

## G-CSF, GM-CSF och erytropoietin inom hematologi och onkologi

Rutinmässig användning av de hematologiska tillväxtfaktorerna G-CSF och GM-CSF rekommenderas inte vid cytostatikabehandling av solida tumörer, hematologiska maligniteter eller lymfom medan erytropoietin rekommenderas som alternativ till blodtransfusion till cancerpatienter med symtomgivande anemi. Detta är några av de behandlingsrekommendationer som utarbetades vid ett expertmöte som Läkemedelsverket anordnade i samarbete med norska Legemiddelsverket den 12-13 september 2000. Sidan 9.

## Shengenavtalet

Den 25 mars inträdde Sverige i Schengensamarbetet. Enligt avtalet skall den som behandlas med narkotikaklassat läkemedel och önskar medföra detta vid resa till annat Schengenland medföra ett intyg från berörd myndighet i bosättningslandet. För den som är bosatt i Sverige utfärdas intyget av Läkemedelsverket. Intyget skall fyllas i av den läkare som förskrivit det narkotiska läkemedlet. Blanketten kan beställas från Läkemedelsverkets och finns även tillgänglig på Läkemedelsverkets hemsida samt även tillgänglig på apoteken. Förteckning över läkemedel som är narkotikaklassade i Sverige finns på sidan 3.

## Fotosensibiliserande läkemedel

Läkemedelsverket har gjort en genomgång av biverkningsrapporter avseende fotosensibilisering under den senaste tioårsperioden. På sidan 47 återfinns en lista över de oftast rapporterade läkemedlen.

## Fenylpropanolamin (Rinomar, Rinexin) – eventuell risk för hjärnblödning

Resultat från en amerikansk vetenskaplig studie pekar på att det kan finnas ökad risk för hjärnblödning vid behandling med läkemedel innehållande fenylpropanolamin. Den ökade risken fann man hos kvinnor som tagit substansen i viktminskande syfte.

Enligt Läkemedelsverkets värdering ger studien ej stöd för att ökad risk föreligger vid användning på de indikationer som idag finns godkända i Sverige. EU:s expertgrupp för läkemedelsbiverkningar gör samma bedömning. Sidan 49.

## Behandling med Zyrlex (cetirizin) och leverpåverkan

I WHO:s internationella biverkningsregister finns sammanlagt ett åttiotal rapporter rörande cetirizinbehandling och leverpåverkan. Sidan 43.

## Nya läkemedel

**Zeldox (ziprasidon)** är ett nytt antipsykotikum som visat effekt både på positiva (produktiva) och negativa (deficit) schizofrenisymtom. Sidan 57.

**Pramace och Tiatic (ramipril)** Ny indikation: "Etablerad aterosklerotisk kärlsjukdom (med eller utan typ 2 diabetes): prevention av hjärtinfarkt, stroke eller kardiovaskulär död". Ramipril bedöms vara ett värdefullt tillägg till övrig konventionell behandling för sekundär profylax till patienter med etablerad aterosklerotisk kärlsjukdom. Sidan 65.

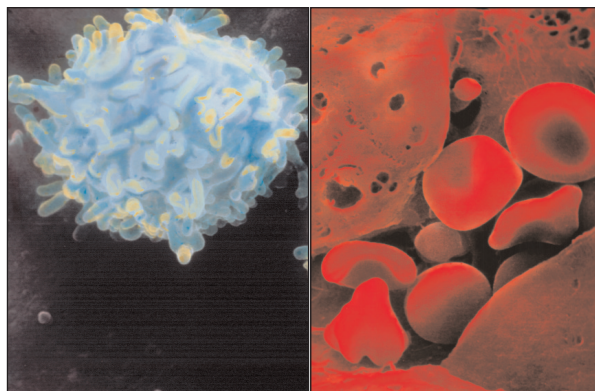


Foto: Sjöberg Classic

# Innehåll

## Observanda

- Schengenavtalet och narkotikaklassade läkemedel .....3
- Svart Viagra kan vara dyrbar placebo .....7
- Planerade workshops för år 2001 .....7
- Kompletteringar till behandling av hepatit C-virus .....7

## G-CSF, GM-CSF och erythropoietin inom hematologi och onkologi

### Rekommendationer .....9

### Bakgrundsdokumentation

- Blodbildning och hematopoetiska tillväxtfaktorer .....17
- G-CSF och GM-CSF vid akut leukemi .....18
- G-CSF och GM-CSF vid behandling av maligna lymfom .....20
- Behandling av myelodysplastiska syndrom med G-CSF, GM-CSF erythropoietin .....23
- C-CSF, GM-CSF och erythropoietin vid behandling av aplastisk anemi .....26
- G-CSF och GM-CSF till patienter med solida tumörer .....28
- Kroniska neutropenier .....30
- Mobilisering av perifera stamceller med hematopoetiska tillväxtfaktorer .....31
- GM-CSF och G-CSF efter allogen stamcellstransplantation .....34
- Vekstfaktorer etter autolog stamcellstransplantation .....37
- Erythropoietin och anemi vid lymfom/myelom .....38
- Anemi hos patienter med icke hematologiska maligniteter – vad är den evidensbaserade kunskapen för användning av erythropoietin? .....39
- Effekt av G-CSF, GM-CSF og EPO på livskvalitet ved maligne sykdommer: en vurdering av den foreliggende dokumentasjon .....39

## Biverkningsnytt

- Behandling med Zyrlex (cetirizin) ledde till svår leverreaktion .....43
- Hemolytisk anemi av receptfri medicin .....44
- Lipidsänkande medel (statiner och fibrater) och pankreatit .....44
- Viktigt att beakta riskfaktorer vid förskrivning av p-piller .....45
- Arava (leflunomid) – leverbiverkningar. Skärpta rekommendationer for levermonitorering .....45
- Fotosensibiliserande läkemedel – En genomgång av rapporterade fall 1991-2000 .....47
- Fenylpropanolamin (Rinomar, Rinexin) och eventuell risk for hjärnblödning .....49

## Inbjudan

### Läkemedelsmonografier

- Synercid (quinupristin/dalfopristin) .....53
- Zeldox kapslar (ziprasidon) Zeldox intramuskulär beredningsform (ziprasidonmesylat) .....57
- Eloxatin (oxaliplatin) .....61
- Pramace (ramipril) Triatec (ramipril) .....65
- Cilest (norgestimat 250 mikrogram och etinylöstradiol 35 mikrogram) .....69
- Yasmin (drospirenon/etinylöstradiol) .....71

### Översikt över läkemedelsmonografier

2000-2001 .....73

### Biverkningsblanketter

- Biverkningsblankett .....79
- Vad skall rapporteras? .....80
- Biverkningsblankett for djur .....81



## LÄKEMEDELSVERKET

MEDICAL PRODUCTS AGENCY

### Information från LäkeMedelsverket

Box 26, 751 03 Uppsala  
Telefon: 018-17 46 00  
Telefax: 018-54 85 66  
Ansvarig utgivare:  
Gunnar Alvan

### Redaktion:

Christina Brandt, Björn Beermann,  
Brigita Jansson Delslind  
Ytterligare exemplar kan rekvireras från  
**Enheten för läkemedelsinformation och  
-konsumtion**



GRAPHIUM  
Print & Distribution

ISSN 1101-7104

## Schengenavtalet och narkotikaklassade läkemedel

### Information om intyg vid resa

Den 25 mars 2001 har Sverige inträtt i Schengensamarbetet. Enligt Schengenavtalet skall den som behandlas med narkotikaklassat läkemedel och önskar medföra detta vid resa till annat Schengenland även medföra ett intyg från den behöriga myndigheten i bosättningslandet. De länder som för närvarande deltar i Schengensamarbetet är Belgien, Danmark, Finland, Frankrike, Grekland, Holland, Italien, Island, Luxemburg, Norge, Portugal, Spanien, Sverige, Tyskland och Österrike.

För den som är bosatt i Sverige utfärdas intyget av Läkemedelsverket.

Intygsblankett finns på Läkemedelsverkets hemsida och kan fyllas i direkt på bildskärmen, men kan inte skickas elektroniskt. Blanketten finns även tillgänglig på apoteken. Den kan också beställas från Läkemedelsverket skriftligen eller på telefon 018-17 46 00.

- Blanketten skall fyllas i av den läkare som förskrivit det narkotiska läkemedlet.
- En separat blankett skall fyllas i för varje narkotiskt preparat.
- Intyget är giltigt i högst 30 dagar och får avse narkotiskt läkemedel för högst 30 dagars förbrukning.

Av läkaren ifylld intygsblankett skall sändas till Läkemedelsverket, Box 26, 751 03 Uppsala. Blan-

ketten (eller blanketterna) skall ges in i original och kan således inte skickas via fax. För att den sökande skall vara säker på att få intyget i tid bör blanketten vara Läkemedelsverket till handa senast en vecka före avresan. Läkemedelsverket tar tills vidare inte ut någon avgift för intyget.

- **Läkemedelsverkets intyg i original skall medföras vid resa.**

Den som avser att resa från Sverige till ett land utanför Schengenområdet behöver inget intyg från Läkemedelsverket om narkotikaklassade läkemedel. För den som reser in i Sverige från land utanför Schengenområdet gäller liksom tidigare Läkemedelsverkets föreskrifter om kontroll av narkotika, LVFS 1997:11. Denna föreskrift gäller också vid inresa i Sverige från annat Schengenland när det narkotikaklassade läkemedlet skrivits ut i ett annat land än bosättningslandet.

En förteckning över läkemedel som är narkotikaklassade i Sverige följer nedan. Förteckningen är också utlagd på Läkemedelsverkets hemsida ([www.mpa.se](http://www.mpa.se)). Observera att det kan finnas mindre skillnader i narkotikaklassningen mellan medlemsländerna. Det är klassningen i det Schengenland som den resande skall besöka som avgör om intyg behövs.

*Juridiska funktionen*

## Narkotikaklassade läkemedel godkända för försäljning i Sverige per 2001-03-13. Gäller för samtliga beredningsformer/styrkor och företag

Med reservation för eventuella felaktigheter

Läkemedel	Klassificering
Alprazolam	Narkotika fört. IV/V
Apodorm	Narkotika fört. IV/V
Apozepam	Narkotika fört. IV/V
Depolan	Narkotika fört. II
Diazepam	Narkotika fört. IV/V
Dilaudid	Narkotika fört. II
Dilaudid-Atropin	Narkotika fört. II
Dolcontin	Narkotika fört. II
Dolcontin Unotard	Narkotika fört. II
Dormicum	Narkotika fört. IV/V
Durogesic	Narkotika fört. II
Fenemal	Narkotika fört. IV/V
Fentanyl	Narkotika fört. II
Flunitrazepam	Narkotika fört. IV/V
Fluscand	Narkotika fört. IV/V
Halcion	Narkotika fört. IV/V
Heminevrin	Narkotika fört. IV/V
Iktorivil	Narkotika fört. IV/V
Imovane	Narkotika fört. IV/V
Ketodur	Narkotika fört. II
Ketogan	Narkotika fört. II
Ketogan novum	Narkotika fört. II
Leptanal	Narkotika fört. II
Maxidon	Narkotika fört. II
Metadon	Narkotika fört. II
Midazolam	Narkotika fört. IV/V
Midazoparent	Narkotika fört. IV/V
Mogadon	Narkotika fört. IV/V
Morfin	Narkotika fört. II
Morfin Epidural	Narkotika fört. II
Morfin Special	Narkotika fört. II
Morfin-Skopolamin	Narkotika fört. II
Nitrazepam	Narkotika fört. IV/V
Opidol	Narkotika fört. II
Oramorph	Narkotika fört. II
Oxascand	Narkotika fört. IV/V
OxyNorm	Narkotika fört. II
Oxycontin	Narkotika fört. II
Oxynorm	Narkotika fört. II
Petidin	Narkotika fört. II
Rapifen	Narkotika fört. II
Rohypnol	Narkotika fört. IV/V
Sobril	Narkotika fört. IV/V
Somadril	Narkotika fört. IV/V
Sosegan	Narkotika fört. II
Spasmofen	Narkotika fört. II
Stesolid	Narkotika fört. IV/V
Stesolid novum	Narkotika fört. IV/V
Stesolid prefill	Narkotika fört. IV/V
Stilnoct	Narkotika fört. IV/V
Subutex	Narkotika fört. IV/V
Sufenta	Narkotika fört. II
Temesta	Narkotika fört. IV/V
Temgesic	Narkotika fört. IV/V
Triazolam	Narkotika fört. IV/V
Xanor	Narkotika fört. IV/V
Zopiklon	Narkotika fört. IV/V

<b>Intyg för medförande av narkotikaklassat läkemedel inom ramen för medicinsk behandling enligt Schengenkonventionens artikel 75</b>			
Sverige Land	Uppsala Ort	200 - - . Datum	(1)
<b>A Förskrivande läkare:</b>			
_____	_____	_____	(2)
(Efternamn)	(Förnamn)	(Telefon)	(3)
_____			(3)
(Adress)			(3)
_____	_____		(4)
(Läkarens stämpel)	(Läkarens namnteckning)		(4)
<b>B Patient</b>			
_____	_____	_____	(6)
(Efternamn)	(Förnamn)	(Passnummer)	(5) (6)
_____	_____	_____	(8)
(Födelseort)	(Födelsedatum)		(7) (8)
_____	_____	_____	(10)
(Nationalitet)	(Kön)		(9) (10)
_____			(11)
(Hemadress)			(11)
_____	(12)	<u>Från</u> _____ <u>till</u> _____	(13)
(Resans längd i dagar)		(Tillståndets giltighetstid, max 30 dagar)	(12) (13)
<b>C Förordnat läkemedel</b>			
_____	(14)	_____	(15)
(Läkemedelsnamn)		(Läkemedelsform)	(14) (15)
_____	(16)	_____	(17)
(Verksam substans internationella namn)		(Styrka)	(16) (17)
_____	(18)	_____	(19)
(Dosering)		(Total mängd av verksam substans)	(18) (19)
_____			(20)
Behandlingens varaktighet under resan, max 30 dagar			(20)
_____			(21)
(Anmärkningar)			(21)
<b>D Intygande myndighet</b>			
Läkemedelsverket	(22, 23)		
Box 26			
SE-751 03 UPPSALA			
Tel.: +46 (0)18 174600			
_____			(24)
(Myndighetens stämpel och underskrift)			(24)

