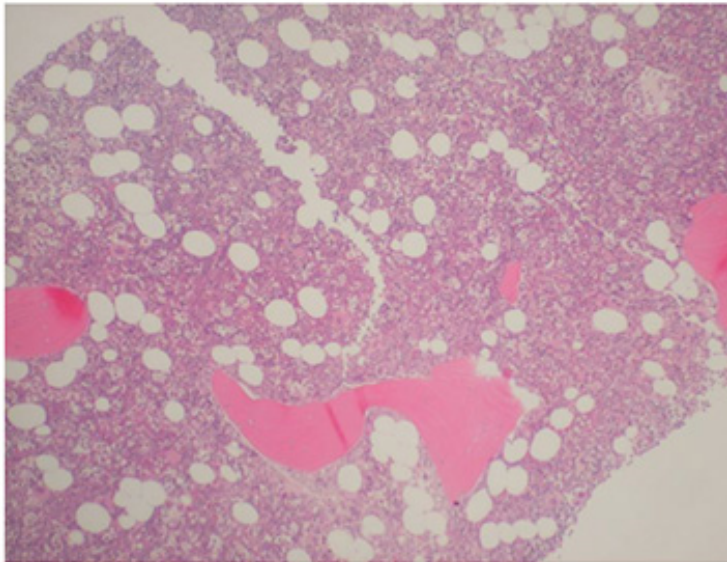
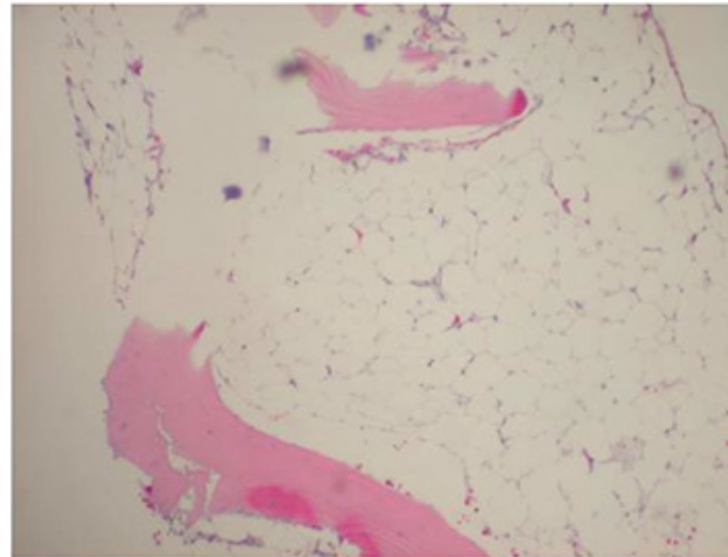


Aplastisk Anemi

Bakgrund, behandling och transfusionsbehov



Healthy bone marrow



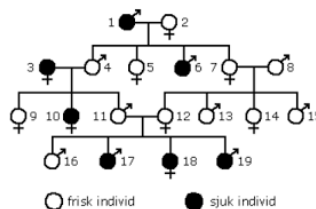
Aplastic anemia

Definition

- Blod: låg cellhalt, krävs pancytopeni
- Benmärg: låg cellhalt, (<30%) lågt antal hematopoetiska stamceller

Tre undergrupper:

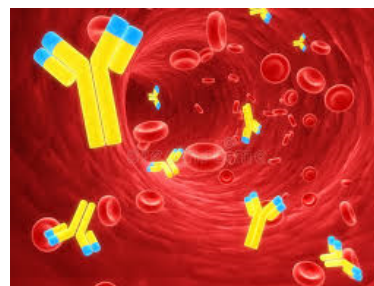
1. Kongenital – 15-20%



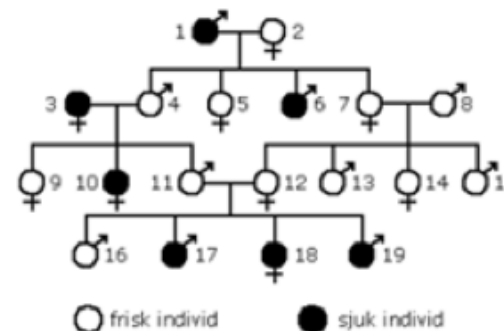
2. Sekundär; strålning eller cytostatika (dosberoende)



