

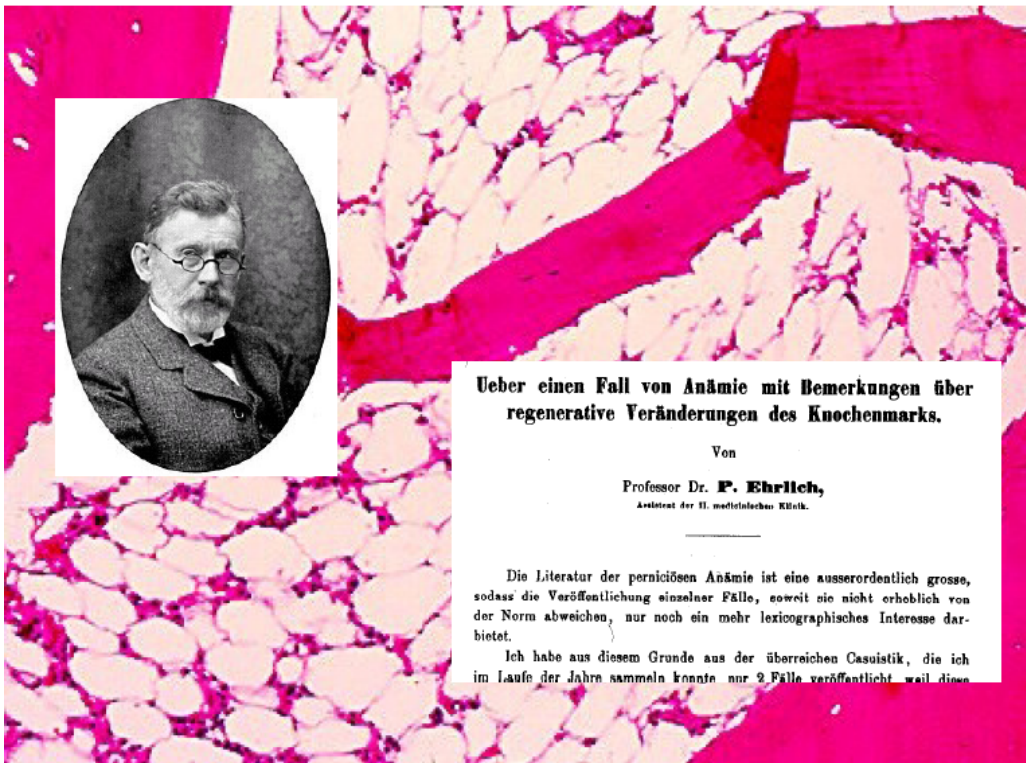
UTREDNING OCH BEHANDLING AV APLASTISK ANEMI HOS VUXNA

Per Ljungman
Stig Lenhoff, Krista Vaht
för

Swedish Group for Blood and Marrow Transplantation (SBMTG)

Godkända vid SBMTG möte 2023-02-09

Gäller från 2023-04-01
Uppdateras senast 2024-03-31



Innehållsförteckning

Förkortningar (inkomplett lista)	3
Introduktion	3
Bakgrund	3
Definition, diagnostik och utredning	5
Utredning	6
Basal diagnostik (steg 1).	6
SAA inriktad diagnostik (steg 2)	6
Kongenitala benmärgssviktsjukdomar (IBMFS)	7
PNH	7
Hypoplastisk MDS	8
Övrig differentialdiagnostik	8
Svårighetsgrad och prediktiva markörer	8
Prediktiva markörer	8
Behandling	9
Samråd	9
EBMT registrering/rapportering	9
Understödjande behandling	9
Transfusioner	9
Infektionsprofylax	9
Infektionsbehandling	9
Hematopoetiska tillväxtfaktorer	9
Kelerande behandling	9
Remissionssyftande behandling	10
Första linjens behandling	10
Figur: Första linjens behandling	12
Andra linjens behandling	12
Tredje linjens behandling	13
Rekommendationer angående HCT	13
Senkomplikationer efter HCT	14
Återfall och senkomplikationer efter IST inklusive klonal evolution	14
Vaccinationer hos patienter med aplastisk anemi	15
Utvärdering	15
Jävsförhållanden	15
Referenser	15
Appendix	19
Immunosuppressiv behandling	19

Konditioneringsregimer BMT	19
Patienter < 40 år med syskondonator	19
Patienter >40 år med syskondonator	19
Patienter med obesläktad donator	20

Förkortningar (inkomplett lista)

ANC	Absolute Neutrophil Count
ARC	Absolute reticulocyte count
ATG	Anti-tymocytglobulin
CMV	Cytomegalovirus
GVHD	Graft-vs-Host sjukdom
HCT	Hematopoietic cell transplantation
IBMFS	Inherited Bone Marrow Failure Syndrome
IST	Immunosuppressive therapy/immunosuppression
PNH	Paroxysmal nokturn hemoglobinuri.
SAA	Severe aplastic anemia
vSAA	Very severe aplastic anemia
nSAA	Moderat aplastisk anemi
TPK	Thrombocyte Particular Count
URD	Obesläktad stamcellsdonator

Introduktion

Aplastisk anemi är ett sällsynt tillstånd och varje hematolog och sjukhus utreder och behandlar därför endast ett begränsat antal patienter. Prognosen har förbättrats men behandlingarna är resurskrävande och potentiellt riskfyllda och det är därför viktigt att erfarenheterna samlas och att patienter i Sverige behandlas på ett likartat sätt. Svenska gruppen för stamcellstransplantation (SBMTG) åtog sig därför att ta fram ett behandlingsprogram. Syftet med de föreliggande riktlinjerna är att möjliggöra ett standardiserat omhändertagande inom landet och att även ge möjlighet till utvecklingsprojekt. Vårdprogrammet gäller vuxna men kan i tillämpliga delar också användas för barn.

Bakgrund

Aplastisk anemi är beteckningen på tillstånd med pancytopeni i perifert blod och låg cellhalt i benmärgen utan retikulinnökning eller abnorm cellinfiltration. Dessa kan ha olika genes men samtliga karakteriseras av ett lågt antal hematopoietiska stamceller. Aplastisk anemi kan delas in i tre undergrupper: kongenital, sekundär/iatrogen (t.ex. till radioterapi eller kemoterapi, andra läkemedel eller kemikalier) och immunmedierad. Den idiopatiska gruppen, alltså utan känd utlösande faktor, är den vanligaste och utgör 70-80% av fallen. Ytterligare 15-20% av

patienterna har en aplastisk anemi som klassificeras som kongenital/ärfvlig, medan resterande har en starkt misstänkt utlösande faktor såsom läkemedel eller annan yttre faktor.

Ett antal olika genetiska defekter har identifierats vid den kongenitala formen med mutationer i gener för DNA reparation (t.ex. Fanconianemi), telomerunderhåll (olika gener vanligast t.ex. *TERC*, *TERT*, *DKC1* eller *RTEL1*) eller hematopoesen (*GATA2*). Den vanligaste varianten är Fanconianemi som förutom aplastisk anemi ofta går med medfödda missbildningar.

Pancytopenin vid Fanconianemi utvecklas vanligen i barndomen, men kan debutera senare i livet utan fysiska stigmata och är således en viktig differentialdiagnos vid utredning av pancytopeni hos unga vuxna.