**Bilaga** – Intyg för medförande av narkotikaklassat läkemedel inom ramen för medicinsk behandling enligt Schengenkonventionens artikel 75

<b>Certification to carry drugs and/or psychotropic substances for treatment purposes – Schengen Implementing Convention – Article 75</b>	<b>Certificat pour le transport de stupéfiants et/ou de substances psychotropes à des fins thérapeutiques – Article 75 de la Convention d’application de l’Accord de Schengen</b>
(1) country, town, date	pays, délivré à, date
<b>A Prescribing doctor</b> (2) name, first name, phone (3) address (4) in cases of issuing by doctor: stamp, signature of doctor	<b>Médecin prescripteur</b> nom, prénom, téléphone adresse en cas de délivrance par un médecin: cachet, signature du médecin
<b>B Patient</b> (5) name, first name (6) no. of passport or other identification document (7) place of birth (8) date of birth (9) nationality (10) sex (11) address (12) duration of travel in days (13) validity of authorisation from/to – max. 30 days	<b>Patient</b> Nom, prénom n° du passeport ou du document d’identité lieu de naissance date de naissance nationalité sexe adresse durée du voyage en jours durée de validité de l’autorisation du/au – max. 30 jours
<b>C Prescribed drug</b> (14) trade name or special preparation (15) dosage form (16) international name of active substance  (17) concentration of active substance (18) instructions for use (19) total quantity of active substance (20) duration of prescription in days – max. 30 days (21) remarks	<b>Médicament prescrit</b> nom commercial ou préparation spéciale forme pharmaceutique dénomination internationale de la substance active  concentration de la substance active mode d’emploi quantité totale de la substance active durée de la prescription, en jours – max. 30 jours remarques
<b>D Issuing/accrediting authority</b> (delete no applying) (22) expression (23) address, phone (24) stamp, signature of authority	<b>Autorité qui délivre/authentic</b> (biffer ce qui ne convient pas) désignation adresse, téléphone sceau, signature de l’autorité



## Svart Viagra kan vara dyrbar placebo

Enligt information från olika källor säljs Viagra illegalt. Läkemedelsverket har nu fått information om insmuggningsförsök till Finland av Viagratabletter från Estland. Vid en rutinkontroll av en person i den finska tullen påträffades 150 förpackningar Viagra á 50 tabletter. Tabletternas färg liknade Viagras men formen var inte identisk. Laboratorieanalys visade att tabletterna inte innehöll någon aktiv substans.

Detta är ett av de första exemplen på införsel av förfälskade läkemedel till Norden. I utvecklingsländerna är försäljning av sådana läkemedel ett mycket stort problem som WHO försöker få ordning på. Det är också ett exempel på att man vet inte vad man får då man köper läkemedel illegalt. I detta fall före-

låg inte någon medicinsk risk men det finns exempel på den potentiella risk man utsätter sig för vid bruk av illegala läkemedel. För några år sedan analyserade Läkemedelsverket insmugglat tillväxthormon från dåvarande Sovejtunionen. Analysen talade starkt för att hormonet var utvunnet från mänskliga hypofyser. Sådana preparat medför hög risk för Creutzfeldts-Jacobs sjukdom.

Läkemedelsverket varnar ånyo för illegala läkemedel.

*Björn Beermann,  
Läkemedelsverket*

## Planerade workshops för år 2001

Läkemedelsverket arrangerar årligen ett antal expertmöten som utmynnar i behandlingsrekommendationer, vilka publiceras i information från Läkemedelsverket samt på verkets hemsida med adresserna [www.mpa.se](http://www.mpa.se) och [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se). Några av dessa workshops genomförs i samarbete med norska läkemedelsverket, Statens legemiddelverk, SLV. Ämnena väljs utifrån förslag från framför allt specialistföreningar och läkemedelskommittéer men önskemål kan även komma från enskilda läkare/veterinärer. Skicka därför gärna in förslag på lämpliga workshop-ämnena!

### Följande workshops är inplanerade för år 2001

- Riktlinjer för användning av opioider vid behandling av svåra, långvariga icke-cancerrelaterade smärttillstånd
- Behandling av CMV-infektioner
- Handläggning av faryngotonsilliter
- Farmakologisk behandling av astma
- Smärtbehandling och anestesi hos hund och katt
- Behandling av rinit
- Hud- och mjukdelsinfektioner
- Behandling av HIV-infektioner
- Riktlinjer för behandling av KOL

## Kompletteringar till behandling av hepatit C-virus

Sedan expertmötet angående behandling av hepatit C virus (HCV) infektion hölls den 5-6 maj 1999 har redan två händelser inträffat som gör att RAV och LV vill ge följande komplettering och kommentar till den tidigare publicerade HCV behandlingsrekommendationen.

### Registrering av pegylerat interferon

Det första pegylerade interferonet har nu blivit godkänt i Sverige (peg-interferon alfa-2b, PegIntron®, Schering-Plough). Pegylering innebär att interferonmolekylen binds till polyetylen glykol vilket ger en betydligt förlängd clearance med kvarstående

interferoneffekt under en hel vecka efter given dos. Godkännandet gavs på basen av en stor studie\* inkluderande 1219 patienter, som visade att fler patienter med kronisk hepatit C som behandlades under 12 månader med pegylerat interferon i monoterapi (1,0 µg/kg kroppsvikt en gång per vecka) fick ett kvarstående virologiskt svar (25% av totalt 305 patienter) än de som fick monoterapi med vanligt alfa 2b-interferon i standarddos (3 ME tre gånger per vecka) (12% av totalt 303 patienter). Man kan förmoda att kombinationsbehandling med ribavirin och pegylerat interferon är effektivare än den rekommenderade kombinationsbehandlingen med opegylerat interferon och ribavirin, men de stora

studier som gjorts avseende detta är ännu inte publicerade i tillräcklig omfattning för att i nuläget ändra expertmötets tidigare rekommendation. Dessutom är kombinationsbehandling med pegylerat interferon ännu inte godkänd inom EU.

\*För detaljer se produktresumé publicerad av EMEA (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products)  
Doc. Ingrid Uhnoo och Doc. Rune Wejstål, 2001-01-25

## Övergång från HCV RNA kopior/mL till internationella enheter/mL (IU/mL)

Vid the International Consensus Conference on Hepatitis C i Rotterdam, maj 2000 rekommenderades att HCV RNA mängd i plasma i fortsättningen

ska uttryckas i IU/mL plasma istället för RNA kopior/mL. I enlighet med detta beslut har HCV-kit tillverkare börjat ändra sina tester så att svaren anges i IU/mL och dessa tester används redan vid flera av de virologiska laboratorerna i Sverige. Detta innebär att rekommendationen att, 48 veckors behandling ska ges till patienter med genotyp 1 och virusmängd >2-3 milj kopior/mL redan blivit inaktuell. Motsvarande brytpunkt i IU/mL blir istället därför 0,8-1,2x10<sup>6</sup> IU/mL. Notera dock att brytpunkten redan från början var osäker, eftersom tillräckliga data saknades för att precisera en exakt gräns. Ytterligare osäkerhet har nu tillkommit eftersom omräkningsfaktorn mellan kopior och IU inte heller är helt fastställd.

### Uppdaterad faktaruta

#### Behandlingsregim för vuxna

Inj alfa-interferon s.c. 3 miljoner enheter (MU) 3 ggr /vecka +  
ribavirin p.o 1000 mg (vikt <75kg) - 1 200 mg (vikt >75kg) /dag

#### Tidigare obehandlade patienter (naiva)

Alfa-interferon + ribavirin i 24 veckor

Genotyp non-1 (oavsett virusmängd)

Genotyp 1 med virusmängd < 0,8 - 1,2 x 10<sup>6</sup> IU/mL\*

Alfa-interferon + ribavirin i 48 veckor

Genotyp 1 med virusmängd ≥ 0,8 - 1,2 x 10<sup>6</sup> IU/mL\*

#### Patienter med virologiskt återfall efter tidigare interferonbehandling (relapsers)

Alfa-interferon + ribavirin 24 veckor\*\*

#### Patienter som inte svarat virologiskt på tidigare interferonterapi (non-responders)

Tillräcklig dokumentation för behandlingsrekommendation saknas

\*) Gränsen motsvarar den tidigare gränsen på 2-3 x 10<sup>6</sup> RNA kopior/mL plasma. Gränsen är osäker, tillräckliga data saknas för att precisera en exakt gräns.

\*\*\*) Hittills är endast 24 veckors behandlingstid dokumenterad. Det är dock visat att patienter med genotyp 1 och hög virusmängd svarar sämre.

Doc. Jan Albert och Prof Anders Sönnernborg, 2001-01-25



---

---

# G-CSF, GM-CSF och erythropoietin inom hematologi och onkologi

## – Rekommendationer

### Huvudbudskap

- Rutinmässig användning av G-CSF eller GM-CSF rekommenderas ej vid cytostatikabehandling av solida tumörer, hematologiska maligniteter eller lymfom. G-CSF rekommenderas som primär profylax om risken för febril neutropeni bedömes vara större än 40%.
- G-CSF rekommenderas vid skörd av perifera stamceller inför autolog eller allogen stamcells transplantation samt vid kronisk svår neutropeni.
- Erythropoietin-behandling rekommenderas som alternativ till blodtransfusion till cancerpatienter med symtomgivande anemi. EPO kan även vara indicerat till vissa cancerpatienter som profylax mot cytostatikautlöst anemi samt vid symtomgivande måttlig och lindrig anemi.

### Översikt av det hematopoetiska systemet och tillväxtfaktorerna

All blodbildning utgår från hematopoetiska stamceller i benmärgen, vilka kräver specifika tillväxtfaktorer för att dela sig och differentiera till mogna blodceller. Tillväxtfaktorerna är små proteiner och verkar via specifika cellytesreceptorer på stamcellerna men de intracellulära signalvägarna är bara delvis kända. Ett tjugotal tillväxtfaktorer är idag kända och genetiskt och molekylärt karakteriserade, men få finns tillgängliga för kliniskt bruk. Av dessa används idag främst erythropoietin (EPO), granulocyt-kolonistimulerande faktor (G-CSF) och granulocyt/makrofag-kolonistimulerande faktor (GM-CSF). Deras effekter begränsas i stort sett till respektive utmognadslinje av blodbildningen. Så har exempelvis EPO sina främsta effekter på produktionen av röda blodkroppar och i någon mån på trombocytbildningen, medan andra differentieringslinjer inte påverkas. G-CSF och GM-CSF har, utöver en stimulerande effekt på granulocyt- och monocytproduktionen, också förmåga att mobilisera stamceller från benmärgen ut i blodbanan via mekanismer som hittills är ofullständigt kända. GM-CSF används i försök att stimulera den immunologiska reaktiviteten hos dendritiska celler. Tillväxtfaktorer med direkta effekter på de mest omogna stamcellerna (exempelvis stamcells-faktor, Flt3-ligand, trombopoietin) prövas för närvarande kliniskt men deras framtida användning kan ännu ej bedömas.

### Faktaruta 1. Läkemedelsnyckel

G-CSF: filgrastim (Neupogen), lenograstim (Granocyte)
GM-CSF: molgramostim (Leucomax) erythropoietin: (Eprex, Recormon)

### Farmakoekonomi

Ett antal studier har genomförts för att utvärdera de hälsoekonomiska effekterna av dessa preparat. De flesta av dessa är genomförda i USA. Då sjukvårdskostnaderna etc skiljer sig mycket från våra är resultaten svårligen överförbara till skandinaviska förhållanden.

### G-CSF och GM-CSF vid hematologiska sjukdomar

#### Svår kronisk neutropeni

Svår kronisk neutropeni definieras som ett tillstånd med granulocytantal  $<0,5 \times 10^9/L$  under minst tre månader. I Sverige finns sannolikt färre än 100 patienter med denna sjukdom. Kroniska neutropenier kan delas upp i tre huvudgrupper, Kostmanns sjukdom, cyklisk neutropeni och idiopatisk neutropeni.

G-CSF-behandling är indicerat vid alla dessa tre tillstånd (rekommendationsgrad A). Undantag kan vara patienter utan svår infektionsproblematik. G-CSF-behandling leder till normalisering av granulocyttalet (evidensgrad 2a), eliminerar översjuklighet i infektioner (evidensgrad 2a) och ökar livskvalitet (evidensgrad 2b) samt har få akuta och kroniska biverkningar (evidensgrad 2a). Tillstånden kräver kontinuerlig behandling. Doseringen är individuell. Patienter med Kostmanns sjukdom behöver högre doser än de med cyklisk och idiopatisk neutropeni. Det finns erfarenhet av upp till 13 års G-CSF-behandling av ett antal patienter.

Patienter med Kostmanns sjukdom löper en ökad risk att utveckla MDS och akut leukemi. Det är inte känt om G-CSF-behandlingen ökar denna risk.

#### Akut leukemi

G-CSF och GM-CSF har prövats vid såväl induktions- som konsolideringsbehandling av akuta leukemier. Avsikten har varit dels att förbättra behandlingssvaret genom stimulering av de leukemiska cellerna så att de får ökad cytostatikakänslighet dels att motverka cytostatikainducerad neutropeni och dess följder. Båda medlen reducerar neutropeniperioden men de flesta studierna visar ingen kliniskt betydelsefull minskning av antalet feberepisoder eller infek-

tioner (evidensgrad 1a). Biverkningsprofilen är mer gynnsam för G-CSF (evidensgrad 1a). Remissionsfrekvens och överlevnad påverkas ej (evidensgrad 1a). Rutinmässig profylax rekommenderas inte (rekommendationsgrad A).