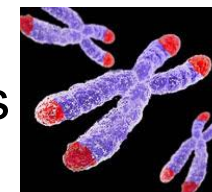
3. Idiopatisk/ förvärvad – 70-80%



Kongenitala

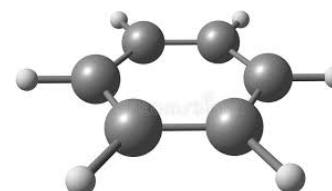
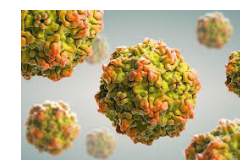


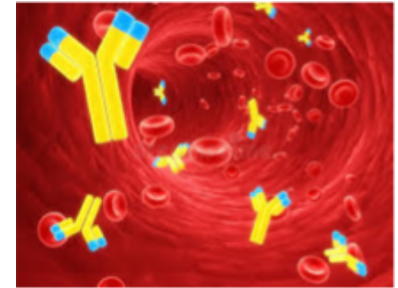
- **Fanconi anemi:** vanligast, oftast medfödda missbildningar, anemi utvecklas under barndomen
- **GATA 2 spektrumsjukdomar,** perifera lymfödem
- **Telomersjukdomar;** noggrann familjeanamnes (lungfibros och levercirrhos)
 - Dyskeratosis congenita (DC) nagel dystrofi, hudpigmentering, oral leukoplaki



Sekundära

- Radioaktiv strålning, TBI >1,5 Gy (>8 Gy dödligt)
- Läkemedel, icke dosberoende
- Cytostatika (Busulfan i högdos)
- Virusinfektioner
 - benmärgshämning men inte utvecklad AA
 - Kortvariga episoder av AA (undantaget svår hepatit och AA)
 - Parvovirus, Hepatit A, B o C, CMV och EBV, HIV
- Kemiska substanser - Bensen





Incidens, Idiopatisk/ förvärvad AA

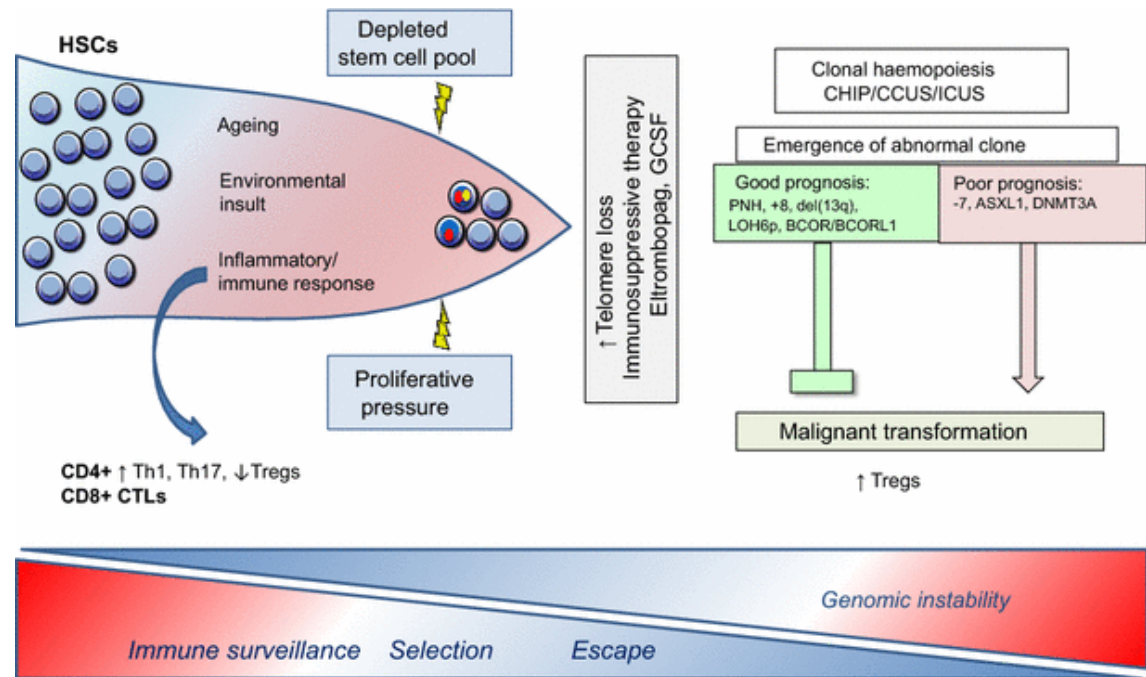
- 2/1.000.000 invånare/år i Skandinavien
- Man : kvinna 1:1
- Åldersfördelningen är bifasisk;
 - 10-25 åå
 - >60 åå

Symptom

- Slemhinne**blödning**
- **Infektioner**, ffa övre/ nedre luftvägsinfektioner, hud, mun och peri-analt. Bakteriella/ svamp vanligare
- **Anemi**: oftast måttlig
- Livshotande om obehandlad