Idiopatisk/förvärvad aplastisk anemi är en sällsynt sjukdom med en incidens i Sverige av 2,35 fall per miljon invånare och år enligt en nyligen genomförd populationsbaserad studie (1) men är väsentligt vanligare i andra delar av världen t.ex. i Sydostasien och Mexiko.

Åldersfördelningen är bifasisk med toppar mellan 15-20 år (2,87/million) och i åldrar över 60 år (4,36/million) (1). Fem-årsöverlevnaden hos svenska patienter diagnostiserade mellan 2000 – 2011 var 60,7% med en mycket varierande prognos beroende på ålder. Patienter < 30 år hade en 5-årsöverlevnad på >90%, men enbart 27,9% hos patienter över 70 år (1).

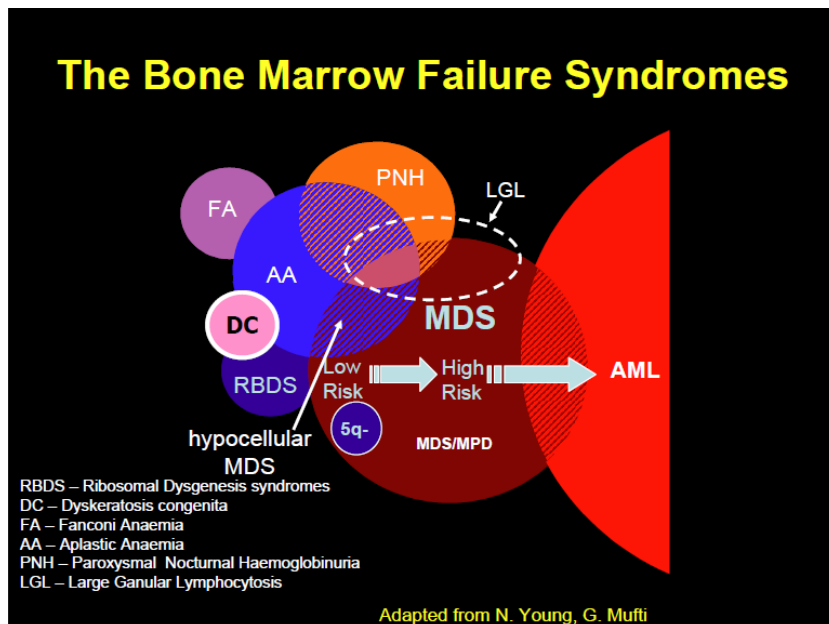
Ett antal olika yttre faktorer har associerats med utvecklingen av aplastisk anemi. De viktigaste av dessa är läkemedel, andra kemiska substanser, radioaktiv strålning och virusinfektioner. Många läkemedel har genom åren ansetts kunna utlösa aplastisk anemi. Cytostatika ger dosberoende pancytopeni och i tillräckligt höga doser en irreversibel aplastisk anemi. Ett eventuellt samband mellan andra läkemedel och aplastisk anemi är mycket svårt att bevisa. Kemiska substanser kan utlösa aplastisk anemi, den mest kända är bensen. Andra substanser i färger, lim och insektsbekämpningsmedel har också angetts kunna utlösa aplastisk anemi, men det vetenskapliga stödet för detta är svagt.

Många olika virusinfektioner kan ge benmärgshämning men ger inte fullt utvecklad aplastisk anemi enligt definitionen. De flesta ger kortvariga episoder av pancytopeni. Undantaget är det syndrom som innebär en kombination av svår hepatit (non A/B/C/D/E) och aplastisk anemi (2-4). Hepatiten har kliniska karakteristika som en virushepatit men inget utlösande virus har identifierats.

Kunskapen om de bakomliggande patofysiologiska mekanismerna för immunmedierad benmärgssvikt har ökat de senaste åren (5). Såväl ett för lågt antal hematopoietiska stamceller som dysfunktion av dessa verkar kunna bidra till utvecklingen. Fyra entiteter med liknande patofysiologisk bakgrund har identifierats: Aplastisk anemi, PNH, LGL samt hypoplastisk MDS. Immunmedierad aplastisk anemi är primärt en autoimmun sjukdom. Infektioner har föreslagits som igångsättare av den immunologiska reaktionen med en differentiering av T celler till en Th1-fenotyp i närvaro av IL6 och IL2. Dessa T-celler utsöndrar gamma-interferon, TNF-alfa och typ 1-interferon som i sin tur aktiverar cytotoxiska lymfocyter. Därutöver är antalet regulatoriska T-celler (T-regs) sänkt, och antalet IL-17 producerande celler ökat, hos patienter med svår aplastisk anemi (6).

En del patienter med svår aplastisk anemi har korta telomerer (7), och längden på telomererna har visats ha prognostisk betydelse för patienter med aplastisk anemi (8). Mutationer i *TERT*- eller *TERC*- generna som ingår i telomerasgenkomplexet kan påvisas hos knappt 10% av patienterna.

Figur 1 visar en schematisk illustration av relationerna mellan olika orsaker till benmärgssvikt.



En andel patienter med aplastisk anemi utvecklar MDS eller AML. I den svenska populationsbaserade studien var risken för utveckling av klonala förändringar 8,9% med en mediantid på 37 månader. Olika mekanismer har föreslagits ligga bakom denna utveckling såsom mutationer i telomerkomplexet, klonal utveckling av existerande premalign klon med ökad proliferationskapacitet och upprepad immunosuppressiv behandling (7-10).

Mutationer i gener inblandade i myelopoies är vanliga vid aplastisk anemi. Klonal hematopoies påvisades i en stor studie i 47% av patienterna oftast som förvärvade mutationer klassificerade som Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential (CHIP). Vanliga mutationer som har påvisats inkluderar *BCOR*, *BCORL1*, *PIGA*, *ASXL1*, *RUNX1*, *DNMT3A* och *TET2*. Risken ökar med stigande ålder. Vilka mutationer som påvisas kan ha betydelse för svar på behandling och överlevnad (11). Förlust av somatisk HLA-expression har kopplats till klonal evolution. En bred myeloisk genetisk panel för somatiska varianter är därför nödvändig vid utredning av patienter med benmärgssvikt inklusive aplastisk anemi.

Även germline mutationer förekommer vid såväl AA som MDS framför allt hos barn och unga vuxna där mutationer i vissa gener är vanligare vid AA och andra vid MDS men det förekommer också signifikant överlappning (12). För mer information avseende den genetiska utredningen för ärftliga former av AA vgs nästa kapitel.

Definition, diagnostik och utredning

Diagnosen aplastisk anemi kan vara svår att ställa och upprepade benmärgundersökningar krävs. För att uppfylla definitionen krävs pancytopeni, samt en benmärg med låg cellularitet (<30%). Definitionen är baserad på fynd hos barn och unga vuxna. För äldre patienter kan 30% gränsen vara svår att applicera eftersom cellhalten sjunker med åldern.