#### **Myelodysplastiska syndrom (MDS)**

MDS utgör en heterogen grupp stam-cellssjukdomar, som kännetecknas av mognadsstörningar i benmärgen med varierande grad av pancytopeni.

#### *G-CSF, GM-CSF*

Övertygande effekt på infektionsfrekvens eller överlevnad vid ensambehandling med G-CSF och GM-CSF har inte påvisats (evidensgrad 2b), även om granulocyttallet ökar hos patienter med neutropeni (evidensgrad 1b). Tillägg av G-CSF eller GM-CSF vid cytostatikabehandling av MDS i transformation har inte visats påverka infektionsfrekvens, leukemiförlopp eller överlevnad (evidensgrad 1b).

Rutinmässig behandling med G-CSF eller GM-CSF i dessa situationer rekommenderas inte (rekommendationsgrad A och B).

#### *EPO*

Behandling med EPO kan leda till ökade hemoglobinnivåerna vid MDS och reducera behovet av transfusion (evidensgrad 1b). Med hjälp av prediktiva markörer, av vilka en relativt låg s-EPO nivå är den viktigaste, kan grupper av patienter med ökad sannolikhet att svara på EPO identifieras (evidensgrad 2b). Effekten av EPO-behandling förstärks av samtidig behandling med G-CSF (evidensgrad 1b). Vid ringsideroblastanemi är effekten av kombinationsbehandling bättre än för EPO ensamt (evidensgrad 3b). Patienter som svarar kliniskt på behandling med EPO kan med bibehållen effekt behandlas med en lägre dos än den initiala under långa tider (evidensgrad 3b).

Behandling med EPO rekommenderas vid symptomgivande anemi hos patienter vilka bedöms ha en rimlig möjlighet till kliniskt svar (rekommendationsgrad A). Kombination med G-CSF kan övervägas vid behandling av patienter som inte svarat på EPO primärt (rekommendationsgrad A) samt till de med ringsideroblastanemi (rekommendationsgrad C).

#### **Aplastisk anemi**

#### *G-CSF, GM-CSF*

Vid svår aplastisk anemi förkortas den neutropena perioden om G-CSF adderas till standardbehandling med antitymocyt/antilymfocytglobulin och ciklosporin, även om en säkerställd effekt på överlevnad inte påvisats (evidensgrad 1b). Det kliniska svaret på

G-CSF-behandling kan dessutom ge viktig terapeutisk vägledning (evidensgrad 2b) och därför rekommenderas G-CSF vid behandling av svår aplastisk anemi (rekommendationsgrad B), även om en ökad risk för utveckling av MDS och AML ej kan uteslutas (evidensgrad 2c).

G-CSF eller GM-CSF som ensambehandling vid aplastisk anemi har inte visats ha effekt på infektionsfrekvens och överlevnad, även om antalet granulocyter ökar (evidensgrad 2b) och rekommenderas därför inte (rekommendationsgrad B).

#### *EPO*

Dokumentation för klinisk effekt av behandling med EPO som ensambehandling saknas, (evidensgrad 2a) medan kombinationsbehandling med G-CSF och EPO har visats kunna minska transfusionsbehovet hos patienter med mindre svår aplastisk anemi (evidensgrad 2a). Användning av EPO som ensambehandling rekommenderas ej (rekommendationsgrad B) medan kombinationen EPO och G-CSF kan prövas på transfusionkrävande patienter som inte svarat på immunsuppressiv behandling (rekommendationsgrad B) och där allogen stamcells-transplantation inte bedöms vara ett alternativ.

#### **Läkemedelsinducerad agranulocytos**

Begränsad information finns rörande effekten av G-CSF eller GM-CSF vid idiosynkratisk läkemedelsutlöst neutropeni. Medlen kan ändå övervägas i enskilda fall med svår, förväntad långvarig neutropeni (rekommendationsgrad D).

### **Användning av G-CSF och GM-CSF i samband med stamcells-transplantation**

#### **Mobilisering av autologa stamceller**

Blodstamceller har i stort sett ersatt benmärg som stamcellskälla vid transplantation. Stamcellerna mobiliseras med kemoterapi i kombination med tillväxtfaktorer, eller med tillväxtfaktorer ensamt (rekommendationsgrad A). Dokumentation finns för GM-CSF och G-CSF. De jämförande studier som finns talar för att G-CSF har en bättre mobiliserande effekt än GM-CSF (evidensgrad 1a). G-CSF har därutöver en gynnsammare biverkningsprofil. Mobiliseringar sker i viss utsträckning i enlighet med sjukdomsspecifika protokoll. Kinetiken är beroende av en rad faktorer såsom grundsjukdom och tidigare given behandling. Tidpunkten för skörd bestäms med ledning av bestämning av leukocytantalet och CD34<sup>+</sup> celler i blodet. Behandlingen kan ofta ske polikliniskt.

**Mobilisering med G-CSF i kombination med kemoterapi**

Behandling med G-CSF kan inledas en till sju dagar efter kemoterapi. Flera studier indikerar att en senarelagd start till åtminstone dag fem är möjlig utan minskat skördutbyte. Vanligen används 5 mikrogram/kg/d. Tidpunkten för skörd varierar starkt beroende på bland annat cytotostatikaregim och grundsjukdom (evidensgrad 2b).

*Mobilisering med G-CSF*

Doser mellan 5-30 mikrogram/kg/dag under fyra till sex dagar har visat sig vara effektiva. Det förefaller föreligga ett dos-responsförhållande såväl vad gäller effekt som biverkningar. I de flesta studier har en tillfredsställande mobilisering erhållits med dosen 10 mikrogram/kg/dag. Leukaferes utförs vanligen dag fem till sex efter G-CSF start (evidensgrad 1a).

**Mobilisering av allogena stamceller**

Blodstamceller används i ökad omfattning även vid allogen transplantation. Friska givare genomgår aferes efter mobilisering med G-CSF. Autoimmuna sjukdomar, kroniskt inflammatoriska tillstånd, artériosklerotiska och tromboemboliska sjukdomar utgör relativa kontraindikationer (evidensgrad 5). Flera icke-kontrollerade studier visar en bättre mobiliserande effekt med dosen 10 mikrogram/kg/d än dosen 3-5 mikrogram/kg/d (evidensgrad 2b). Mobilisering har ej visats vara bättre med doser >10 mikrogram/kg/d. Rekommenderad dos är därför 10 mikrogram/kg/d. (rekommendationsgrad B). Praktiska överväganden och viss dokumentation talar för att G-CSF-dosen ska ges på eftermiddag-kväll en gång per dag (evidensgrad 4). De vanligaste akuta biverkningarna är övergående skelettsmärta, huvudvärk och trötthet. Enstaka allvarliga biverkningar varav ett känt dödsfall är beskrivna och donatorerna behöver monitoreras avseende graden av leukocytos. Dosreduktion bör göras vid LPK  $>50 \times 10^9/L$  (evidensgrad 5). Skörd sker vanligtvis dag fem. Långtidsuppföljningar av G-CSF behandlade givare saknas.

**G-CSF och GM-CSF efter autolog benmärgstransplantation**

Autolog benmärgstransplantation kan vara ett alternativ då skörd av blodstamceller inte lyckats. Den dokumentation som finns från randomiserade studier talar för att såväl GM-CSF som G-CSF förutom att förkorta neutropeniperioden (evidensgrad 2b) även minskar infektionsproblematiken (evidensgrad 1 a). Den använda dosen har varit 5-10 mikrogram/kg/d med start dagen efter transplantation.

Behandling med G-CSF/GM-CSF rekommenderas efter autolog BMT (rekommendationsgrad B).

**G-CSF efter autolog blodstamcellstransplantation**

De flesta studier har gjorts med G-CSF. Studierna är små, öppna och diagnosgrupperna är heterogena. Sammantaget indikerar dock studierna att neutropeniperioden förkortas med en till sex dagar. (Evidensgrad 2b) Denna effekt har visats med G-CSF i dosen 5 mikrogram/kg/d med start upp till dag sju efter transplantation. Behandling med G-CSF har dock inte visats reducera infektionsproblematiken.

Rutinmässig användning av G-CSF efter blodstamcellstransplantation rekommenderas ej (rekommendationsgrad B).

**G-CSF och GM-CSF efter allogen stamcellstransplantation**

Dokumentation finns endast avseende allogen benmärgs- men ej blodstamcellstransplantation. Ett antal mindre randomiserade studier vid allogen BMT visar att såväl G-CSF och GM-CSF medför en signifikant förkortad neutropeniperiod två till sex dagar (evidensgrad 2b). Denna effekt har även visats med G-CSF start upp till dag tio efter benmärgstransplantation. Behandling med G-CSF har inte minskat infektionsproblematik eller antalet vård dagar (evidensgrad 2b). Ingen studie har visat någon ökning av akut graft versus host sjukdom, antal recidiv eller överlevnad.

Rutinmässig användning av G-CSF eller GM-CSF efter allogen transplantation rekommenderas ej (rekommendationsgrad B).

**Andra möjliga indikationer i samband med transplantation**

G-CSF- eller GM-CSF-behandling kan övervägas för patienter med primär eller sekundär benmärgs-svikt efter transplantation (evidensgrad 2c) samt till patienter med samtidig behandling med antivirala eller andra benmärgshämmande medel (evidensgrad 4).

**G-CSF och GM-CSF vid solida tumörer och lymfom**

I de fall där tillväxtfaktorer skall användas för profylax och behandling av neutropeniassocierade komplikationer rekommenderas G-CSF. GM-CSF rekommenderas ej för dessa indikationer på grund av mer uttalad toxicitet (framför allt feber) (evidensgrad 1a).

Vid behandling med G-CSF/GM-CSF efter cytotatika får man som regel förkortad neutropenitid

och några studier har också visat minskad incidens av neutropen feber. Det kliniska värdet av detta är alltså oklart trots att ett flertal randomiserade studier genomförts.

Det finns för närvarande inga övertygande hållpunkter för att doseskalering av cytotatika med hjälp av tillväxtfaktorer leder till förbättrat behandlingsresultat vad gäller remissionsfrekvens eller överlevnad. Vid konventionell behandling kan G-CSF bidra till bevarad dosintensitet. Värdet av detta är ofullständigt utrett.

### Primär profylax

(= påbörja behandling efter första cytotatikabehandling).

Vid behandling av solida tumörer och lymfom föreligger inte rutinmässigt indikation för behandling med G-CSF (rekommendationsgrad A).

Om målsättningen med terapin är kurativ rekommenderas, i enlighet med ASCO-riktlinjerna, behandling med G-CSF om risken för neutropen feber bedöms vara >40%. Ett fåtal behandlingsregimer är förenade med denna risknivå (rekommendationsgrad A). Flera protokoll undersöker värdet av dosintensifiering och här finns ofta särskilda rekommendationer.

Vid behandling av patienter där vissa kliniska karakteristika (till exempel dåligt allmäntillstånd, stor tumörbörda eller tidigare cytotatika/strålbehandling) indikerar ökad risk för febril neutropeni kan profylax med G-CSF övervägas.

Vid palliativt syftande terapi rekommenderas i första hand dosreduktion av cytotatika om stor risk för neutropen feber föreligger (rekommendationsgrad C).

### Sekundär profylax

(= behandling när neutropen komplikation uppträtt).

Om kurativ målsättning föreligger kan behandling med G-CSF övervägas vid efterföljande kur(er) om allvarlig infektion inträffat eller om kurintervaller inte kan uppehållas för att upprätthålla planerad dos-intensitet (rekommendationsgrad A). Vid palliativ behandling rekommenderas dos-reduktion.

### Febril neutropeni

Tillväxtfaktorer rekommenderas ej (rekommendationsgrad A). Trots minskad neutropenitid är ej kliniska vinster dokumenterade (evidensgrad 1b). Vid hotande organsvikt, neutrofilta på  $<0,1 \times 10^9/L$  och/eller invasiv svampinfektion kan behandling med G-CSF övervägas (rekommendationsgrad B).

### Afebril neutropeni

Tillväxtfaktorer rekommenderas ej (rekommendationsgrad A).

### Erythropoietin och cancerrelaterad anemi

För denna rekommendation har EORTCs anemi-gradering använts: uttalad anemi Hb <80 g/L, måttlig anemi Hb 80-100 g/L och lindrig anemi Hb >100-120 g/L.

Patogenesen för anemin vid hematologiska och icke hematologiska maligna sjukdomar är multifaktoriell: ökad produktion av erytropoeshämmande cytokiner, cancer-behandling och ibland infiltration i benmärgen av tumören. Minskad endogen produktion av EPO kan bidra. Anemin behandlas traditionellt med transfusioner vid uttalad anemi eller vid påtagliga anemisymtom. Målet är främst att uppnå Hb >100 g/L men högre nivåer eftersträvas ofta hos patienter med exempelvis hjärt-kärlsjukdom. EPO erbjuder en alternativ behandlingsmöjlighet.

Det föreligger klara för- och nackdelar med både transfusioner och EPO-behandling. Nackdelar med transfusioner är risken för infektion och immunosuppression. Fördelen med transfusion är att effekten är snabbt insättande men å andra sidan är den kortvarig. Nackdelen med EPO-behandling är att endast cirka 60% svarar på insatt behandling och att effekten är långsamt insättande. Vid EPO-behandling är samtidig järntillsättning viktig och obligat vid järnbrist.

### När skall cancer-anemi behandlas?

Inför ställningstagande till behandling är det mycket viktigt att bedöma hur patienten uppfattar sitt funktionstillstånd. Är patienten fysiskt aktiv trots anemin? Har patienten förändrat sitt beteende från aktivt till stillasittande? Många patienter anpassar sin aktivitetsgrad till den lägre Hb-nivån och kan vara omedvetna om detta. Det är också viktigt att bedöma hur länge anemin förväntas bestå.