Patogenes, förvärvad AA

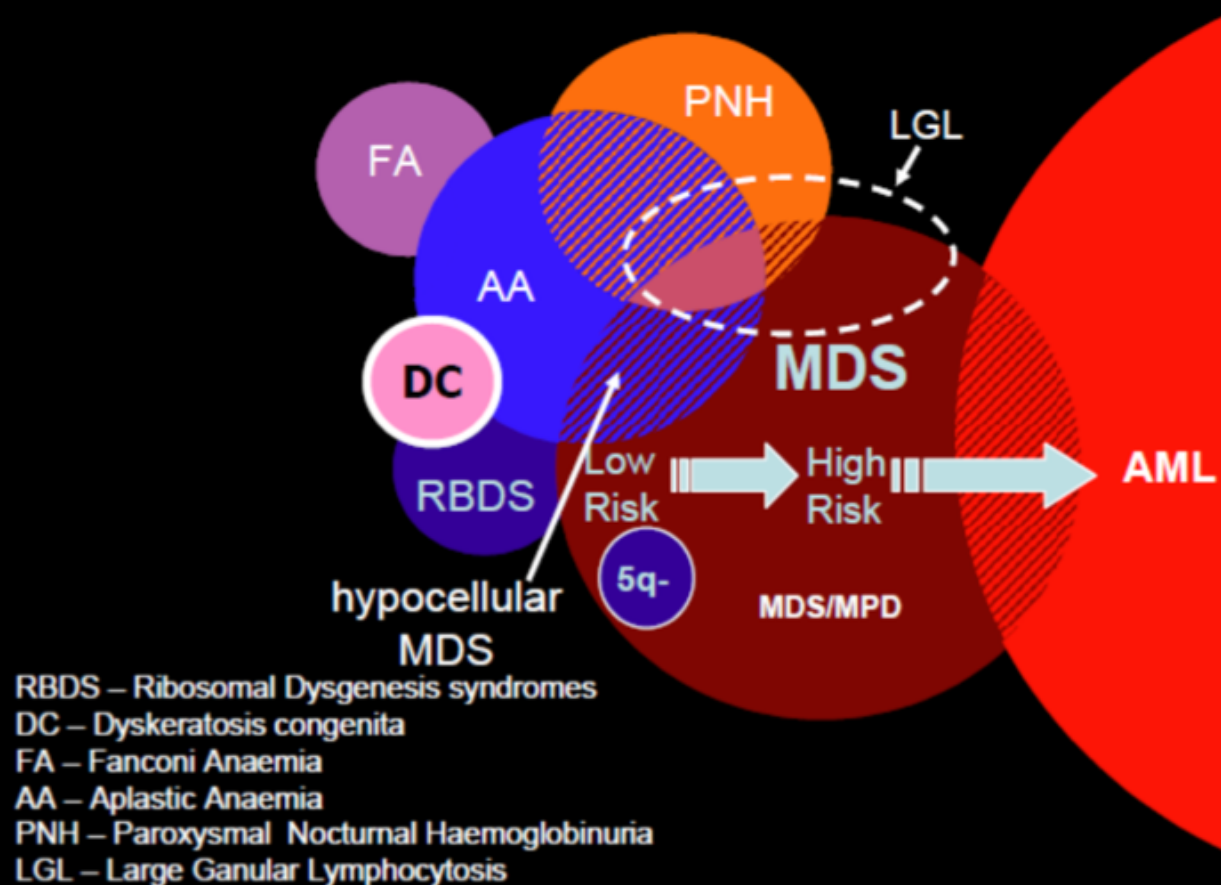


- Autoimmun sjukdom med oligoklonal expansion av cytotoxiska T-celler riktade mot hematopoetiska stamceller.
- Cytotoxiska T-celler utsöndrar gammainterferon, $\text{TNF-}\alpha$ och har Th1 karaktäristika.
- Tregs $\downarrow$, IL17- producerade celler $\uparrow$
- En del har korta telomerer

Definition av svårighetsgrad

- **Severe (sAA):** Minst två av följande
 - Retikulocyter $<20 \times 10^9 / l$ (manuellt) / $<60 \times 10^9 / l$ (maskinellt)
 - ANC $<0,5$
 - Trombocyter <20
- **Very severe AA (vsAA):** samma som sAA men ANC $<0,2$
- **Non severe AA (nsAA):** AA där kriterierna för sAA inte är uppfyllda
 - Hypocellulär benmärg
 - Kriterier för perifera blodvärden inte uppfyllda