Svårighetsgraden definieras enligt följande kriterier:

Svår AA (severe; SAA): Två av följande tre kriterier skall vara uppfyllda: Retikulocyter <20 (maskinell räkning) + ANC <0,5 + Trombocyter <20

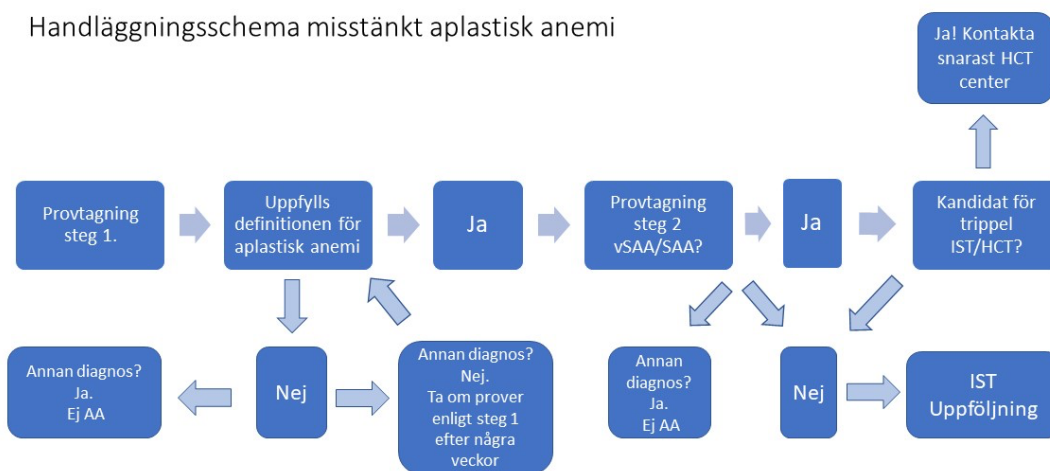
Mycket svår AA (very severe AA; vSAA): Samma som ovanstående men ANC < 0,2

Moderat (non severe AA; nSAA): Aplastisk anemi där kriterierna för SAA inte är uppfyllda

Utredning

Diagnostiken och handläggningen av aplastisk anemi har blivit mer komplicerad. Det är viktigt att utredningen framför allt vid vSAA är snabb och behandlingsbeslut fattas så snart som möjligt då tidig dödlighet framför allt i infektioner förekommer. För dessa patienter bör därför steg 1 och 2 kombineras. För andra patienter där det inte är lika brådskande kan utredningen bedrivas stegvis där i första steget andra diagnoser utesluts (se flödesschema). Om misstanke om vSAA eller SAA kvarstår bör sedan universitetskliniken konsulteras för att ge råd om fortsatt utredning.

Handläggningsschema misstänkt aplastisk anemi



Basal diagnostik (steg 1).

- Hb, vita, trombocyter, B-diff, MCV, retikulocyter, B12, folsyra, (homocystein, MMA), S-Fe, järnmättnad, ferritin, leverstatus
- DAT, ANA, anti-ds DNA, immunglobulinnivåer
- Benmärgsbiopsi från två lokaler
- Genetisk analys kan göras antingen i steg 1 eller 2 beroende på hur stark misstanken är på AA eller hematologisk malignitet i första hand MDS.
- Virusserologier (HIV, hepatit B, hepatit C, CMV, EBV, ev. parvovirus B19). PCR för hepatit E virus om samtidig eller historia på tidigare leverpåverkan.

SAA inriktad diagnostik (steg 2)

- Ny benmärgsbiopsi. Immunhistokemi för CD34 och CD117 om inte gjort i steg 1.
- Cytogenetik med FISH för kromosom 7 (-7; del7q/der(1;7)) för alla patienter. Komplettering med NGS panel för somatiska varianter hos patienter aktuella för annan behandling än "supportive care", t.ex. Myeloid TWIST panel eller motsvarande.

- HLA-typning av patient och potentiell syskon donator bör göras redan vid diagnos på alla patienter som kan tänkas bli aktuella för HCT. Rikligt material från blod eller benmärg skickas vid grav cytopeni. Ett alternativ är HLA-typning från munslemhinna. Om syskon donator saknas bör screening efter registergivare utföras. Vid hotande klinik (t.ex. vSAA, blödnings- o/e infektionsproblematik) eller om fåtaliga potentiella donatorer i registren bör formell sökning efter registergivare startas, även om IST planeras.
- HLA-typning kan även övervägas som led i utredningen. HLA-DRB1*15 (DRB1*15:01 och 15:02) ökar risken för att utveckla AA. DRB1*1501 har ofta en liten PNH klon och svarar bra på immunsuppressiv behandling.
- Telomerlängd med ev komplettering av sekvensering av telomergenerna
- UPD på kromosom 6p (kan köras på klinisk genetik i Lund)
- IBMFS-panel hos patienter yngre än ca 45 år, eller de som har familjeanamnes på kongenital benmärgssvikt/MDS.

Kongenitala benmärgssviktsjukdomar (IBMFS)

Genetisk predisposition för IBMFS är inte ovanligt, framför allt hos patienter som insjuknar före 40-45 års ålder. Patienter som har hereditet för ”benmärgssvikt” och uppvisar sjukdom först i vuxen ålder har troligen en ”mildare” mutation som gör att typiska kliniska tecken på det specifika syndromet (t.ex Fanconis anemi eller telomerassjukdomar) inte föreligger. Det finns därför skäl att ta en IBMFS-panel (ärftlighetsutredning för medfödda varianter) på åtminstone alla yngre patienter med misstanke om aplastisk anemi. Analysen avseende ärftlighetutredning bör utföras på DNA extraherat från fibroblaster.

- Fanconianemi: Ingår i genpanelen. Kromosomfragilitetstest kan övervägas om man trots negativ panel har misstanke på Fanconianemi.
- Shwachman-Diamonds sjukdom: Inkluderad i genpanelen ovan
- *GATA-2* deficiency syndrome: Inkluderad i genpanel ovan.
- *SAMD9 / SAMD9L*: Inkluderad i genpanel ovan.
- Telomersjukdomar: Telomerlängd bestäms i Umeå och mutationsanalys för *TERC, TERT, DKC1, TINF2, RTEL1, PARN, ACD, NOP10, NHP2, WRAP53, RTEL1, CTC1, PARN* (se ovan) rekommenderas hos unga vuxna (⊕⊕⊕). Det är viktigt att hos patienter med misstanke på telomerassocierad aplastisk anemi ta en noggrann familjeanamnes och tänka på sjukdomar i andra organ såsom lungfibros och levercirrhos.
- Amegakaryocytic trombocytopeni: cMPL kan användas för diagnostik.

Om möjlig hereditär sjukdom påvisas bör genetisk rådgivning erbjudas patient och familj. Utredning av ev familjedonator för motsvarande genetisk mutation måste också göras innan SCT eftersom flera av dessa mutationer ärvs autosomt dominant.

PNH

Det finns ett nära samband mellan AA och PNH. Patienter med PNH kan senare i förloppet utveckla AA och ca 50% av patienter med AA har en liten PNH klon. FACS med FLAER för PNH på perifert blod ingår därför i utredningen av AA.