### EPO-behandling av patienter med uttalad anemi (Hb <80 g/L)

Vid uttalad anemi är det praxis att ge erytrocytkoncentrattransfusion. Transfusionen är speciellt viktig som akut åtgärd vid uttalade anemisymtom, framför allt vid kardiovaskulär påverkan. Ett flertal studier visar att majoriteten av patienter med dessa låga Hb-värden har en signifikant nedsatt livskvalitet. EPO kan vara ett alternativ för att mera permanent stabilisera Hb-värdet på en högre nivå. (evidensgrad 2b – livskvalitet, 1a – ökning av Hb). Vid en långvarig behandlingskrävande anemi kan EPO vara att föredra jämfört med upprepade transfusioner (evidensgrad 2b).



**EPO-behandling av anemiassocierade symtom vid måttlig (Hb = 80-100 g/L) och lindrig (Hb >100-120 g/L) anemi**

Det är av vikt att betona att patientens symtombild och allmänna funktionsnivå skall vara vägledande för behandlingen. EPO-behandling kan vara indicerat vid dessa Hb-nivåer för att höja livskvaliteten (evidensgrad 2b – livskvalitet, 1a – ökning av Hb). Framför allt gäller detta vid symtomgivande anemi tidigt under behandlingen. Vid en långvarig behandlingskrävande anemi kan EPO vara att föredra jämfört med upprepade transfusioner (evidensgrad 2b).

**Profylaktisk EPO-behandling**

Vid kortvariga cytostatikakurer och förväntade lindriga/måttliga anemiperioder finns inget dokumenterat stöd för profylaktiskt EPO.

Då en längre serie cytostatikakurer med myelosuppressiv effekt initieras och där måttliga till uttalade anemiperioder förväntas ger EPO en signifikant men liten ökning av Hb-nivån och minskat behov av transfusion (evidensgrad 1b).

Vid mycket uttalad benmärgstoxisk terapi som vid stamcellstransplantation och behandling av akuta leukemier föreligger ingen dokumentation för EPO-behandling.

**Faktaruta****Kvalitetsgranskning av evidens (efter NHS Research and Development, 1999; <http://cebm.jr2.ox.uk>)**

- 1a Systematisk analys av randomiserade kontrollerade studier med homogenitet
- 1b Minst en stor randomiserad kontrollerad studie
- 1c "Allt eller intet" uppfylls när alla patienter dog innan behandlingen blev tillgänglig men några överlever med behandlingen, eller – några överlevde utan behandling men med behandling överlever alla
- 2a Systematisk analys av kohortstudier med homogenitet
- 2b Individuella kohortstudier inklusive randomiserade kontrollerade studier med lågt bevisvärde (låg kvalitet, vida konfidensintervall, låg inklusion av vissa subgrupper i en studie etc.)
- 2c "Utfallsstudier" ("Outcomes Research")
- 3a Systematisk analys av fall-kontrollstudier med homogenitet
- 3b Individuella fallkontrollstudier.
- 4 Fallserier med fall-kontrollstudier och kohortstudier med låg kvalitet
- 5 Expertsynpunkter utan kritiska analyser eller baserade på fysiologi

**Gradering av rekommendationer**

- A Baseras på evidensgrad 1a, b och c
- B Baseras på evidensgrad 2a och b samt 3a och b
- C Baseras på evidensgrad 4
- D Baseras på evidensgrad 5





---



---

Deltagarförteckning

Specialist läk	Jane Ahlqvist Rastad	Läkemedelsverket Box 26 751 03 Uppsala	Professor	Roger Henriksson	Norrlands Universitetssjukhus Onkologkliniken 901 85 Umeå
Professor	Björn Beermann	Läkemedelsverket Box 26 751 03 Uppsala	Overlege	Harald Holte	Radiumhospitalet Onkologisk avdeling Montebello N-0310 Oslo
Professor	Jonas Bergh	Karolinska sjukhuset Radiumhemmet Onkologi 171 76 Stockholm	Överläkare	Martin Höglund	Akademiska sjukhuset Medicinkliniken Hematologisektionen 751 85 Uppsala
Docent	Gunnar Birgegård	Akademiska sjukhuset Medicindivisionen 751 85 Uppsala	Docent	Gunnar Juliusson	Universitetssjukhuset Hematologikliniken O-centrum 581 85 Linköping
Professor	Magnus Björkholm	Karolinska sjukhuset Institutionen för medicin Enh för internmedicin 171 76 Stockholm	Docent	Per Ljungman	Huddinge Universitets- sjukhus Hematologiska kliniken 141 86 Stockholm
Info sekr	Christina Brandt	Läkemedelsverket Box 26 751 03 Uppsala	Prof	Tor Olofsson	Universitetssjukhuset Cellbiolog avd 2 E-blocket 221 85 Lund
Senor- rådgiver	William Bredal	Statens legemiddel- verk Sven Oftedals vei 6 N-0950 Oslo	Professor	Jan Palmblad	Huddinge Universitets- sjukhus Hematologiska kliniken 141 86 Stockholm
Dr	Mats Brune	SU/Sahlgrenska Hematologisektionen 413 45 Göteborg	Professor	Christer Paul	Huddinge Universitets- sjukhus Hematologiska kliniken 141 86 Stockholm
Dr	Tor Ekman	Läkemedelsverket Box 26 751 03 Uppsala	Dr	Bengt Sallerfors	Universitetssjukhuset Medicin kliniken 221 85 Lund
Dr	Hans Hagberg	Akademiska sjukhuset Onkologiska kliniken 751 85 Uppsala	Docent	Bengt Simonsson	Akademiska sjukhuset Medicindivisionen 751 85 Uppsala
Docent	Robert Hast	Karolinska sjukhuset Centrum för Hematologi 171 76 Stockholm	Dr		
Dr	Eva Hellström-Lindberg	Huddinge Universitets- sjukhus Hematologiska klini- ken 141 86 Stockholm			

## Rekommendationer

---

---

Professor	Anders Wahlin	Norrlands Universitetssjukhus Medicinska kliniken Hematologiska sektionen 901 85 Umeå	Overlege	Bjørn Østenstad	Ullevål sykehus Onkologisk avd N-0407 Oslo
Professor	Anders Waage	Regionsykehuset i Trondheim Med avd N-7006 Trondheim	Docent	Anders Österborg	Karolinska sjukhuset Centrum för Hematologi 171 76 Stockholm

---

---

# G-CSF, GM-CSF och erytropoietin inom hematologi och onkologi

## – Bakgrundsdokumentation

Artiklar publicerade under rubriken *Bakgrundsdokumentation* är författarnas manuskript. Budskapet i dessa delas därför inte alltid av expertgruppen. Fullständiga referenslistor kan erhållas från Läkemedelsverket

## Blodbildning och hematopoetiska tillväxtfaktorer

TOR OLOFSSON

Dagligen bildas cirka 300 miljarder röda och vita blodkroppar i benmärgen och alla har sitt ursprung i en liten mängd blodbildande stamceller. Stamcellerna utgör mindre än 1% av alla celler i benmärgen, och kan förnya sig själva genom delning men också genomgå celldelning under samtidig utmognad till funktionella blodceller. De första utvecklingsstadierna från det stamcellerna börjar sin utveckling till blodceller är gemensam för bildningen av såväl röda som vita blodkroppar, och först under de senare utvecklingsstadierna blir cellerna programmerade för att producera antingen röda eller vita blodkroppar. Utmognadsprocessen styrs av så kallade transkriptionsfaktorer, som är proteiner verksamma i cellkärnan där de styr vilka gener som skall komma till uttryck. Exempelvis kommer ett flertal transkriptionsfaktorer att samverka för att bilda programmerade celler som kan producera hemoglobin och därmed utvecklas till röda blodkroppar, och i celler programmerade för att bli vita blodkroppar är andra transkriptionsfaktorer aktiva för att bildningen av bakteriedödande proteiner sker på ett kontrollerat sätt.

För att hålla stamcellerna vid liv och stimulera deras delning och utveckling till programmerade celler och mogna blodceller krävs påverkan av ett flertal tillväxtfaktorer, som är mer eller mindre specifika för blodbildningen. Ett 20-tal tillväxtfaktorer med effekter på blodbildande celler är idag kända och tillgängliga i ren form, varav några funnit vägen till klinisk användning. Några av dem verkar framför allt på celler tidigt i deras utveckling från stamcell till mogen blodcell, medan andra har effekter som begränsas till enbart senare stadier i en viss utvecklingslinje. Som regel krävs det samverkan av flera tillväxtfaktorer för att uppnå full effekt, trots att en del tillväxtfaktorer har överlappande effekter och kan vikariera för varandra. Det innebär att även total avsaknad av en enskild tillväxtfaktor inte nödvändigtvis hindrar produktionen av en viss sorts blodcell även om man kan se störningar i produktionen. En annan konsekvens är att flera av tillväxtfaktorerna kan förstärka effekten av en annan tillväxtfaktor så att starka synergieffekter uppstår. Tillväxtfaktorerna

är aktiva i mycket låga koncentrationer och utövar sin effekt genom att binda till cellyterreceptorer, där varje tillväxtfaktor har sin egen specifika receptor. Bindningen av tillväxtfaktorn till receptorn utlöser en kedja av signaler i cellens inre, där detaljerna ännu är ofullständigt kända. Förutom tillväxtfaktorer är ett flertal adhesionsmolekyler och strukturer i benmärgens mikromiljö av största betydelse för en normal blodcells bildning.

G-CSF (granulocyt-kolonistimulerande faktor), GM-CSF (granulocyt/makrofag-kolonistimulerande faktor) och erytropoietin (EPO) är de tillväxtfaktorer som idag främst används i kliniska sammanhang för att stimulera blodbildningen, och de har alla sin främsta funktion att stimulera de senare stadierna i stamcellernas utveckling till blodceller. G-CSF har sin primära effekt på bildningen av neutrofila granulocyter, vilken stimuleras flerfaldigt vid upprepade injektioner under några dagar. G-CSF har också förmågan att stimulera utsvämning av stamceller från benmärgen till blodbanan, vilket utnyttjas för att från blodet samla blodbildande stamceller för transplantation, ett förfaringsätt som alltmer kommit att ersätta benmärg som stamcellskälla. GM-CSF har liknande effekter men ersätts alltmer av G-CSF, på grund av lägre biverkningsfrekvens med det senare. EPO har mycket liten eller ingen påverkan på stamceller utan stimulerar enbart de senare utvecklingsstadierna i bildningen av röda blodkroppar, och används främst för att stimulera röd blodkroppsbildning hos individer med defekt egenproduktion av EPO. Andra tillväxtfaktorer såsom trombopoietin (TPO) och stamcells faktorer (KL och FL) har ännu inte funnit sin praktiska användning men prövas kliniskt.

### Referenser

1. Ogawa M. Differentiation and proliferation of hematopoietic stem cells. *Blood* 1993; 81:2844-53.
2. Metcalf D. Hematopoietic regulators: redundancy or subtlety? *Blood* 1993;82:3515-23.
3. Shivdasani RA, Orkin SH. The transcriptional control of hematopoiesis. *Blood* 1996; 87:4025-39.
4. Gullberg U, Bergh G, Ehinger M, Olsson I. Receptors for hematopoietic regulatory cytokines: overview of structure and function. *Cancer Treat Res* 1995;80: 1-24.

5. Verfaillie CM. Adhesion receptors as regulators of the hematopoietic process. *Blood* 1998;92:2609-12.
6. Weissman IL. Translating stem and progenitor cell biology to the clinic: barriers and opportunities. *Science* 2000;287:1442-6.
7. Dicato M, Duhem C, Berchem G, Ries F. Clinical benefit from erythropoietin. *Curr Opin Oncol* 2000;12:297-302.
8. Fischmeister G, Gadner H. Granulocyte colony-stimulating factor versus granulocyte-macrophage colony-stimulating factor for collection of peripheral blood progenitors from healthy donors. *Curr Opin Hematol* 2000;7:150-5.
9. Körbling M. Effects of granulocyte colony-stimulating factor in healthy subjects. *Curr Opin Hematol* 1998;5:209-14.
10. Kaushansky K. Thrombopoietin. *N Eng J Med* 1998;339:746-54.
11. Lyman SD, Jacobsen SEW. C-kit ligand and Flt3 ligand: Stem/progenitor cell factors with overlapping yet distinct activities. *Blood* 1998;91:1101-34.

## G-CSF och GM-CSF vid akut leukemi

ANDERS WAHLIN

G-CSF och GM-CSF ger upphov till proliferativ stimulering av såväl leukemiska blastceller som normala progenitorer *in vitro*, vilket ökar cellernas känslighet för S-fas-specifika cytostatika (1-2). I ett flertal kliniska studier har dessa tillväxtfaktorer givits till patienter med AML eller ALL före eller under samtidig cytostatikabehandling i förhoppning om att kunna förbättra cytostatikabehandlingens antilekemiska effekt (3-6). Chansen att uppnå komplett remission och remissionens varaktighet har dock hittills inte förbättrats i de studier där denna behandlingsprincip har prövats.

Möjligheten att utnyttja tillväxtfaktorernas effekter på de normala myeloiska progenitorerna studerades först i Japan (7-8). Daglig subkutan injektion av rekombinant human G-CSF efter cytostatikabehandling visades förkorta den neutropena perioden med flera dagar. I en av dessa tidiga rapporter noterades även en minskning av antalet infektioner. Andelen patienter som uppnådde remission och den leukemifria överlevnaden var oförändrade. Under 1990-talet har flera randomiserade prövningar utförts för att studera effekterna av G-CSF och GM-CSF på neutropeni och infektioner samt remissionsfrekvens och överlevnad efter cytostatikabehandling vid akut leukemi (4-6, 9-12). I vissa studier gavs tillväxtfaktorn såväl samtidigt som efter cytostatika, i andra endast efter cytostatika. Sammanfattningsvis visar fem av de sex största studierna oförändrad remissionsfrekvens, leukemifri överlevnad och total överlevnad (6, 11-15). Samma studier visar entydigt att neutropeniperioden blir förkortad, men trots detta ingen signifikant effekt avseende infektioner.