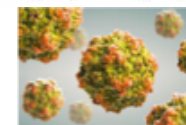
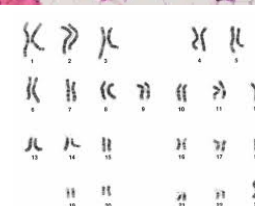
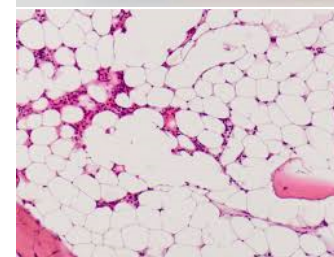
The Bone Marrow Failure Syndromes



Adapted from N. Young, G. Mufti

Utredning- basal

- Blodprover, Hb, LPK, TPK, B-diff, reikulocyter↓↓, B-12, folsyra, S-Fe, järnmättnad, Ferritin, leverstatus
- Benmärgsbiopsi: från 2 lokaler, hypocellulär
- Cytogenetik: 6p, 7 och/eller 13. Diff diagnos hypoplastisk MDS
- Virusserologi(HIV, hepatit B o C, CMV, EBV, ev parvovirus B19)
- HLA-typning, tidigt i förloppet
- Flödescytometri



Understödjande behandling

- Transfusioner:

- **Erythrocyter:**

minska symptom på anemi, ålder/co-morbiditet
(hjärt/lungsjukdom)

- **Trombocyt** (Sagmeister *et al*, 1999)

Retrospektiv studie 18706 patientdagar med TPK<10, kron sAA, öppenvård, TPK transf 1135, 88% TPK <10, intervall median 10 dagar. 3 icke letala större blödningar

- <10 om aktiv behandling
 - <20 om pågående ATG, eller samtidig sepsis

- **Granulocyttransfusioner**; svårbehandlad infektion



Understödjande behandling

- Bestrålade och leukocytreducerade blodprodukter

Leukocytfiltrerade blodprodukter

- Minskar risk för allo-immunisering
- Minskar risk för GVH reaktion efter allo-SCT

Bestrålade produkter:

- Förhindrar risken för transfusionsorsakad GVHD, 100% mortalitet
- Reducerar risk för alloimmunisering (vanligt vid AA)
- Immunosuppressiv behandling; under och 6 mån efter.
- Aktuell för BMT



Understödjande behandling

Patienter refraktära för TRC-transfusion;

- HLA alloimmunisering och välj HLA matchade TRC-transfusioner.
- Trombocytspecifika antikroppar (HPA)



Understödjande behandling

- Infektionsprofylax
 - vsAA och långvarig neutropeni: risk invasiva svampinfektioner (aspergillusteckning) kan övervägas till patienter samt vid IST
 - PCP efter IST
 - Valaciclovir/aciclovir vid ATG
- G-CSF:
 - Första månaden på patienter med vsAA då granulocytökningen har prediktiv betydelse för respons på IST
- Kelerande behandling
 - Höga järnnivåer, ökad transplantationsrelaterad mortalitet och försämrad märgfunktion.
 - Speciellt viktigt om kandidat för BMT

Specifik behandling

Remissionssyftande behandling

- **Primär behandling**

1. IST – immunosuppressiv terapi
2. BMT – benmärgstransplantation

- **Sekundär behandling**

1. IST
 2. BMT
 3. Eltrombopag - Revolade®
 4. Androgener
- 

BMT- allogen stamcellstransplantation

- <40 år (sAA och vsAA) och HLA identiskt syskon
- Övervägas <50 år utan komorbiditet
- Om flera tillgängliga donatorer finns välj:
 - Kvinnlig donator
 - CMV serostatus skall matchas
- Obesläktad donator (URD), andra linjens behandling även för <40 år, kommer efter behandlingsförsök med IST

Stamcellskälla

- Benmärg föredras i alla situationer



IST – immunosuppressiv terapi

- > 40 år, förstahandsbehandling
- < 40 år utan syskondonator

Table 2. Hematologic Response at 3 and 6 Months to Horse ATG and Rabbit ATG.