Hypoplastisk MDS

Differentialdiagnostiken mot hypoplastisk MDS är svår (se även MDS guidelines). Möjliga skillnader mellan sjukdomarna visas i nedanstående tabell:

	AA	MDS
Splenomegali	Nej	Möjligt
Cytopeni	Ja	Ja
Dysplasi erytropoes	Möjligt	Möjligt
granulocytopoes	Nej	Möjligt
trombopoes	Nej	Möjligt
Blastökning	Nej	Möjligt
BM CD34 IHC	<1%	>1%
Fibros	Nej	Möjligt
Cytogenetik	Förekommer	-7/del(7q)/der(1;7)
Molekylära markörer	Vanliga	Vanliga
UPD kromosom 6	Vanlig (10-15%)	nej
PNH	Vanlig	ovanlig

Övrig differentialdiagnostik

- Pure red cell aplasia eller pure white cell aplasia
- T-LGL-leukemi med pancytopenia

Svårighetsgrad och prediktiva markörer

Prediktiva markörer

Förutom svårighetsgraden har några andra prediktiva markörer beskrivits. Kombinationen antal retikulocyter (Absolute Reticulocyte Count; ARC >30) och högre totalantal av lymfocyter (Absolute Lymphocyte Count; ALC >1) vid diagnos har visats innebära högre respons och bättre överlevnad efter immunosuppressiv behandling (IST) (13). I en senare studie korrelerades telomerlängden hos perifera leukocyter till prognosen. Korta telomerer var associerade med ökad risk för mortalitet, återfall och klonal evolution (8, 14). Kombinationen telomerlängd och ARC gav ännu bättre prediktion. Korta telomerer och ARC <25 hade sämst överlevnad medan längre telomerer och ARC >25 bäst överlevnad. Yngre ålder och trisomi 8 eller del(13q) har också visats prediktera för svar på anti-tymocytglobulin (ATG). Somatiska mutationer och korta telomerer har också visats vara prediktiva för dåligt svar på IST (15). I den svenska populationsbaserade studien var kombinationen av ARC < 25 och vSAA prediktiv för dåligt svar på IST (16). Patienter med ARC < 10 har rapporterats ha en låg svarsfrekvens även på trippel IST (inkluderande eltrombopag) (17).

Om patienten har en klinisk och morfologisk bild som vid AA så tillför vanligtvis inte närvaro av molekylära markörer något som påverkar behandlingsvalet utan patienten skall behandlas enligt nedan som en AA.

Behandling

Samråd

Varje patient där remissionssyftande behandling (IST eller benmärgstransplantation (BMT)) planeras ska bli föremål för snart samråd med HCT-center.

EBMT registrering/rapportering

Patienter, såväl de som genomgår allogen transplantation som de som får IST, bör rapporteras till EBMTs register (www.EBMT.org). Det kräver patientens medgivande till dataregistrering. BMT-center kan hjälpa till med registrering hos EBMT.

Understödjande behandling

Transfusioner

Transfusioner av erythrocyter och trombocyter är en viktig del i handläggningen av patienter med aplastisk anemi. Transfusionsgränser anpassas individuellt som vid andra hematologiska sjukdomar. Bestrålade blodkomponenter rekommenderas till alla patienter under och 6 månader efter utsatt immunosuppressiv behandling på grund av risken för transfusionsrelaterad GVHD (18). Granulocyttransfusioner kan övervägas vid svårbehandlade infektioner.

Infektionsprofilax

Patienternas infektionsrisk beror i första hand på granulocytantal och i andra hand på given behandling. Grundläggande hygienrutiner skall följas vid kontakt med sjukvården. Rutinmässig antibiotikaprofylax rekommenderas ej, men gramnegativ profylax kan övervägas hos patienter med ANC < 0,2. Profylax mot svamp (aspergillustäckning), *Pneumocystis jirovecii* och herpes simplex virus kan också övervägas till patienter med med vSAA, samt rekommenderas efter ATG behandling. Behandlingstidens längd beror på svar på given behandling för grundsjukdomen och ingen generell rekommendation kan ges.

Infektionsbehandling

SAA patienter med feber måste utredas akut och intravenös antibiotikabehandling sätts in på motsvarande sätt som hos neutropena patienter med hematologiska maligniteter. Patienter med vSAA och långvarig svår neutropeni har särskilt hög risk för invasiva svampinfektioner i första hand med mögelsvamp och utredning med datortomografi av lungor och tidig insättning av svampbehandling är indicerad.

Hematopoetiska tillväxtfaktorer

Rutinmässig användning av hematopoetiska tillväxtfaktorer rekommenderas ej och det är kontroversiellt om G-CSF givet i samband med infektioner minskar risken för mortalitet. Behandling med G-CSF under en månad efter ATG kan övervägas till nydiagnostiserade patienter med vSAA då stegring av granulocyttalet har prediktiv betydelse för respons på IST (⊕⊕⊕) (19).

Kelerande behandling

Höga järnnivåer har associerats med såväl ökad transplantationsrelaterad mortalitet som försämrad märgfunktion. Tidig kelerande behandling kan övervägas, men biverkningar av tillgängliga läkemedel måste då vägas in (⊕⊕).

Remissionssyftande behandling

Valet av primärbehandling beror främst på ålder och svårighetsgrad av sjukdomen samt tillgång till stamcellsdonator. Två huvudvarianter finns – IST och HCT. I en populationsbaserad studie på svenska patienter var behandlingssvaret efter ATG-behandling 47% med ingen skillnad mellan olika åldrar. Svårighetsgraden av AA påverkade dock svaret med endast 22,7% svar hos vSAA patienter medan SAA patienter hade en svarsfrekvens av 54,5% och nSAA patienter en på 88,5% (16). När det gäller prognos för överlevnad så påverkas denna negativt av lågt antal granulocyter medan patienter, även de med SAA, som har $>0,5 \times 10^9/l$ granulocyter har en god prognos för överlevnad (19).

Under senare år har tillägg av eltrombopag gjorts till klassisk immunosuppressiv behandling, först som sviktbehandling, och senare som tillägg till första linjens IST. Peffault de Laotour et al gjorde en randomiserad studie av ATG + CyA +/- tillägg av eltrombopag som första linjens behandling. Svar på behandling var snabbare (median 3 mån vs 8,8 mån) och svarsfrekvensen vid 6 mån högre 68% vs. 41%) hos patienter som fick tillägg av eltrombopag utan ökad risk för svåra biverkningar eller klonal evolution (20). Majoriteten av de som svarade hade partiella svar vilket innebar frihet från transfusioner. Tvåårsöverlevnaden var 90% hos de som fått eltrombopag gentemot 85% hos de som inte fått tillägget. Detta inkluderade ett antal patienter i bägge grupperna som genomgått HCT. Därutöver finns okontrollerade kohortstudier som visar hög svarsfrekvens och god långtidsöverlevnad med tillägg av eltrombopag (21, 22).

I valet mellan behandlingarna måste olika patientfaktorer vägas in. Dessa inkluderar sjukdomens svårighetsgrad, ålder, eventuella komorbiditeter, tillgång till välmatchad donator, pågående/nyligen genomgångna infektioner samt patientens egna preferenser.

Resultaten av transplantation med obesläktade registergivare (URD) har förbättrats under senare år sannolikt beroende på bättre supportive care, andra konditioneringsregimer och bättre HLA-matchning genom typning på allelnivå, vilket också bör vägas in i behandlingsbeslutet.