Behandling med G-CSF som tillägg till antibiotika vid neutropen feber har också prövats och i en randomiserad studie visats ge samma resultat, det vill säga neutropeniperioden förkortades utan motsvarande effekt på antal dagar med feber eller antibiotikaanvändning (16). I en annan studie avseende barn med cancer och neutropen feber sågs en positiv effekt på vårdtid och antibiotikaanvändning (17).

Både G-CSF och GM-CSF kan ge upphov till skelettsmärta i samband med proliferation av celler i benmärgen, men GM-CSF ger också feber hos upp till 30% av patienterna. G-CSF måste anses ha en mera gynnsam biverkningsprofil än G-MCSF, särskilt i samband med neutropeni där feber i regel föranleder misstanke om livshotande infektion och insättande av antibiotikabehandling.

### Referenser

1. Andreeff M, Tafuri A, Hegewisch-Becker S. Colony-stimulating factors (rhG-CSF, rhGM-CSF, rhIL-3, and BCGF) recruit myeloblastic and lymphoblastic leukemic cells and enhance the cytotoxic effects of cytosine-arabioside. *Hematol Bluttransfus* 1990;33:747-62.
2. Teichmann JV, Ludwig WD, Thiel E. GM-CSF-mediated proliferation induction improves the susceptibility of leukemia cells to lymphokine-activated killer cells. *Int J Hematol* 1992;55:255-64.
3. Estrov Z, Estey EH, Andreeff M, Talpaz M, Kurzrock R, Reading CL et al. Comparison of *in vivo* and *in vitro* effects of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) in patients with acute myeloid leukemia. *Exp Hematol* 1992;20:558-64.
4. Archimbaud E, Fenaux P, Reiffers J, Cordonnier C, Leblond V, Travade P et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in association to timed-sequential chemotherapy with mitoxantrone, etoposide

- de, and cytarabine for refractory acute myelogenous leukemia. *Leukemia* 1993;7:372-7.
5. Ohno R, Naoe T, Kanamaru A, Yoshida M, Hiraoka A, Kobayashi T et al. A double-blind controlled study of granulocyte colony-stimulating factor started two days before induction chemotherapy in refractory acute myeloid leukemia. *Blood* 1994;83:2086-92.
  6. Larson RA, Dodge RK, Linker CA, Stone RM, Powell BL, Lee EJ et al. A randomized controlled trial of filgrastim during remission induction and consolidation chemotherapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: CALGB study 9111. *Blood* 1998;92:1556-64.
  7. Lowenberg B, Suci S, Archimbaud E, Ossenkoppele G, Verhoef GE, Vellenga E et al. Use of recombinant GM-CSF during and after remission induction chemotherapy in patients aged 61 years and older with acute myeloid leukemia: final report of AML-11, a phase III randomized study of the Leukemia Cooperative Group of European Organisation for the Research and Treatment of Cancer and the Dutch Belgian Hemato-Oncology Cooperative Group. *Blood* 1997;90:2952-61.
  8. Teshima H, Ishikawa J, Kitayama H, Yamagami T, Hiraoka A, Nakamura H et al. Clinical effects of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in leukemia patients: a phase I/II study. *Exp Hematol* 1989;17:853-8.
  9. Ohno R, Tomonaga M, Kobayashi T, Kanamaru A, Shirakawa S, Masaoka T et al. Effect of granulocyte colony-stimulating factor after intensive induction therapy in relapsed or refractory acute leukemia. *N Engl J Med* 1990;323:871-7.
  10. Ottmann OG, Hoelzer D, Gracien E, Ganser A, Kelly K, Reutzel R et al. Concomitant granulocyte colony-stimulating factor and induction chemotherapy in adult acute lymphoblastic leukemia: a randomized phase III trial. *Blood* 1995;86:444-50.
  11. Zittoun R, Suci S, Mandelli F, de Witte T, Thaler J, Stryckmans P et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor associated with induction treatment of acute myelogenous leukemia: a randomized trial by the European Organization for Research and Treatment of Cancer Leukemia Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1996;14:2150-9.
  12. Godwin JE, Kopecky KJ, Head DR, Willman CL, Leith CP, Hynes HE et al. A double-blind placebo-controlled trial of granulocyte colony-stimulating factor in elderly patients with previously untreated acute myeloid leukemia: a Southwest oncology group study (9031). *Blood* 1998;91:3607-15.
  13. Witz F, Sadoun A, Perrin MC, Berthou C, Briere J, Cahn JY et al. A placebo-controlled study of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor administered during and after induction treatment for de novo acute myelogenous leukemia in patients. Groupe Ouest Est Leucemies Aigues Myeloblastiques (GOELAM). *Blood* 1998;91:2722-30.
  14. Heil G, Hoelzer D, Sanz MA, Lechner K, Liu Yin JA, Papa G et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of filgrastim in remission induction and consolidation therapy for adults with de novo acute myeloid leukemia. The International Acute Myeloid Leukemia Study Group. *Blood* 1997;90:4710-8.
  15. Stone RM, Berg DT, George SL, Dodge RK, Paciucci PA, Schulman P et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor after initial chemotherapy for elderly patients with primary acute myelogenous leukemia. Cancer and Leukemia Group B. *N Engl J Med* 1995;332:1671-7.
  16. Harousseau JL, Witz B, Lioure B, Hunault-Berger M, Desablens B, Delain M et al. Granulocyte colony-stimulating factor after intensive consolidation chemotherapy in acute myeloid leukemia: results of a randomized trial of the Groupe Ouest-Est Leucemies Aigues Myeloblastiques. *J Clin Oncol* 2000;18:780-7.
  17. Maher DW, Lieschke GJ, Green M, Bishop J, Stuart-Harris R, Wolf M et al. Filgrastim in patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia. A double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1994;121:492-501.
  18. Mitchell PL, Morland B, Stevens MC, Dick G, Easlea D, Meyer LC et al. Granulocyte colony-stimulating factor in established febrile neutropenia: a randomized study of pediatric patients. *J Clin Oncol* 1997;15:1163-70.

## G-CSF och GM-CSF vid behandling av maligna lymfom

TOR EKMAN

Årligen insjuknar i Sverige cirka 2 000 personer i malignt lymfom. Knappt hälften kommer att erbjudas kurativt syftande, måttligt benmärgstoxisk behandling där den vanligaste cellgiftskombinationen idag är CHOP (cyklofosamid, doxorubicin, vinkristin och prednisolon). Övriga patienter kommer att behandlas vid behov och i palliativt syfte med reducerade cellgiftsdoser. Vid recidiv av sjukdomen kan emellertid mer intensiva regimer bli aktuella.

Mot slutet av 80-talet introducerades tillväxtfaktorer för granulocytopeni (G-CSF och GM-CSF). I syfte att bättre definiera indikationerna för dessa publicerade American Society of Clinical Oncology (ASCO) 1994 och 1996 riktlinjer för behandling med G-CSF/GM-CSF (1-2). 1999 undersöktes bland 1 500 slumpmässigt utvalda amerikanska onkologer genomslagskraften av dessa riktlinjer (3). Nyligen har ytterligare en uppdatering av dessa riktlinjer publicerats (4).

I detta avsnitt beskrivs aktuell kunskap om GM-CSF/G-CSF vid behandling av lymfom. De prospektiva randomiserade prövningar som har genomförts beskrivs utifrån i vilket syfte G-CSF/GM-CSF har givits. Principiellt kan dessa syften indelas i två huvudgrupper:

### Som profylax:

- I syfte att reducera duration av förväntad neutropeni och härigenom minska risken för infektiösa komplikationer – *primär profylax*.
- I syfte att, efter episod av febril neutropeni med eller utan dokumenterad infektion av varierande svårighetsgrad, reducera risken för nya episoder av febril neutropeni – *sekundär profylax*.

### Som behandling:

- Vid etablerad afebril eller febril neutropeni i syfte att reducera duration av neutropen fas och förhindra utveckling av eller påskynda utläkning av infektiös komplikation.

### Litteraturgenomgång

Databaserna Medline och Cochrane har söksökts efter publicerade artiklar med sökord hematopoetisk faktor, lymfom och fas III-IV/randomiserade studier. Ibland har dessa studier inte enbart inkluderat pa-

tienter med lymfom utan även patienter med solida tumörer varför en viss överlappning föreligger till avsnittet om solida tumörer.

En rad olika endpoints har använts – såsom incidens av neutropeni/leukopeni (där olika gränsvärden används), duration av neutropeni, frekvens febril neutropeni, i.v. antibiotikakonsumtion, respons på anti-infektiös behandling, antal inläggningar på sjukhus och duration av denna, dosintensitet, remissionsfrekvens och överlevnad. Kostnadsaspekter har sällan studerats.

### Primär profylax vid intensifierad behandling

Det knöts under 80-talet stora förhoppningar till hypotesen att "mer var bättre", detta innebär att en dosökning, till exempel att öka dosättetheten, förkorta intervall mellan behandlingarna och/eller att öka doseringen av ingående cytostatika och/eller addera ytterligare medel, skulle förbättra behandlingsresultaten vid aggressiva lymfom. Randomiserade studier startades men ingen kunde visa att intensifierad behandling förlängde överlevnad (5-6). Samtidigt undersöktes, i andra randomiserade studier, om tillägg av G-CSF eller GM-CSF till dessa mer intensiva regimer, skulle kunna reducera frekvens och/eller svårighetsgrad av hematologisk toxicitet och infektioner samt bidra till bibehållen dosintensitet. De flesta av dessa studier har således undersökt värdet av GM-CSF/G-CSF i en situation där bägge armar exponerats för en intensifierad regim. Det saknas studier som jämfört konventionell behandling mot experimentell, dosintensifierad och cytokinunderstödd behandling. En stor tysk studie som belyser denna frågeställning har nyligen avslutats men är ännu ej publicerad.

Värdet av G-CSF vid dosintensifierad behandling har undersökts i tre större studier med sammanlagt 410 patienter. Sammanfattas dessa tre studier, finner man att incidens liksom duration av neutropeni påverkades, frekvensverifierade infektioner, allvarliga infektioner eller febril neutropeni minskade, men i inget fall påverkades resultatet av den antitumorala behandlingen gynnsamt (7-9).

GM-CSF har använts i endast en studie med likartat resultat, det vill säga att grad av neutropeni liksom förekomst av infektioner påverkades inklusive sjukhusvård men ej tid till behandlingsvikt eller överlevnad (10-11).



**Primär profylax vid konventionell behandling**

Två studier har identifierats där i den ena GM-CSF eller placebo gavs till patienter som efter en första CHOP-kur utvecklade neutropeni  $\leq 1 \times 10^9/L$ . Interventionen förkortade duration av neutropeni samt höjde nadirvärden (12).

I den andra och betydligt större studien, genomförd av den nordiska lymfomgruppen, randomiserades 458 patienter äldre än 60 år till CHOP  $\pm$  G-CSF eller CNOP  $\pm$  G-CSF. Någon placebokontroll gjordes ej. Man fann att neutropeni (grad IV) inträffade oftare i kontrollarmen och att antalet patienter som sjukhusvårdades för neutropeni + feber var fler i kontrollarmen. Dosintensitet, tumörrespons eller överlevnad påverkades ej. Studien har hittills enbart presenterats i abstractform men en publikation är nära förestående (13).

I jämförelse rekommenderar ASCO att, vid primär profylax, ge G-CSF/GM-CSF om risken för febril neutropeni bedöms vara större än 40%. Man baserar denna rekommendation på tre randomiserade studier där tillägg av G-CSF minskade denna risk med 50% (9,14-15).

**Sekundär profylax**

Ett vanligt kliniskt förfarande är att vid kurativt syftande behandling ge G-CSF vid efterföljande cykel om febril neutropeni inträffat. 80% av amerikanska onkologer skulle ge G-CSF profylaktiskt om en föregående CHOP-kur komplicerats av febril neutropeni (3). Huruvida detta förfarande förebygger nya episoder av febril neutropeni finns ej studerat prospektivt. Som tidigare diskuterats har man inte kunnat visa förbättrad dosintensitet vid konventionell behandling av typen CHOP med G-CSF som primärprofylax men antalet hospitaliseringar minskar (13). Patienter med febril neutropeni läggs som regel in på sjukhus och en episod av febril neutropeni har således både kostnadsmässiga och livskvalitetsmässiga effekter. I nästkommande cykler står valet mellan att dosreducera behandlingen eller ge G-CSF. Några generella rekommendationer kan inte ges utan får bedömas från fall till fall baserat på aktuell kunskap om betydelsen av en eventuell dosreduktion på behandlingsresultat.

**Som behandling****Vid afebril neutropeni**

En placebokontrollerad studie (n=138) undersökte om G-CSF, vid ett etablerat neutrofilantal på  $< 0,5 \times 10^9/L$ , kunde reducera duration av neutropeni, incidens eller duration av sjukhusvård, duration av antibiotikabehandling eller frekvens odlingsverifiera-

de infektioner. Durationen av neutropeni minskade men ingen skillnad observerades i övriga studerade variabler (16).

**Vid febril neutropeni**

Sammanlagt åtta studier har identifierats där fyra har studerat GM-CSF, tre har studerat G-CSF och en randomiserade mellan G-CSF, GM-CSF och placebo:

I de två större GM-CSF studierna inkluderades sammanlagt 241 patienter med feber och ett neutrofilantal på  $< 1$  eller  $0,5 \times 10^9/L$ . Duration av neutropeni eller sjukhusvård påverkades ej. I en av studierna förbättrades utläkningsfrekvensen av infektionerna signifikant hos de patienter som vid inklusion hade grav granulocytopeni ( $< 0,1 \times 10^9/L$ ) (17-18).

