr/veckan.

E. Läkemedelsinducerad neutropeni

Heterogen grupp hos vilken neutropenier ofta är kortvariga med spontan återhämtning. Hos patienter med läkemedelsinducerad svår neutropeni utan tecken till återhämtning är det rimligt att pröva G-CSF. Ibland krävs endast några dagars behandling.

F. Hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT)

- **Autolog HSCT:** G-CSF ger en måttlig (1–6 dagar) förkortning av neutropeniperioden, och minskar sannolikt även tiden med parenteral antibiotika. En dos långverkande G-CSF ges dag +6 efter autolog HSCT för myelom, lymfom och testiscancer. Det finns dock, speciellt efter långverkande G-CSF, en viss risk för överstimulering av neutropoesen och systeminflammatoriska symtom i samband med benmärgsåterhämtningen. G-CSF ska därför inte rutinmässigt ges efter autolog SCT för autoimmun sjukdom (t ex MS), reumatologiska sjukdom eller AL-amyloidos eftersom riskerna för överstimuleringssyndrom i de fallen anses vara stor. Var god se "Kuröversikt och att uppmärksamma" vid varje enskilt protokoll.
- **Allogen HSCT** (benmärg eller perifert): G-CSF ger en måttlig (1–6 dagar) förkortning av neutropeniperioden. Kliniskt värde dock ej visat varför rutinmässig användning av efter allo-HSCT ej rekommenderas.
- Vid grav neutropeni pga. långsam tagning (ANC <0,2 dag 21) respektive sekundär graft failure är det rimligt att pröva G-CSF.
- G-CSF är indicerat vid neutropeni i samband med anti-viral behandling (t ex ganciclovir) vid CMV-reakivering.

G. Mobilisering av perifera blodstamceller.

Patienter (dvs. inför autolog HSCT): G-CSF ges enligt rubrik Stamcellsmobilisering i [Autolog HSCT, handläggning av patient, process, HEM 13016](#).

Friska donatorer: Se rubrik Stamcellsmobilisering frisk donator i [Allogen HSCT, handläggning vuxen donator, process, HEM 12854](#).

II. Val av G-CSF-preparat och dos

Vid Akademiska sjukhuset används de preparat som har upphandlats.

- I de fall behandlingen ges även i syfte att mobilisera stamceller väljs alltid filgrastim. I övriga fall står valet mellan filgrastim och långverkande G-CSF, dvs pegfilgrastim
- För stamcellsmobilisering av frisk donator – se rubrik Stamcellsmobilisering frisk donator i [Allogen HSCT, handläggning vuxen donator, process, HEM 12854](#).
- Vid övriga indikationer ges filgrastim. Doseringen är vanligen 30 alt 48 ME s.c. dagligen, men vid långtidsbehandling av kroniska neutropenier kan dosering 1–4 ggr/veckan vara tillräckligt.

III. Utvärdering

Utvärdering och fortlöpande omprövning är särskilt viktig i de fall G-CSF används på icke-etablerad indikation (punkt C) och vid långtidsbehandling (punkt B, C, D).

Behandling med TPO-R agonister

För närvarande finns det två TPO-R agonister registrerade för behandlingen av patienter med trombocytopeni: romiplostim och eltrombopag.

TPO-R agonister rekommenderas enbart till patienter med:

1. Terapi-refraktär ITP: dvs. fortsatt behandlingskrävande ITP trots genomgången splenektomi.
2. Behandlingskrävande ITP där behandling med splenektomi är inte lämplig (dvs. kirurgi är kontraindicerad av medicinska skäl).
3. Behandlingskrävande trombocytopeni orsakad av kronisk hepatit C infektion.
4. Patienter med svår aplastisk anemi (SAA) som är refraktära till immunhämmande behandling och är inte lämpliga för allogen SCT.

Baserat på icke randomiserade studier kan TPO-R agonister övervägas vid specifika fall med svår trombocytopeni efter noggrann övervägning av indikation och nytta:

1. Långdragen svår trombocytopeni efter genomgången allogen SCT.
2. I kombination med immunhämmandebehandling vid svår aplastisk anemi. Resultat från randomiserade studier på vuxna och barn förväntas publiceras inom några månader varefter kommer nationella riktlinjer att uppdateras med svar gällande denna indikation.
3. Som palliation vid svår symptomgivande trombocytopeni hos patienter med terapi-refraktär KLL, MDS eller akut leukemi.