Komplett respons på given behandling definieras som TPK >150 , Hb >120 och ANC $>1,5$ och partiell respons definieras som TPK >20 och Hb >80 utan transfusion samt ANC $>0,5$ som bibehålls minst en månad.

Första linjens behandling

Allogen HCT med HLA-identisk syskon- eller besläktad donator är att föredra hos patienter utan komorbiditet med vSAA upp till 50 år och de med SAA upp till 40 år eftersom den transplantationsrelaterade mortaliteten stiger med ålder (23) och ökad komorbiditet (Sorrorscore). I de sällsynta fall det finns en enäggstvilling kan HCT utföras direkt även i högre åldrar. I den senaste EBMT publikationen angående indikationer för HCT anges detta som en standardindikation (24)..

URD HCT kan övervägas som första linjens behandling för patienter med vSAA under ca 35 år om mycket väl matchad donator (10/10 eller 12/12) finns som går snabbt att få fram (ca 8 v från diagnos till SCT). EBMT ser URD HCT som clinical option ((24).

Benmärg är att föredra som stamcellskälla både vid transplantaton med syskon- och obesläktad givare.

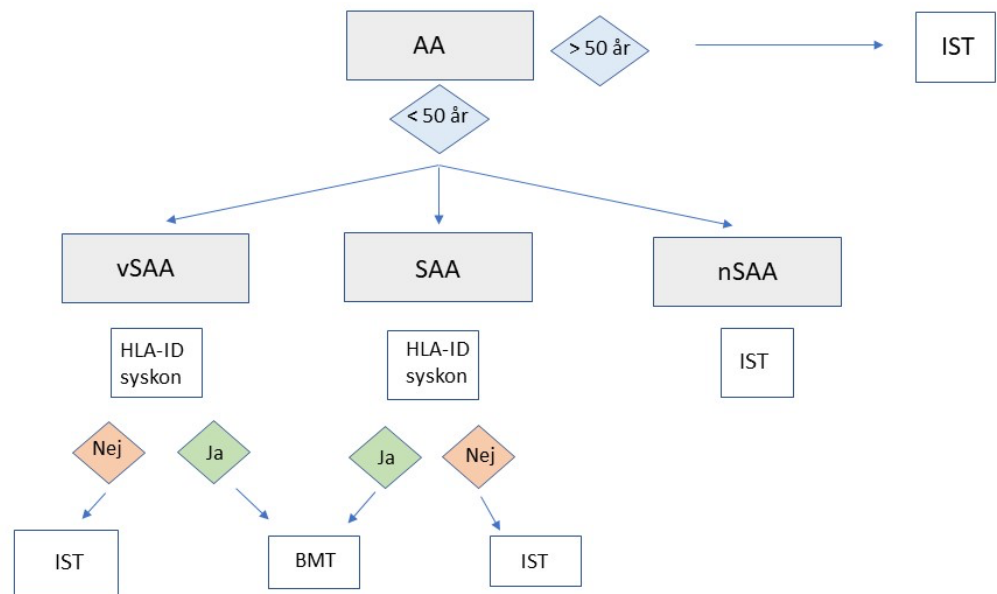
HCT från mismatchade alternativa givare inklusive haploidentiska donatorer rekommenderas ej som första linjens behandling (24)

Trippel-IST (ATG+cyklosporin+eltrombopag) rekommenderas som första linjens behandling till övriga vuxna patienter med vSAA och SAA. Behandlingschema; se appendix.

Kombinationsbehandling ATG+CsA har varit förstahandsvalet för patienter med nSAA då svarsfrekvensen är högre än vid CsA given som singeldrog (⊕⊕⊕⊕) (16, 25). Det är sannolikt logiskt att lägga till eltrombopag också för denna grupp men det finns endast data från små patientserier som dock rapporterar hög svarsfrekvens. På grund av det begränsade underlaget kan ingen rekommendation ges för denna grupp.

Patienter som är sköra med uttalad komorbiditet och därför inte bedöms kunna tolerera ATG, kan vara aktuella för eltrombopag tillsammans med cyklosporin eller eltrombopag som enda behandling. Detta baseras på resultatet av eltrombopag i en nationell fransk genomgång hos en liten grupp patienter (n=11) som ej fått ATG; 64% svarade unilinjärt och 27% trilinjärt (26).

Långtidsrisken för att utveckla MDS vid behandling med eltrombopag av patienter med aplastisk anemi är delvis ännu oklar, men det verkar inte finnas någon väsentlig risk på kort – medellång sikt. Den randomiserade första linjestudien visade inte på någon ökad risk för de patienter som fick eltrombopag, men uppföljningen är ännu relativt kort (20)

Figur: Första linjens behandling**Andra linjens behandling**

För patienter som får trippel-IST som första linjens behandling, som inte redan är typade och som kan vara kandidater för allo HCT som andra linjens behandling, bör donatorscreening/sökning inledas i anslutning till att IST behandlingen inleds. Hur länge man bör vänta på behandlingsvar är inte klarlagt men ofta brukar man anse att för patienter som ej minst uppnått PR efter 4 månader bör andra linjens behandling övervägas. Det är ingen skillnad i långtidsöverlevnad mellan patienter som fått CR eller PR på IST med trippelterapi (Patel et al 2022) varför det inte är brådskande att gå till andra linjens behandling hos patienter som uppnått PR.

HCT som andra linjens behandling är i första hand aktuellt hos patienter med vSAA eller SAA som har en väl matchad donator (syskon eller URD; standard of care according to EBMT) och utan allvarliga infektioner eller allvarlig komorbiditet.

Alternativa givare (mis-match URD) eller haploidentiska givare kan också övervägas hos patienter med vSAA utan komorbiditet och inget svar på IST (clinical option enligt EBMT; (24)). Erfarenheterna med haploidentiska donatorer är lovande men fortfarande relativt begränsade och kan övervägas till unga patienter med vSAA som saknar matchande syskon eller välmatchad URD. Navelsträngsceller kan också övervägas i undantagsfall.

Patienter som inte fått eltrombopag som första linjens behandling kan erbjudas detta i andra linjen, t.ex. efter recidiv, då antingen tillsammans med ATG + CyA eller som ensam behandling.

Svarsfrekvensen efter en andra ATG-behandling (utan föregående eltrombopag) kan förväntas vara 30-35% men har rapporterats vara högre vid recidiv efter immunosuppressiv behandling. I den publicerade svenska studien var svarsfrekvensen efter en andra ATG mycket dålig vid vSAA (13,4%) medan den var 41,7% hos patienter med SAA och 80% hos de med nSAA (16). En god 2-3 årsöverlevnad (70-93%) erhålls, men det föreligger en ökad risk för utveckling av MDS (review Marsh och Kulasekararaj (27)). I de flesta studier har man använt kanin ATG (r-ATG) när en andra IST har givits. (27). I den svenska studien var svarsfrekvensen 31,8% för häst respektive 56,7% för r-ATG (16). Alternativ IST med alemtuzumab (MabCampath®) kan också övervägas (⊕⊕) (28).