När det gäller G-CSF föreligger tre större studier som också inkluderade patienter med varierande grad av granulocytopeni och feber eller verifierad infektion. Resultaten är motstridiga där en studie visar positiva effekter på duration av neutropeni, feber och sjukhusvård samt mortalitet, medan den andra, placebokontrollerade studien, enbart rapporterade förkortad duration av neutropeni. I analogi med en av GM-CSF studierna fann man att duration av feber påverkades gynnsamt hos de patienter som vid inklusion hade en grav granulocytopeni ( $< 0,1 \times 10^9/L$ ) (19-20). Den tredje studien inkluderade barn och behandling med G-CSF förkortade duration av sjukhusvård samt antibiotikabehandling (21).

**Sammanfattning**

Vid behandling av maligna lymfom har en rad prospektiva studier undersökt värdet av samtidig behandling med tillväxtfaktorer (G-CSF och GM-CSF) i profylaktiskt eller terapeutiskt syfte. Dessa studier skiljer sig åt i många karakteristika såsom endpoints, studerad population, typ av kemoterapi etc, varför det är svårt att sammanväga dessa olika resultat.

Några allmänna slutsatser kan dock formuleras:

- Som profylax förkortar GM-CSF/G-CSF incidens och duration av neutropeni. Resultaten är ej helt samstämmiga men antyder en positiv effekt på incidens av infektioner liksom behovet av sjukhusvård.
- Ingen studie har visat förbättrade behandlingsresultat av grundsjukdom eller överlevnad.
- Preparaten har ingen bevisad effekt vid okomplicerad afebril eller febril neutropeni men kan vara av värde vid komplicerade infektioner och/eller grav neutropeni.

### Referenser

1. Recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines. American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 1994, Nov 12, 2471-2508.
2. Update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based clinical practice guidelines. American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 1996,14:1957-1960.
3. Use of hematopoietic colony-stimulating factors: Comparison of the 1994 and 1997. American Society of Clinical Oncology surveys regarding ASCO clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 1999 Nov 17,3676-3681.
4. 2000 update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: Evidence-based, clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 2000 October 18,3558-3585.
5. Fisher RI, Gaynor ER, Dahlberg S, Oken MM, Grogan TM, Mize EM et al. A phase III comparison of CHOP vs. m-BACOD vs. ProMACE-CytaBOM vs. MACOP-B in patients with intermediate- or high-grade non-Hodgkin's lymphoma: results of SWOG-8516 (Intergroup 0067), the National High-Priority Lymphoma Study. *Ann Oncol* 1994;5 Suppl 2:91-5.
6. Jerkeman M, Anderson H, Cavallin-Stahl E, Dictor M, Hagberg H, Johnson A et al. CHOP versus MACOP-B in aggressive lymphoma-a Nordic Lymphoma Group randomised trial. *Ann Oncol*. 1999 Sep;10:1079-86.
7. Gisselbrecht C, Haioun C, Lepage E, Bastion Y, Tilly H, Bosly A et al. Placebo-controlled phase III study of lenograstim (glycosylated recombinanthuman granulocyte colony-stimulating factor) in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: factors influencing chemotherapy administration. Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *Leuk Lymphoma* 1997 Apr; 25:289-300.
8. Zinzani PL, Pavone E, Storti S, Moretti L, Fattori PP, Guardigni L et al. Randomized trial with or without granulocyte colony-stimulating factor as adjunct to induction VNCOP-B treatment of elderly high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1997 Jun 1;89: 3974-9.
9. Pettengell R, Gurney H, Radford JA, Deakin DP, James R, Wilkinson PM et al. Granulocyte colony-stimulating factor to prevent dose-limiting neutropenia in non-Hodgkin's lymphoma: a randomized controlled trial. *Blood* 1992 Sep 15;80:1430-6.
10. Gerhartz HH, Engelhard M, Meusers P, Brittinger G, Wilmanns W, Schlimok G et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor as adjunct to induction treatment of high-grade malignant non-Hodgkin's lymphomas. *Blood* 1993 Oct 15;82:2329-39.
11. Engelhard M, Gerhartz H, Brittinger G, Engert A, Fuchs R, Geiseler B et al. Cytokine efficiency in the treatment of high-grade malignant non-Hodgkin's lymphomas: results of a randomized double-blind placebo-controlled study with intensified COP-BLAM +/- rhGM-CSF. *Ann Oncol* 1994;5 Suppl 2: 123-5.
12. Kaku K, Takahashi M, Moriyama Y, Nakahata T, Masaoka T, Yoshida Y et al. Recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (rhGM-CSF) after chemotherapy in patients with non-Hodgkin's lymphoma; a placebo-controlled double-blind phase III trial. *Leuk Lymphoma* 1993 Oct;11:229-38.
13. Björkholm M, Osby E, Hagberg H et al. Randomized trial of r-met Hu granulocyte colony-stimulating factor (g-csf) as adjunct to CHOP or CNOP treatment of elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1999.
14. Crawford J, Ozer H, Stoller R et al. Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer (r-metHuG-CSF). *N Engl J Med* 1991 325:164-170,1991.
15. Trillet-Lenoir V, Green J, Manegold C et al. Recombinant granulocyte colony-stimulating factor reduces infectious complications of cytotoxic chemotherapy. *Eur J Cancer* 29A:319-324,1993.
16. Hartmann LC, Tschetter LK, Habermann TM, Ebbert LP, Johnson PS, Mailliard JA et al. Granulocyte colony-stimulating factor in severe chemotherapy-induced febrile neutropenia. *N Engl J Med* 1997 Jun 19;336:1776-80.
17. Vellenga E, Uyl-de Groot CA, de Wit R, Keizer HJ, Lowenberg B, ten Haaf MA et al. Randomized placebo-controlled trial of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with chemotherapy-related febrile neutropenia. *EG. J Clin Oncol* 1996 Feb;14:619-27.
18. Anaissie EJ, Vartivarian S, Bodey GP, Legrand C, Kantarjian H, Abi-Said D et al. Randomized comparison between antibiotics alone and antibiotics plus granulocyte-macrophage colony-stimulating factor [Escherichia coli-derived in cancer patients with fever and neutropenia (see comments)]. *Am J Med* 1996 Jan;100:17-23.
19. Aviles A, Guzman R, Garcia EL, Talavera A, Diaz-Maqueo JC. Results of a randomized trial of granulocyte colony-stimulating factor in patients with infection and severe granulocytopenia. *Anticancer Drugs* 1996 Jun;7:392-7.

20. Maher DW, Lieschke GJ, Green M, Bishop J, Stuart-Harris R, Wolf M et al. Filgrastim in patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia. A double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1994 Oct 1;121:492-501.
21. Mitchell PL, Morland B, Stevens MC, Dick G, Easlea D, Meyer LC et al. Granulocyte colony-stimulating factor in established febrile neutropenia: a randomized study of pediatric patients. *J Clin Oncol* 1997 Mar;15:1163-70.

## Behandling av myelodysplastiska syndrom med G-CSF, GM-CSF och erythropoietin (EPO)

ROBERT HAST OCH  
EVA HELLSTRÖM-LINDBERG

Myelodysplastiska syndrom (MDS) tillhör en grupp neoplastiska hematopoetiska stamcellssjukdomar som karakteriseras av mognadsstörningar i perifera blodet och benmärgen. MDS drabbar vanligen äldre personer och uppvisar vid debuten varierande symtombild. Vissa patienter har en mild stabil anemi medan andra kan ha uttalad pancytopeni med livshotande symtom. Medianöverlevnadstiden är ett till två år och det föreligger en betydande risk att patienten utvecklar akut myeloisk leukemi (AML). Med undantag för en liten grupp av de yngre patienterna som kan behandlas med allogen benmärgstransplantation, är det idag inte möjligt att bota MDS. Det är därför viktigt att behandlingen av MDS syftar till att lindra de kliniska symtomen, vilka i de flesta fall är relaterade till anemigraden.

Patienter med MDS klassificeras enligt den så kallade FAB-klassifikationen i fem kategorier: Refraktär anemi (RA), RA med ringsideroblaster (RARS), RA med ökat antal blaster (RAEB), RAEB i transformation (RAEB-t) samt kronisk myelomonocytär leukemi (CMML). I två nyligen publicerade förslag till alternativ klassifikation av MDS, IPSS respektive WHO har man sökt förfina klassifikationen utifrån den förväntade överlevnadstiden och bland annat inkluderat resultat av kromosomundersökning. Inget av dessa förslag har ännu vunnit allmänt acceptans. I de flesta behandlingsstudier utgår man dock från två prognostiska grupper vid valet av behandling, lågrisk MDS och högrisk MDS. Det förra omfattar patienter med RA, RARS och RAEB med mindre än 10% blaster i benmärgen, medan den senare gruppen omfattar patienter med RAEB och mer än 10% blaster, RAEB-t och MDS-AML. Patienter med högrisk MDS erhåller i allmänhet behandling med cytostatika med eller utan understödda stamceller och/eller tilläggfaktorer. Valet av behandling vid högrisk MDS avgörs ofta på individuell basis utifrån

patientens ålder och kliniska status samt lokala terapitraditioner. Vid lågrisk MDS är behandlingen konservativ. Många patienter erhåller enbart blodtransfusion efter behov medan man hos andra har prövat att stimulera benmärgens produktion av blodkroppar med erythropoietin (EPO), olika hematopoetiska tillväxtfaktorer eller immunsuppressiv behandling med anti-tymocytglobulin (ATG) och/eller ciklosporin.

Eftersom man redan tidigt kunde visa att MDS-patienter hade en rubbad benmärgsfunktion med bristande utmognad så kallad ineffektiv hematopoies var det naturligt att söka stimulera benmärgen till att producera ytterligare blodkroppar genom att tillföra EPO och/eller GM-CSF/G-CSF. I det följande redogörs för fallet av de viktigaste studierna med dessa läkemedel. Andra tillväxtfaktorer såsom interleukin-3 (IL-3), IL-6, IL-11, stamcellsfaktor (SCF) och trombopoietin (TPO) har också prövats men endast i begränsad utsträckning och omfattas därför inte av denna rapport.

### Behandling med GM-CSF och G-CSF

Ett flertal mindre studier och några större visar behandling med GM-CSF respektive G-CSF ökar antalet neutrofila granulocyter hos flertalet MDS-patienter. Ökningen kvarstår så länge behandlingen pågår men har inte visats leda till en signifikant minskad infektionsfrekvens eller förlängd överlevnadstid. Risken att utveckla akut leukemi förefaller inte vara ökad under behandlingstiden. Varken GM-CSF eller G-CSF påverkar hemoglobinnivåerna eller behovet av blodtransfusion. Behandling med GM-CSF ger, jämfört med G-CSF, betydligt fler allvarliga biverkningar, framför allt vätskeretention och feber.

### Behandling med epo

Ett flertal mindre studier som utfördes i början av 1990-talet visade att det var möjligt att förbättra hemoglobinnivåerna vid MDS med EPO, men att endast var femte patient svarade på behandlingen. En

metaanalys som omfattade drygt 200 patienter visade att patienter med relativt låga S-EPO nivåer, normal cytogenetik, normalt blastantal i benmärgen och som inte var i behov av blodtransfusion svarade bäst. Dessa resultat har senare bekräftats i en större randomiserad placebokontrollerad studie utförd av den italienska MDS-gruppen. Genom att begränsa EPO-behandling till de MDS-patienter som har en god chans att svara på behandlingen kan man förvänta sig att mer än 50% av patienterna svarar på behandling med EPO. I de allra flesta studierna har EPO-doser på 30-50 000 E/vecka subkutant givits. Endast lite är känt om effekten av fortsatt EPO-behandling. Det förefaller dock möjligt att hos patienter som svarar på EPO söka titrera ut en lägre underhållsdos genom att minska EPO-dosen stegvis. Även studier av livskvalitet under behandling med EPO är fåtaliga. En nylig studie från Skandinavien har dock visat att EPO i kombination med G-CSF förbättrar livskvaliteten och minskar tröttheten hos de patienter som svarar på behandlingen.

### *Behandling med EPO i kombination med G-CSF eller GM-CSF*

Flera studier visar att tillägg av andra cytokiner kan förbättra svaret på EPO hos patienter med MDS. Störst erfarenhet finns av EPO och G-CSF i kombination där mellan 40-50% svarade med förbättrade aneminivåer. Patienter med RARS, som svarar dåligt på EPO ensamt, föreföll ha särskild nytta av kombinationsbehandlingen. I de flesta studier bedöms behandling utfallet efter cirka tre månaders behandling. En nylig studie antyder att effekten kan förbättras ytterligare om behandlingstiden förlängs upp till ett halvår. Även GM-CSF förefaller verka synergistiskt med EPO, men erfarenheterna av den kombinationen är mer begränsade.

### **Behandling med cytostatika i kombination med G-CSF eller GM-CSF**

Tanken med att kombinera cytostatikabehandling med hematopoetiska tillväxtfaktorer var dels att förbättra effekten av cytostatikabehandlingen genom att stimulera leukemiceller till delning och dels att minska den hematologiska toxiciteten av behandlingen genom att stimulera benmärgens återhämtning. Ett flertal studier där man använt så kallad standarddos kemoterapi (av samma typ som vid AML-behandling) i kombination med G-CSF respektive GM-CSF visar ingen effekt på infektionsfrekvens, leukemiförlopp eller överlevnad, jämfört med patienter som enbart erhöll behandling med cytostatika. Flera studier visar dock att granulocytantalet stiger snabbare hos de patienter som behandlats med tillväxtfaktor, men någon klinisk betydelse av

detta har inte dokumenterats. Även vid kombinationsbehandling med cytostatika har GM-CSF en allvarligare icke-hematologisk biverkningsprofil.

GM-CSF och G-CSF har även använts i kombination med lågdos Ara-C-behandling vid högrisk MDS utan att någon statistisk säkerställd positiv effekt på vare sig remissionsfrekvens eller överlevnadstid kunnat noteras.