TPO-R agonister rekommenderas INTE i kombination med cytostatika eller hypometylerare eftersom försämrad effekt av behandling har rapporterats.

TPO-R agonister rekommenderas inte, utanför ramen av kliniska studier, till patienter med sekundär ITP (till ex. ITP sekundärt till SLE).

Avsteg från beskriven rutin

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

Referenser

Alla dokument med IT-nummer finns tillgängliga via Region Uppsalas dokumentplattform DocPlus <http://publikdocplus.regionuppsala.se/> där inget annat anges. Alla dokument med ändelsen HEM är skapade av sektionen för hematologi. Länkar hämtade 2020-10-01 där inget annat anges.

Aapro MS, et al. Position Paper, 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours Eur J Cancer 2011; 47:8-32.

[Allogen HSCT, handläggning vuxen donator, process, HEM 12854](#)

ASCO/ASH clinical practice guideline update on the use of epoetin and darbepoetin in adult patients with cancer (Rizzo et al, JCO, October 25, 2010, doi: 10.1200/JCO.2010.29.2201)

[Autolog HSCT, handläggning av patient, process, HEM 13016](#)

Azacitidine with or without eltrombopag for first-line treatment of intermediate- or high-risk MDS with thrombocytopenia; Dickenson, Cherif et al; Blood

Cooper KL, et al. Granulocyte colony-stimulating factors for febrile neutropenia prophylaxis following chemotherapy: systematic review and meta-analysis. BMC Cancer 2011; 11:404

Eltrombopag Added to Standard Immunosuppression for Aplastic Anemia; Townsley et al, NEJM 2017

Eltrombopag for Treating Thrombocytopenia after Allogeneic Stem Cell Transplantation; Yuan et al, Biol BMT 2019

Eltrombopag treatment during induction chemotherapy for acute myeloid leukaemia: a randomised, double-blind, phase 2 study; Frey et al; Lancet 2019

EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer: 2006 update (Bokemeyer et al, EJC 43, 2007, 258-270)

[Information G-CSF](#). Fördjupad information rörande omprövning av G-CSF (2013). Hämtad från www.tlv.se skriv G-CSF i sökrutan.

[Lymfom Regionalt vårdprogram](#) (2015). Hämtad från www.cancercentrum.se (UppsalaÖrebro)–Cancerdiagnoser – Blod, lymfom och myelom – Lymfom

[Nordic guidelines for the diagnosis and treatment of MDS](#). Hämtad från www.nmds.org

[Nordic guidelines on the diagnosis and treatment of patients with Myeloproliferative Neoplasms](#) (2017). Hämtad från www.nmpn.org - Guidelines

Samtliga riktlinjer/vårdprogram: Svensk förening för hematologi: www.sfhem.se - Riktlinjer

Dokumenthistorik

Författare: Honar Cherif, Martin Höglund, Torbjörn Karlsson.

Dokumenthistorik för XD374 version 1 till DP13565 version 2 finns i version 3.

2020-10-26 ESA-preparat: Rensat bort företagsnamn, hänvisar till generika. Hematologmottagningen har uppdaterad information och lager på upphandlade läkemedel. G-CSF: Behandlingsindikation vid ALL samt autolog HSCT, ej rutinmässigt vid autoimmun sjukdom, reumatologisk sjukdom eller AL-amyloidosis. Specifiering långverkande G-CSF. TPO-R agonister: Behandlingsindikation SAA och andra specifika fall med svår trombocytopeni. Rekommenderas inte i kombination med cytostatika eller

hypometylerare. Tillägg av referenser och uppdatering av länkar. Reviderad/granskad av Honar Cherif, Martin Höglund, Torbjörn Karlsson, Kristina Carlson.

2024-05-17 A. Efter kemoterapi: tillägg för patient med AML eller MDS. II. Val av G-CSF-preparat och dos: Tagit bort preparatnamn samt lipegfilgratim. Reviderad av Martin Höglund, Kristina Carlson.