Hos sköra patienter där man vill undvika ATG kan kombinationen CyA + eltrombopag övervägas. Eltrombopag har i en prospektiv fas II studie visats ge hematologiskt svar hos refraktära patienter i ca 40% (29, 30). I Frankrike har det utförts en genomgång av hur eltrombopag fungerar i ”vardagen” utanför studiesituationen (26). I denna genomgång var responsfrekvensen för unilinjärt svar 74% och trilinjärt svar 34%.

Eltrombopag är godkänt av EMA på indikationen SAA hos patienter refraktära mot IST och där BMT inte är ett alternativ. Dosen är 50 mg/dag i 14 dagar och sedan upptrappning med 25 mg var 14:e dag till max. dos på 150 mg/dag för patienter som inte får ett svar, definierat som stigande antal neutrofila granulocyter eller minskat transfusionsbehov.

För äldre patienter med måttligt transfusionsbehov utan uttalad granulocytopeni kan man också expektera utan ytterligare behandling förutom understödande behandling, då respons på IST kan vara fördröjt och dessa har en god långtidsprognos beträffande överlevnad (⊕⊕).

Tredje linjens behandling

Alla alternativ som angetts ovan kan bli aktuella som tredje linjens behandling. Detta kommer att gälla få patienter och behandlingsvalen måste därför individanpassas.

Det är visat att behandling med androgener kan resultera i respons hos patienter med aplastisk anemi. Problemet är biverkningar och androgener används därför sällan i dag. Intressant är att androgener kan öka telomerasaktiviteten i CD34+ celler vilket kan förklara effekten (31). Androgener kan övervägas hos patienter, i första hand kvinnor, som inte svarar på immunosuppressiv behandling och inte är aktuella för transplantation (⊕⊕) (32).

Rekommendationer angående HCT

Valet av obesläktad donator är mycket betydelsefull vid aplastisk anemi då den viktigaste faktorn för långtidsöverlevnad med god livskvalitet är avsaknad av GVHD. Vid misstänkt ärftlig sjukdom där den genetiska utredningen inte kunnat påvisa någon sjukdomsassocierad variant bör ändå besläktad donator undvikas. Om flera tillgängliga donatorer finns bör kvinnlig donator till manlig patient undvikas och likaså är en CMV serostatus match att föredra (⊕⊕). En obesläktad givare bör vara minst 8/8 match (A, B, C, DRB1 på allelnivå) och helst 10/10 (även matchad på DQB1). Data om DPB1 match betydelse vid transplantation av aplastisk anemi är begränsade, men om inte DPB1-matchad donator finns, har s.k. permissiva mismatches på DPB1 rapporterats ge mindre GVH och bör väljas om möjligt.

Ålder hos donatorn är också en viktig faktor där data talar för att resultaten är bättre med unga donatorer.

Registerdata visar tydligt att benmärg är att föredra som stamcellskälla framför perifera stamceller såväl med syskon som obesläktad donator (⊕⊕⊕) (33). Undantag för detta kan vara om alemtuzumab väljs som en del i konditioneringen.

Rekommenderad konditionering till yngre patienter med HLA-ID syskondonator är cyklofosamid 50 mg/kg x 4 + ATG eller alemtuzumab (⊕⊕⊕). Profylax mot akut GVHD ges med cyklosporin, som ges under minst ett år, och metotrexat (appendix) .

För äldre patienter rekommenderas fludarabin 30 mg/m² x 4 kombinerat med cyklofosamid 30 mg/kg x 4 + ATG eller alemtuzumab som tycks ge bra resultat hos patienter >40 år (appendix). Dessa patienter har då oftast tidigare fått immunosuppressiv behandling.

Olika konditioneringsregimer har använts vid URD HCT och det finns begränsade data som säger att någon av dessa är att föredra. EBMT rekommenderar konditionering hos vuxna med fludarabin, cyclofosamid, och ATG samt TBI 2 Gy (⊕⊕). GVHD-profylax ges med cyklosporin och metotrexat (appendix). Alternativa protokoll inkluderar TLI i.st.f. TBI hos barn (34) eller vuxna (35). Kombinationen fludarabin, cyklofosamid och alemtuzumab har visats ge goda resultat med länge kvarstående blandad chimerism och påtagligt låg incidens av GVHD. (⊕⊕) (36).

I en retrospektiv studie där ATG- repektive alemtuzumabbaserad konditionering jämfördes befanns överlevnaden vara signifikant bättre efter URD HCT (88% versus 57%), med lägre incidens av kronisk GVHD (11% versus 26%) hos patienter som fick alemtuzumab (37). Alemtuzumab kan dock vara svårt att få tag i för denna indikation för centra som inte sedan länge använder alemtuzumab-konditionering som standard. Förekomst av komorbiditet minskar överlevnaden. Cyklosporin bör ges under relativt lång tid (minst 12 mån) efter både HCT med HLA-identiskt syskon och URD eftersom patienter med aplastisk anemi ej är betjänta av GVHD (⊕⊕).

Senkomplikationer efter HCT

Senkomplikationer är huvudsakligen relaterade till kronisk GVHD och dålig immunrekonstitution, men även sekundära tumörer förekommer framför allt hos de patienter som fått TBI.

Återfall och senkomplikationer efter IST inklusive klonal evolution

Relaps efter IST förekommer i 15-20%. En ny IST kan då ges och chansen till respons är sannolikt bättre än vid primärt refraktär aplastisk anemi. Andra senkomplikationer är klonal evolution, ofta med MDS- eller PNH-utveckling. Patienter som behandlas med eltrombopag skall följas med benmärgsprover och cytogenetisk analys pga den rapporterade ökade risken för utveckling av MDS framför allt hos patienter som fått upprepad IST. I den randomiserade första linje studien såg man dock ingen ökad frekvens klonal evolution hos patienter behandlade med trippelterapi jämfört med de som fick ATG + CyA enbart (20).

Cytogenetik/FISH för kromosom 7 (-7; del7q/der1;7) skall därför utföras 3 och 6 månader efter start av trippel-IST.

Vaccinationer hos patienter med aplastisk anemi

Patienter som genomgått hct bör vaccineras i enlighet med European Conference for Infections in Leukemias (ECIL) riktlinjer (38). När det gäller patienter som får IST bör inte levande vacciner ges under pågående immunosuppression. När det gäller inaktiverade/subunit vacciner så är data begränsade. Det finns fallbeskrivningar där man misstänkt skov av AA efter vaccination. Det pågår en studie inom EBMT beträffande covid-19 vaccination men data föreligger ännu ej (november 2022). Data från patienter med andra autoimmuna sjukdomar talar dock för att risken för autoimmun aktivering är mycket låg. Patienter med aplastisk anemi bör få årlig influensavaccination enligt Folkhälsomyndighetens rekommendationer. Äldre patienter bör också få pneumokockvaccination enligt gällande rekommendationer. För övriga vacciner bör individuell bedömning göras.

Utvärdering

Målet är att utvärdera riktlinjerna. För att detta skall vara möjligt är registrering av patienter med aplastisk anemi nödvändig.