### **Sammanfattning**

Korttidsbehandling med G-CSF kan användas för att öka antalet vita blodkroppar och granulocyter hos MDS-patienter med neutropeni. Behandlingseffekt vid febril neutropeni vid MDS har inte dokumenterats i kontrollerade studier. Även GM-CSF har likartad effekt men mer uttalade biverkningar. Effekt på överlevnad har inte dokumenterats med endera av drogerna.

EPO-behandling kan användas för att öka hemoglobinnivåerna hos patient med MDS och anemi. Genom en kombination av prognostiska parametrar kan en subgrupp definieras med mer än 50% chans att svara. Hos de patienter som svarar på behandling rekommenderas att man söker titrera ut den lägsta möjliga underhållsdosen.

G-CSF verkar synergistiskt med EPO och förstärker dess effekt vid behandling med MDS-patienter med anemi. I första hand bör behandlingen användas hos de patienter som inte svarat på EPO ensamt. Effekten av GM-CSF i kombination med EPO är inte lika väl dokumenterad.

Rutinmässigt av G-CSF eller GM-CSF i kombination med cytostatikabehandling hos patienter med högrisk MDS har inte kunnat visas medföra några kliniskt betydande effekter vare sig på remissionsfrekvens, relapsrisk eller överlevnadstid, men att granulocytantalet återhämtar sig något snabbare. Detta förhållande kan utnyttjas i utvalda fall av MDS med febril neutropeni.

### **Referenser**

1. Bennett JM et al. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes The French-American-British (FAB) Co-operative group. *Br J Haematol* 1982;51:189-99.
2. Greenberg P, Cox C, LeBeau M, Fenaux P, Morel P, Sanz G et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997;89:2079-88.
3. Sawada K, Ieko M, Notoya A, Tarumi T, Koizumi K, Kitayama S et al. Role of cytokines in leukemic type growth of myelodysplastic CD 34<sup>+</sup> cells. *Blood* 1996;88:319-27.
4. Hogge DE, Cashman JD, Humphries K, Eaves C. (1991) Differential and synergistic effects of human



- granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and human granulocyte colony-stimulating factor on hematopoiesis in human long-term marrow cultures. *Blood* 1991,77,493-499.
5. Vadhan-Raj S, Keating M, LeMaistre A, Hittelman WN, McCredie K, Trujillo JM et al. Effects of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with myelodysplastic syndromes. *New England Journal of Medicine* 1987,317,1545-1552.
  6. Willemzee R, van der Lely N, Zwierzina H et al. A randomised phase I-II multicenter study of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) therapy for patients with myelodysplastic syndromes and a relatively low risk of acute leukemia. *Annals in Hematology* 1992,64,173-80.
  7. Shuster MW, Thompson JA, Larson B, Coiffier B, Bennett J, Dugan M. Randomized phase II study of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (rGM-CSF) in patients with neutropenia secondary to myelodysplastic syndromes. *Blood* 1995, 86, Suppl 1, 338a.
  8. Negrin RS, Haeuber DH, Nagler A et al. Treatment of myelodysplastic syndromes with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor. *Annals of Internal Medicine* 1989,110, 976-82.
  9. Negrin RS, Haeuber DH, Nagler A et al. Maintenance treatment of patients with myelodysplastic syndromes using recombinant human granulocyte colony-stimulating factor. *Blood* 1990,76, 36-43.
  10. Greenberg P, Taylor K, Larson R et al. Phase III randomised multicenter trial of G-CSF vs observation for myelodysplastic syndromes (MDS). *Blood* 1993,82, (Suppl 1), 196a.
  11. Hellström-Lindberg E. Efficacy of erythropoietin in the myelodysplastic syndromes. An analysis of 205 patients in 17 studies. *British Journal of Haematology* 1995,89,67-71.
  12. Stenke L, Wallvik J, Celsing F, Hast R. Prediction of response to treatment with human recombinant erythropoietin in myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 1993;7:1324-1327.
  13. Rose EH, Abels RI, Nelson RA, McCullough DM, Lessin L. The use of r-HuEpo in the treatment of anemia related to myelodysplasia (MDS). *British Journal of Haematology* 1995,89,831-837.
  14. Italian Cooperative Study Group for rHuEpo in Myelodysplastic Syndromes. A randomized double-blind placebo-controlled study with subcutaneous recombinant human erythropoietin in patients with low-risk myelodysplastic syndromes. *British Journal of Haematology* 1998,103,1070-1074.
  15. Hellström-Lindberg E., Ahlgren T., Beguin Y., Carlsson M., Carneskog J., Dahl I. M et al. Treatment of anemia in myelodysplastic syndromes with granulocyte colony-stimulating factor plus erythropoietin: results from a randomized phase II study and long-term follow-up of 71 patients. *Blood* 92, 68.
  16. Negrin R. S., Stein R., Doherty K., Cornwell J., Vardiman J., Krantz S et al. Maintenance treatment of the anemia of myelodysplastic syndromes with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor and erythropoietin: evidence for in vivo synergy. *Blood* 87, 4076-81.
  17. Hast R, Wallvik J, Folin A, Bernell P, Stenke L. (2001) Long-term follow-up of 18 patients with myelodysplastic syndromes responding to recombinant erythropoietin treatment. *Leukemia Research* 15,13-18.
  18. Negrin RS., Stein R, Doherty K et al. Treatment of the anaemia of myelodysplastic syndromes using human granulocyte-CSF in combination with erythropoietin. *Blood* 1993, 82,737-43.
  19. Hellström-Lindberg E, Birgegård G, Carlsson M et al. A combination of granulocyte-colony-stimulating factor and erythropoietin may synergistically improve the anaemia in patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia and Lymphoma* 1993,11,221-8.
  20. Hellström-Lindberg E, Tangen JM, Grimfors G et al. Treatment of the anemia in myelodysplastic syndromes with granulocyte-CSF plus erythropoietin: Results from a randomized phase II study and long-term follow-up on 71 patients. *Blood* 1998,92,68-75.
  21. Musto P, Falvone A, Carotenuto M. Granulocyte colony-stimulating factor and erythropoietin for the anemia of myelodysplastic syndromes: A real improvement with respect to EPO alone? *Blood* 1994, 84, 1687-88.
  22. Hellström-Lindberg E, Negrin R, Richard Stein et al. Erythroid response to treatment with G-CSF plus erythropoietin for the anemia of patients with myelodysplastic syndromes: proposal for a predictive model. *British Journal of Haematology* 1997,99,344-351.
  23. Mantovani L, Lentini G, Hentschel B, Wickramanayake PD, Loeffler M et al. Treatment of anaemia in myelodysplastic syndromes with prolonged administration of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor and erythropoietin. *Br J Haematol* 2000,109:367-75.
  24. Hansen PB, Johnsen H, Hippe E, Hellström-Lindberg E, Ralfkiaer E. Recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor plus recombinant human erythropoietin may improve anaemia in selected patients with myelodysplasia. *American Journal of Haematology* 1993, 44, 229-36.
  25. Bernell P, Stenke L, Wallvik J, Hippe E, Hast R. A sequential erythropoietin and GM-CSF schedule offers clinical benefits in the treatment of anaemia in myelodysplastic syndromes. *Leukemia Res* 1996,20,693-9.

26. Thompson JA, Gilliland DG, Prchal JT, Bennett JM, Larholt K et al. Effect of recombinant human erythropoietin combined with granulocyte/macrophage colony-stimulating factor in the treatment of patients with myelodysplastic syndrome. GM/EPO MDS Study Group. *Blood* 2000,95:1175-9.
27. Bernasconi C, Alessandrini EP, Bernasconi P, Bonfichi M, Lazzarino M, Canevari A et al. Randomized clinical study comparing aggressive chemotherapy with or without G-CSF support for high-risk myelodysplastic syndromes or secondary acute myeloid leukemia evolving from MDS. *British Journal of Haematology* 1998,102,678-683.
28. Ossenkoppele GJ, van der Holt B, Verhoef GE, Daenen SM, Verdonck LF et al. A randomized study of granulocyte colony-stimulating factor applied during and after chemotherapy in patients with poor risk myelodysplastic syndromes: a report from the HOVON Cooperative Group. Dutch-Belgian Hemato-Oncology Cooperative Group. *Leukemia* 1999,13:1207-13.
29. Ohm A-Ch, Hast, Bernell P, Celsing F, Dahl I-M et al. Randomized study comparing chemotherapy  $\pm$ GM-CSF in high risk MDS and AML following MDS (MDS-AML). Abstract Am Soc Hematology, San Fransisco 2000. Submitted.
30. Gerhartz et al. Phase III study of low-dose araC alone vs LD-araC plus GM-CSF vs LD-araC + IL3 in advanced myelodysplasia (EORTC-LCG protocol No, 06903). *Blood* 1996, 88, Suppl 1;580a.
31. Im T, Yamane T, Mugitane A, Hiyoshi M, Park K, Tatsumi N. Treatment with cytosine arabinoside and granulocyte colony-stimulating factor in patients with myelodysplastic syndrome and its leukemic phase. *International Journal of Hematology* 1994,60, 215-223.

## G-CSF, GM-CSF och erythropoietin (EPO) vid behandling av aplastisk anemi

ROBERT HAST OCH  
EVA HELLSTRÖM-LINDBERG

Vid aplastisk anemi (AA) är produktionen av blodkroppar nedsatt då de blodbildande benmärgscellerna ersatts med fettceller. Den bakomliggande orsaken är en skada på de hematopoetiska stamcellerna. Den förvärvade formen av AA kan orsakas av exposition för giftiga ämnen som kemikalier, joniserande strålning eller vissa läkemedel, men också följa i efter en virusinfektion. I de flesta fall är etiologin dock inte känd men indirekta bevis talar för att immunologiska faktorer spelar en viktig roll. Aplastisk anemi kan också vara konstitutionell som till exempel Fanconis anemi. I upp till 10% av fallen med AA har sjukdomen förknippats med klonala hematopoetiska stamcellsjukdomar såsom paroxysmal nokturn hemoglobinuri (PNH) eller myelodysplastiskt syndrom (MDS).

Aplastisk anemi klassificeras efter graden av benmärgsskada. Svår AA (SAA) definieras som en patient med mindre än 25% cellhalt i benmärgen och två av följande kriterier: Neutrofila granulocyter  $<0,5 \times 10^9/L$ , trombocyter  $<20 \times 10^9/L$  eller retikulyocyter  $<1\%$ . Etablerade behandlingsformer för nydi-

agnostiserade fall av SAA inkluderar allogen stamcellstransplantation eller immunsuppressiv behandling med anti-tymocytglobulin (ATG) och/eller ciklosporin. Båda behandlingsformerna har dokumenterad effekt vid SAA med goda behandlingssvar hos 50-90% av patienterna.

Behandling med G-CSF respektive GM-CSF kan öka antalet neutrofila granulocyter temporärt men långtidseffekt efter det att behandlingen avslutats ses sällan. Andra tilläggfaktorer såsom Interleukin 3 (IL-3), IL-6 och stamcellsfaktor (SCF) har använts endast i mindre studier med begränsad effekt. I det följande redogörs därför enbart för behandling med G-CSF respektive GM-CSF antingen ensamt eller i kombination med EPO och/eller immunsuppression.

### Behandling med G-CSF och GM-CSF

Produktion av G-CSF och GM-CSF hos patient med aplastisk anemi är inte påverkad vilket talar för att sjukdomens orsak inte är en brist på tillväxtfaktor. Icke desto mindre kunde man redan tidigt visa att behandling med G-CSF respektive GM-CSF ökade antalet neutrofila granulocyter hos flertalet AA-patienter under den tid behandlingen gavs. I vis-



sa fall noterades också ett förbättrat kliniskt svar på antibiotikabehandling av allvarliga infektioner orsakade av bakterier eller svamp. Någon effekt på anemigraden eller antalet trombocyter noterades dock inte. Effekt på överlevnadstid genom profylaktisk behandling med G-CSF eller GM-CSF har inte dokumenterats.

### Behandling med EPO, ensamt eller i kombination med G-CSF

Behandling av AA med EPO ensamt har endast en marginell effekt på hemoglobinnivåerna. Kombinationsbehandling med EPO och G-CSF har däremot visats kunna ge ett signifikant svar på såväl hemoglobinnivåerna som på antalet granulocyter. Behandling med höga EPO-doser föreföll därvid ge en bättre effekt. Patienter med mindre allvarlig form av AA, högre Hb-nivåer samt relativt sätt lägre serum-EPO nivåer svarade bäst på kombinationsbehandlingen.

### Behandling med G-CSF och GM-CSF i kombination med ATG och ciklosporin

Patient med SAA och lågt granulocytantal har en ökad risk att drabbas av allvarlig infektionskomplikationer när de får immunsuppressiv behandling. Flera studier visar att tillägg av G-CSF till ATG/ciklosporin ökar antalet granulocyter i blodet och minskar risken för allvarliga infektioner. Svaret på G-CSF i kombination med immunsuppression vid behandling av SAA kan användas som en prognostisk faktor. Patienter där LPK steg över  $5 \times 10^9/L$  på dag 35 hade signifikant bättre prognos än de som inte uppvisade motsvarande stegring i antalet via blodkroppar. Någon säker effekt på remissionsfrekvens respektive överlevnadstid har dock ännu inte rapporterats. Immunsuppressiv behandling i kombination med GM-CSF och EPO förefaller ge fler kompletta svar och en förbättrad överlevnadstid. Vissa studier antyder att risken för utveckling av MDS och AML ökar om immunsuppression kombineras med G-CSF, men kontrollerade prospektiva studier som belyser detta saknas.

### Sammanfattning

Behandling med G-CSF och GM-CSF ökar båda antalet granulocyter hos patienter med AA, ett förhållande som kan utnyttjas vid behandling av AA patienter med neutropen feber. Klinisk nytta av långtidsbehandling har inte dokumenterats.

Behandling med EPO ensamt vid AA har begränsad effekt. I kombination med G-CSF kan dock EPO ge signifikant stegring av hemoglobinnivåerna, framför allt hos patienter med icke-svår AA.