Response	Horse ATG (N=60) no. (%)	95% CI	Rabbit ATG (N=60) no. (%)	95% CI	P Value
At 3 mo	37 (62)	49–74	20 (33)	21–46	0.002
At 6 mo	41 (68)	56–80	22 (37)	24–49	<0.001

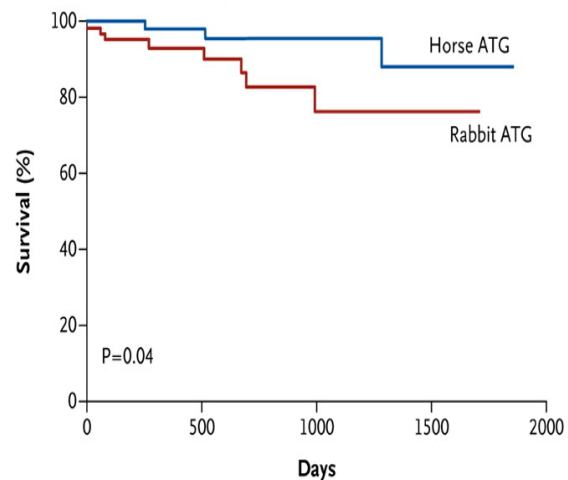
Scheinberg NEJM
2011;365,430

1:a hands val:

- Ciklosporin + ATG (antithymocytglobulin) och kortison
 - ATGAM (häst-ATG) förstahandsalternativ då effektivare än kanin-ATG som även har ökad risk sena infektionskomplikationer
- Enbart Ciklosporin (Sandimmun®)
 - Kan övervägas till äldre, ffa med nsAA, och med co-morbiditet



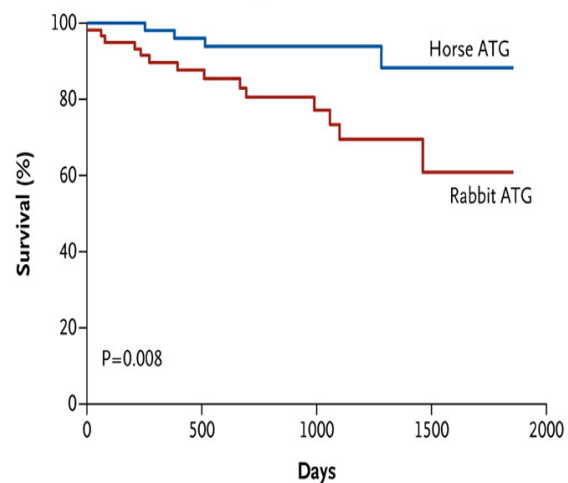
A Data Censored for Stem-Cell Transplantation



No. at Risk

Horse ATG	60	39	23	10
Rabbit ATG	60	34	12	1

B Data Not Censored for Stem-Cell Transplantation



No. at Risk

Horse ATG	60	44	27	12
Rabbit ATG	60	41	22	6

Häst: ATGAM® 40 mg/kg/dag i 4 dagar

(Kanin: Thymoglobulin® 3,75 mg/kg/dag i 5 dagar

Grafalon® 5 mg/kg/dag i 5 dagar)

Ciklosporin: Målkoncentrationer 125-175 ng/ml i helblod (kromatografisk metod) eller 175-225 ng/ ml (immunokemisk metod).
Behandlingstid vid respons (6)-12 månader, därefter successiv nedtrappning.

IST – immunosuppressiv terapi

- Respons oftast inom 3 månader men kan dröja upp till 6 mån
- Patienter inte svarat på första IST efter 4 månader överväg BMT
- Om allo-SCT ej aktuell överväg;
 - Upprepad IST – svarsfrekvens 30-35% (högre vid recidiv efter IST- 55-60%). Oftast ges kanin ATG vid andra tillfället.
 - Androgener
 - Elthrombopag
- Relaps efter IST i 15-20%
- Risk utveckla MDS eller PNH



Primär behandling vid nsAA

- Avvakta
 - -50% progredierar till sAA
 - Spontan remission förekommer
- IST vid klinisk indikation
- BMT inte aktuellt vid nsAA



Eltrombopag (Revolade®)

- Trombopoetin receptor agonist
- Prospektiv fas II studie (Desomond *et al* 2014)-
 - 43 patienter med refraktär sAA
 - hematologiskt svar 40% av refraktära patienterna.
- EMA: godkänt, refraktära mot IST och där BMT inte är ett alternativ
- T Revolade 50 mg 1x1, XIV, upptrappning med 25 mg var 14:e dag till maxdos 150 mg/d för de patienter som inte svarar med stigande neutrofila eller sjunkande transfusionsbehov.
- Avbryts om ej respons inom 6 månader
- Ökad risk utveckla MDS, följ med benmärg och cytogenetik

Androgener

- Problem med biverkningar
- Effekt genom ökad telomerasaktiviteten i CD34+ celler
- Danazol, ffa kvinnor som inte svarar på IST och inte är aktuella för transplantation
- Testosteron