Jävsförhållanden

Per Ljungman: MSD, Takeda, AlloVir, OctaPharma, BMS

Krista Vaht : Inga

Stig Lenhoff: Inga

Referenser

1. Vaht K, Goransson M, Carlson K, Isaksson C, Lenhoff S, Sandstedt A, et al. Incidence and outcome of acquired aplastic anemia: real-world data from patients diagnosed in Sweden from 2000-2011. *Haematologica*. 2017;102(10):1683-90.
2. Locasciulli A, Bacigalupo A, Bruno B, Montante B, Marsh J, Tichelli A, et al. Hepatitis-associated aplastic anaemia: epidemiology and treatment results obtained in Europe. A report of The EBMT aplastic anaemia working party. *British journal of haematology*. 2010;149(6):890-5.
3. Brown K, Tisdale J, Barret A, Dunbar C, Young N. Hepatitis-associated aplastic anemia. *N Engl J Med*. 1997;336:1059-.
4. Alshaibani A, Dufour C, Risitano A, de Latour R, Aljurf M. Hepatitis-Associated Aplastic Anemia. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2022;15(2):8-12.
5. Young NS. Aplastic Anemia. *N Engl J Med*. 2018;379(17):1643-56.
6. de Latour RP, Visconte V, Takaku T, Wu C, Erie AJ, Sarcon AK, et al. Th17 immune responses contribute to the pathophysiology of aplastic anemia. *Blood*. 2010;116(20):4175-84.
7. Ball SE, Gibson FM, Rizzo S, Tooze JA, Marsh JC, Gordon-Smith EC. Progressive telomere shortening in aplastic anemia. *Blood*. 1998;91(10):3582-92.
8. Scheinberg P, Cooper JN, Sloand EM, Wu CO, Calado RT, Young NS. Association of telomere length of peripheral blood leukocytes with hematopoietic relapse, malignant transformation, and survival in severe aplastic anemia. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2010;304(12):1358-64.
9. Marsh JC. Hematopoietic growth factors in the pathogenesis and for the treatment of aplastic anemia. *Seminars in hematology*. 2000;37(1):81-90.

10. Socie G, Mary JY, Schrezenmeier H, Marsh J, Bacigalupo A, Locasciulli A, et al. Granulocyte-stimulating factor and severe aplastic anemia: a survey by the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Blood*. 2007;109(7):2794-6.
11. Yoshizato T, Dumitriu B, Hosokawa K, Makishima H, Yoshida K, Townsley D, et al. Somatic Mutations and Clonal Hematopoiesis in Aplastic Anemia. *N Engl J Med*. 2015;373(1):35-47.
12. Keel SB, Scott A, Sanchez-Bonilla M, Ho PA, Gulsuner S, Pritchard CC, et al. Genetic features of myelodysplastic syndrome and aplastic anemia in pediatric and young adult patients. *Haematologica*. 2016;101(11):1343-50.
13. Scheinberg P, Wu CO, Nunez O, Young NS. Predicting response to immunosuppressive therapy and survival in severe aplastic anaemia. *British journal of haematology*. 2009;144(2):206-16.
14. Calado RT, Cooper JN, Padilla-Nash HM, Sloand EM, Wu CO, Scheinberg P, et al. Short telomeres result in chromosomal instability in hematopoietic cells and precede malignant evolution in human aplastic anemia. *Leukemia : official journal of the Leukemia Society of America, Leukemia Research Fund, UK*. 2012;26(4):700-7.
15. Park HS, Park SN, Im K, Kim SM, Kim JA, Hwang SM, et al. Telomere length and somatic mutations in correlation with response to immunosuppressive treatment in aplastic anaemia. *British journal of haematology*. 2017;178(4):603-15.
16. Vaht K, Goransson M, Carlson K, Isaksson C, Lenhoff S, Sandstedt A, et al. Low response rate to ATG-based immunosuppressive therapy in very severe aplastic anaemia - A Swedish nationwide cohort study. *European journal of haematology*. 2018;100(6):613-20.
17. Zaimoku Y, Patel BA, Shalhoub R, Groarke EM, Feng X, Wu CO, et al. Predicting response of severe aplastic anemia to immunosuppression combined with eltrombopag. *Haematologica*. 2022;107(1):126-33.
18. Marsh J, Socie G, Tichelli A, Schrezenmeier H, Hochsmann B, Risitano AM, et al. Should irradiated blood products be given routinely to all patients with aplastic anaemia undergoing immunosuppressive therapy with antithymocyte globulin (ATG)? A survey from the European Group for Blood and Marrow Transplantation Severe Aplastic Anaemia Working Party. *British journal of haematology*. 2010;150(3):377-9.
19. Tichelli A, Schrezenmeier H, Socie G, Marsh J, Bacigalupo A, Duhrsen U, et al. A randomized controlled study in newly-diagnosed severe aplastic anemia patients receiving antithymocyte globulin (ATG), cyclosporine, with or without G-CSF: a study of the SAA Working Party of the EBMT. *Blood*. 2011.
20. Peffault de Latour R, Kulasekararaj A, Iacobelli S, Terwel SR, Cook R, Griffin M, et al. Eltrombopag Added to Immunosuppression in Severe Aplastic Anemia. *N Engl J Med*. 2022;386(1):11-23.
21. Townsley DM, Scheinberg P, Winkler T, Desmond R, Dumitriu B, Rios O, et al. Eltrombopag Added to Standard Immunosuppression for Aplastic Anemia. *N Engl J Med*. 2017;376(16):1540-50.
22. Patel BA, Townsley DM, Scheinberg P. Immunosuppressive therapy in severe aplastic anemia. *Seminars in hematology*. 2022;59(1):21-9.
23. Gupta V, Eapen M, Brazauskas R, Carreras J, Aljurf M, Gale RP, et al. Impact of age on outcomes after bone marrow transplantation for acquired aplastic anemia using HLA-matched sibling donors. *Haematologica*. 2010;95(12):2119-25.
24. Snowden JA, Sanchez-Ortega I, Corbacioglu S, Basak GW, Chabannon C, de la Camara R, et al. Indications for haematopoietic cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2022. *Bone Marrow Transplant*. 2022;57(8):1217-39.

25. Marsh J, Schrezenmeier H, Marin P, Ilhan O, Ljungman P, McCann S, et al. Prospective randomized multicenter study comparing cyclosporin alone versus the combination of antithymocyte globulin and cyclosporin for treatment of patients with nonsevere aplastic anemia: a report from the European Blood and Marrow Transplant (EBMT) Severe Aplastic Anaemia Working Party [see comments]. *Blood*. 1999;93(7):2191-5.
26. Lengline E, Drenou B, Peterlin P, Tournilhac O, Abraham J, Berceanu A, et al. Nationwide survey on the use of eltrombopag in patients with severe aplastic anemia: a report on behalf of the French Reference Center for Aplastic Anemia. *Haematologica*. 2018;103(2):212-20.
27. Marsh JC, Kulasekararaj AG. Management of the refractory aplastic anemia patient: what are the options? *Blood*. 2013;122(22):3561-7.
28. Risitano AM, Selleri C, Serio B, Torelli GF, Kulagin A, Maury S, et al. Alemtuzumab is safe and effective as immunosuppressive treatment for aplastic anaemia and single-lineage marrow failure: a pilot study and a survey from the EBMT WPSAA. *British journal of haematology*. 2010;148(5):791-6.
29. Olnes MJ, Scheinberg P, Calvo KR, Desmond R, Tang Y, Dumitriu B, et al. Eltrombopag and improved hematopoiesis in refractory aplastic anemia. *N Engl J Med*. 2012;367(1):11-9.
30. Desmond R, Townsley DM, Dumitriu B, Olnes MJ, Scheinberg P, Bevans M, et al. Eltrombopag restores trilineage hematopoiesis in refractory severe aplastic anemia that can be sustained on discontinuation of drug. *Blood*. 2014;123(12):1818-25.
31. Calado RT, Yewdell WT, Wilkerson KL, Regal JA, Kajigaya S, Stratakis CA, et al. Sex hormones, acting on the TERT gene, increase telomerase activity in human primary hematopoietic cells. *Blood*. 2009;114(11):2236-43.
32. Killick SB, Bown N, Cavenagh J, Dokal I, Foukaneli T, Hill A, et al. Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia. *British journal of haematology*. 2016;172(2):187-207.
33. Eapen M, Le Rademacher J, Antin JH, Champlin RE, Carreras J, Fay J, et al. Effect of stem cell source on outcomes after adult unrelated donor transplantation in severe aplastic anemia. *Blood*. 2011.
34. Pillai A, Hartford C, Wang C, Pei D, Yang J, Srinivasan A, et al. Favorable preliminary results using TLI/ATG-based immunomodulatory conditioning for matched unrelated donor allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in pediatric severe aplastic anemia. *Pediatr Transplant*. 2011.
35. Shank B, Brochstein JA, Castro-Malaspina H, Yahalom J, Bonfiglio P, O'Reilly RJ. Immunosuppression prior to marrow transplantation for sensitized aplastic anemia patients: comparison of TLI with TBI. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1988;14(6):1133-41.
36. Marsh JC, Gupta V, Lim Z, Ho AY, Ireland R, Hayden J, et al. Alemtuzumab with fludarabine and cyclophosphamide reduces chronic graft versus host disease after allogeneic stem cell transplantation for acquired aplastic anemia. *Blood*. 2011.
37. Marsh JC, Pearce RM, Koh MB, Lim Z, Pagliuca A, Mufti GJ, et al. Retrospective study of alemtuzumab vs ATG-based conditioning without irradiation for unrelated and matched sibling donor transplants in acquired severe aplastic anemia: a study from the British Society for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2013.
38. Cordonnier C, Einarsdottir S, Cesaro S, Di Blasi R, Mikulska M, Rieger C, et al. Vaccination of haemopoietic stem cell transplant recipients: guidelines of the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *The Lancet infectious diseases*. 2019;19(6):e200-e12.

39. Dominietto A, Tedone E, Soracco M, Bruno B, Raiola AM, Van Lint MT, et al. In vivo B-cell depletion with rituximab for alternative donor hemopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2012;47(1):101-6.
40. Clay J, Kulasekararaj AG, Potter V, Grimaldi F, McLornan D, Raj K, et al. Nonmyeloablative peripheral blood haploidentical stem cell transplantation for refractory severe aplastic anemia. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation.* 2014;20(11):1711-6.

Appendix

Immunosuppressiv behandling

ATG

ATGAM® 40 mg/kg/dag i 4 dagar som 12-18 tim infusion. Alternativ om inte ATGAM finns tillgängligt eller är olämpligt pga grav allergi mot häst är Thymoglobulin® 3,75 mg/kg/dag i 5 dagar eller Grafalon® 5 mg/kg/dag i 5 dagar

CsA initialt 5 mg/kg/dag po med målkoncentrationer 125-175 ng/ml i helblod (kromatografisk metod) eller 175-225 ng/ml (immunokemisk metod). CsA ges under ett år i full dos, därefter långsam uttrappning med 5-10% av initialdosen/månad med planerad utsättning vid 24 månader om stabila blodvärden. För patienter med partiell remission (se nedan) kan behandling behöva ges under ännu längre tid. Vid tecken på fallande blodvärden bör dosen höjas igen om njurfunktionen tillåter.

Eltrombopag 150 mg/dag från dag + 1 och under 6 månader. Patienter som har uppnått CR kan avsluta eltrombopag vid 3 månader (enligt EBMT protokollet)

Prednisolon (el. methylprednisolon) 1-2 mg/kg dag 1-5 med start 30 min innan ATG. Därefter 1 mg/kg till dag 14 med uttrappning följande 14 dagar i avsaknad av serumsjuka.

Understödjande behandling ges med infektionsprofylax (se ovan). Trombocyter ges med mål att hålla TPK nivåer > 20. Omeprazol under steroidbehandling.

G-CSF 5 µg/kg/dag kan ges vid vSAA.

Alemtuzumab IST

Alemtuzumab ges i dos 3 mg dag 1, 10 mg dag 2 och sedan 30 mg dag 3-5.

Premedicinering ges med kortison, antihistamin och paracetamol följt av CsA från dag 7 i en dos av 1 mg/kg. Målkoncentration enligt ovan

Patienter som fått alemtuzumab bör moniteras för EBV och CMV med kvantitativ PCR.

Konditioneringsregimer BMT

Patienter < 40 år med syskondonator

Cyklofosamid 50 mg/kg per dag från dag -5 till -2

r-ATG (Thymoglobulin®) 3,75 mg/kg per dag, dag -3 och -2

Profylax mot akut GVHD ges med cyklosporin och metotrexat 3 doser 10mg/m² dag +1, +3 och +6.

Patienter >40 år med syskondonator

Fludarabin 30 mg/m² per dag från dag -5 till -2

Cyklofosamid 30 mg/kg per dag, dag -5 till -2

r-ATG (Thymoglobulin®) 3,75 mg/kg per dag, dag -3 och -2

Benmärgsinfusion dag 0

Profylax mot akut GVHD ges med cyklosporin och metotrexat 3 doser 10mg/m² dag +1, +3 och +6.

Patienter med obesläktad donator

Standardkonditionering

Fludarabin 30 mg/m² per dag från dag -5 till -2
Cyklofosfamid 30 mg/kg per dag från dag -5 till -2
r-ATG (Thymoglobulin[®]) 3,75 mg/kg per dag, dag -3 och -2
TBI 2 Gy dag -1
Benmärgsinfusion dag 0
Rituximab 200 mg dag +5 för att minska risken för EBV PTLD (39)

Profylax mot akut GVHD ges med cyklosporin och metotrexat 3 doser 10mg/m² dag +1, +3 och +6.

Alternativ konditionering (både syskon och obesläktad donator)

Fludarabin 30 mg/m² dag -5 till -2
Cyklofosfamid 30 mg/kg dag -5 till -2
Alemtuzumab (MabCampath[®]) dos 25 mg sc dag -7 och -1.

Konditionering för haploidentisk transplantation

Cyklofosfamid 14,5 mg/kg x 2, fludarabin 30 mg/m² x 4, TBI 2 Gy. Som GVH profylax används cyklofosfamid 50 mg/kg dag +3 och +4 samt takrolimus och MMF (40). Denna referens använde perifera stamceller.

Den pågående franska fas 2-studien har samma konditionering, använder benmärg men innehåller även ATG 4,5 mg/kg (0,5 mg/kg på dag-9, 2 mg/kg dag -8 och -7) samt rituximab 150 mg/m² (på dag +5).