Hos patienter med SAA som behandlas med ATG och ciklosporin ger tillägg av G-CSF kortare neutropena perioder och möjligen färre svåra infektioner. Ingen effekt på överlevnadstid har dokumenterats.

### Referenser

1. Kojima S. Use of hematopoietic growth factors for treatment of aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant* 1996;18 Suppl 3:S36-8.
2. Marsh JC. Hematopoietic growth factors in the pathogenesis and for the treatment of aplastic anemia. *Semin Hematol* 2000;37(1):81-90.
3. Bessho M, Jinnai I, Hirashima K, Saito M, Murohashi I et al. Trilineage recovery by combination therapy with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor and erythropoietin in patients with aplastic anemia and refractory anemia. *Stem Cells* 1994;12:604-15.
4. Bessho M, Hirashima K, Asano S, Ikeda Y, Ogawa N et al. Treatment of the anemia of aplastic anemia patients with recombinant human erythropoietin in combination with granulocyte colony-stimulating factor: a multicenter randomized controlled study. Multicenter Study Group. *Eur J Haematol* 1997;58:265-72.
5. Yonekura S, Kawada H, Watanabe S, Masumoto A, Ogawa Y, Fukuda R et al. Hematologic response in patients with aplastic anemia after long-term administration of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor and erythropoietin. *Clin Ther* 1997;19:1394-407.
6. Bacigalupo A, Brocchia G, Corda G, Arcese W, Carotenuto M et al. Antilymphocyte globulin, cyclosporin, and granulocyte colony-stimulating factor in patients with acquired severe aplastic anemia (SAA): a pilot study of the EBMT SAA Working Party. *Blood* 1995, 85:1348-53.
7. Meidlinger P, Knobl P, Jager U, Gisslinger H, Pabinger I et al. Granulocyte colony-stimulating factor-supported combined immunosuppressive therapy (antilymphocyte globulin, cyclosporine, and methylprednisolone) in patients with aplastic anemia: tolerability, efficacy and changes in the progenitor cell compartment. *Ann Hematol* 1999;78:299-304.
8. Bacigalupo A, Bruno B, Saracco P, Di Bona E, Locasciulli A et al for the EBMT Working Party on Severe Aplastic Anemia and the GITMO. Antilymphocyte globulin, cyclosporine, prednisolone and granulocyte colony-stimulating factor for severe aplastic anemia: an update of the GITMO/EBMT study on 100 patients. *Blood* 95:1931-1934, 2000.
9. Gluckman E, Rokicka-Milewska R, Gordon-Smith EC et al for the European Group of Blood and Marrow Transplant Working Party on Aplastic Anemia, France. Results of a randomized study of glycosylated

- rHuG-CSF lenograstim in severe aplastic anemia. *Blood* 1998;92:376a.
10. Shao Z, Chu Y, Zhang Y, Chen G, Zheng Y. Treatment of severe aplastic anemia with an immunosuppressive agent plus recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and erythropoietin. *Am J Hematol* 1998;59:185-91.
  11. Kumar M, Alter BP. Hematopoietic growth factors for the treatment of aplastic anemia. *Curr Opin Hematol* 1998;5:226-34.
  12. Ohara A, Kojima S, Hamajima N, Tsuchida M, Imashuku S et al. Myelodysplastic Syndrome and Acute Myelogenous Leukemia as a Late Clonal Complication in Children With Acquired Aplastic Anemia. *Blood*,1997;90:1009-1013.
  13. Kaito K, Kobayashi M, Katayama T, Masuoka H, Shimada T, Nishiwaki K et al. Long-term administration of G-CSF for aplastic anaemia is closely related to the early evolution of monosomy 7 MDS in adults. *Br J Haematol* 1998;103:297-303.

## G-CSF och GM-CSF till patienter med solida tumörer

JONAS BERGH

Dessa tumörer som utgör mer än 90% av de maligna tumörerna behandlas ofta med kirurgi som i relativt många fall är enda standardbehandling.

Kemoterapi är botande och standarbehandlingen för bland annat teratom. Vidare botar kemoterapi en del av patienterna med ovarialcancer, en fraktion av patienter med småcellig lungcancer och vissa sarkom. Kemoterapi är vidare botande för ett antal tumörer som uppstår hos barn och ungdomar.

Adjuvant kemoterapi reducerar dödligheten hos bröstcancerpatienter med 20-30% och med ungefär motsvarande siffra hos patienter med tjocktarmscancer av stadium Duke C. Användandet av adjuvant kemoterapi och hormonell behandling är sannolikt den medicinska onkologiska behandlingsmodalitet som sparar mest människoliv.

För känsliga och måttligt känsliga solida tumörer finns det i allmänhet ett principiellt dos-responshållande. Med konventionella doseskaleringsprogram är dock de högre doserna i princip alltid associerade med mer biverkningar och det är ej säkert bevisat att högre doser eller en högre dosintensitet ökar antalet botade.

Användandet av cytokiner som G-CSF och GM-CSF inom ramen för kontrollerade kliniska studier har gjort att man i allmänhet har kunnat visa en reduktion av antalet dagar med låga granulocyter samt en reduktion av antalet dagar med feberkomplikationer samt i vissa studier en reduktion av antalet dagar på sjukhus. Kostnadsanalyser i två arbeten bland annat utnyttja så kallad modellering indikerar att cytokiner kan vara kostnadseffektiva, om risken för febril neutropeni överstiger 40%. De kontrollerade studierna har till stor del genomförts på patienter

med småcellig lungcancer. I alla utom en av studier har man ej sett en säkerställd överlevnadsvinst genom användandet av denna typ av cytokiner. I en nyligen publicerad studie på patienter med småcellig lungcancer kunde man visa signifikant ökad frekvens av kompletta remissioner och en signifikant förbättrad överlevnad för den grupp som behandlades med polykemoterapi med tillägg av G-CSF jämfört med samma polykemoterapiregim.

GM-CSF har i indirekta jämförelser med G-CSF mera biverkningar, bland annat feber. Om det bedömes föreligga indikation för myelopoiesstimulerande terapi med cytokiner rekommenderas därför användandet av G-CSF. Den vanligaste biverkningen annars är benmärgs/skelett- och muskelrelaterade smärtor.

G-CSF (eller GM-CSF) kan därför idag ej rutinemässigt rekommenderas som tillägg till standardkemoterapiregimer för behandling av patienter med solida tumörer. Undantaget är de patienter som har en 40% risk eller mer att utveckla granulocytopena komplikationer på kemoterapiregimer givna utan G-CSF-stöd.

Användandet av G-CSF kan också rekommenderas i situationer där kemoterapibehandlingen är potentiellt botande och där man visat att dosreduktioner är associerade med en ökad risk för recidiv och därigenom död i sjukdomen. Vid palliativ behandling med kemoterapi, som har ett säkerställt värde för ett flertal solida tumörer, rekommenderas dosreduktion vid nästföljande kur om granulocytopeni och/eller tillhörande komplikationer uppstår. Användandet av G-CSF kan ej heller rekommenderas för patienter som utvecklat granulocytopen feber. Det potentiella undantaget är de patienter som kan förväntas ha en lång period med svår granulocytopeni och möjligen kan GM-CSF diskuteras för patienter

ter med svår granulocytopeni där svampinfektioner misstänks.

Sammanfattningsvis är det rutinmässigt behovet av G-CSF och GM-CSF vid behandlingen av solida tumörsjukdomar mycket begränsat och skall endast användas i strikt definierade situationer enligt ovan.

## Referenser

1. Anaissie, E.J., Vartivarian, S., Bodey, G.P., Legrand, C., Kantarjian, H., Abi-Said, D et al. Randomized comparison between antibiotics alone and antibiotics plus granulocyte-macrophage colony-stimulating factor [*Escherichia coli*-derived in cancer patients with fever and neutropenia (see comments)]. *Am J Med*, 100, 17-23 (1996).
2. Anonymus, American Society of Clinical Oncology Recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines. *Journal of Clinical Oncology*, 12, 2471-2508 (1994).
3. Biesma, B., de Vries, E.G., Willemse, P.H., Sluiter, W.J., Postmus, P.E., Limburg, P.C et al. Efficacy and tolerability of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with chemotherapy-related leukopenia and fever. *Eur J Cancer*, 26, 932-6 (1990).
4. Crawford, J., Ozer, H., Stoller, R., Johnson, D., Lyman, G., Tabbara, I et al. Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer (see comments). *N Engl J Med*, 325, 164-70 (1991).
5. Croockewit, A.J., Bronchud, M.H., Aapro, M.S., Bargetzi, M.J., Crown, J., Gratwohl, A et al. A European perspective on haematopoietic growth factors in haemato-oncology: report of an expert meeting of the EORTC. *Eur J Cancer*, 33, 1732-46 (1997).
6. Garcia-Carbonero, R., Mayordomo, J.I., Tornamira, M.V., Lopez-Brea, M., Rueda, A., Guillem, V et al. Granulocyte Colony-Stimulating Factor in the Treatment of High-Risk Febrile Neutropenia: a Multicenter Randomized Trial. *J Natl Cancer Inst*, 93, 31-38. (2001).
7. Glaspy, J.A., Bleecker, G., Crawford, J., Stoller, R. and Strauss, M. The impact of therapy with filgrastim (recombinant granulocyte colony-stimulating factor) on the health care costs associated with cancer chemotherapy. *Eur J Cancer*, 29A, S23-30 (1993).
8. Mayordomo, J.I., Rivera, F., Diaz-Puente, M.T., Lianes, P., Colomer, R., Lopez-Brea et al. Improving treatment of chemotherapy-induced neutropenic fever by administration of colony-stimulating factors (see comments). *J Natl Cancer Inst*, 87, 803-8 (1995).
9. Michon, J.M., Hartmann, O., Bouffet, E., Meresse, V., Coze, C., Rubie, H et al. An open-label, multicentre, randomised phase 2 study of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim) as an adjunct to combination chemotherapy in paediatric patients with metastatic neuroblastoma. *Eur J Cancer*, 34, 1063-9 (1998).
10. Riikonen, P., Saarinen, U.M., Makiperna, A., Hovi, L., Komulainen, A., Pihkala, J et al. Recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in the treatment of febrile neutropenia: a double blind placebo-controlled study in children (see comments). *Pediatr Infect Dis J*, 13, 197-202 (1994).
11. Thatcher, N., Girling, D.J., Hopwood, P., Sambrook, R.J., Qian, W and Stephens, R.J. Improving survival without reducing quality of life in small-cell lung cancer patients by increasing the dose-intensity of chemotherapy with granulocyte colony-stimulating factor support: results of a British Medical Research Council Multicenter Randomized Trial. Medical Research Council Lung Cancer Working Party. *J Clin Oncol*, 18, 395-404 (2000).
12. Trillet-Lenoir, V., Green, J., Manegold, C., Von Pawel, J., Gatzemeier, U., Lebeau, B et al. Recombinant granulocyte colony stimulating factor reduces the infectious complications of cytotoxic chemotherapy. *Eur J Cancer*, 3, 319-24 (1993).
13. Vellenga, E., Uyl-de Groot, C.A., de Wit, R., Keizer, H.J., Lowenberg, B., ten Haaf, et al. Randomized placebo-controlled trial of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with chemotherapy-related febrile neutropenia. *J Clin Oncol*, 14, 619-27 (1996).

## Kroniska neutropenier

JAN PALMBLAD

### Sjukdomarna

Kronisk neutropeni kan bero på ett primärt fel i granulopoesen eller vara en följd av andra sjukdomar. Svår kronisk neutropeni, som oftast beror på Kostmanns sjukdom (svår kongenital neutropeni), cyklisk eller idiopatisk neutropeni, definieras som ett tillstånd där antalet granulocyter i blodet är  $<0,5 \times 10^9/L$  i minst tre månader.

Det dominerande kliniska problemet vid neutropeni, såväl kronisk som akut, är infektioner med bakterier och svamp. Det finns ett nära samband mellan granulocytvärden i blodet och infektionsbenägenheten: ju lägre granulocytvärden, desto oftare blir patienten infekterad och desto svårare blir infektionerna. Samma sak gäller durationen av neutropenin: ju längre tid patienten är neutropen, desto mer ökar risken för att de initiala bakteriella infektionerna skall följas av andra, mer komplicerade infektioner och ofta betingade av svamp. Infektionsbenägenheten styrs antagligen även av andra faktorer i försvarssystemet än granulocytantalet. Därför kan även patienter med granulocytnivåer i blodet i intervallet  $0,5-1,0(-1,5) \times 10^9/L$  vara infektionsbenägna.

Blodbildningen vid svår kronisk neutropeni är oftast hämmad vid ett visst mognadsstadium i den neutrofila cellens utveckling. Vid Kostmanns sjukdom inträffar detta vid (pro)myelocytstadiet. Den cykliska neutropenin kännetecknas av perioder med svår neutropeni som inträffar regelbundet, oftast med en cyklicitet på tre veckor. Orsaken till dessa tillstånd är väsentligen okänd. Neutropenin beror inte på brist på någon myeloisk tillväxtfaktor eller receptorer för dessa. Nyligen karakteriserades mutationer i genen för neutrofilernas elastas hos patienter med Kostmanns sjukdom och cyklisk neutropeni. Dessa mutationer är sannolikt orsaken till sjukdomen då de påträffats hos så gott som alla patienterna som undersökts hittills. Däremot är det ännu svårt att förstå hur mutationen orsakar mognadsstoppet och det cykliska förlopp.

Vid den neutropeni som åtföljer det så kallade långa granular lymphocyte syndrome (LGL) är neutrofilantalet oftast påtagligt sänkt men benmärgen har ett överskott av aktiverade T-lymfocyter eller av NK-celler. LGL-syndromet är ofta förenat med markörer för autoimmunitet.

### Behandling med cytokiner

G-CSF har använts vid svår kronisk neutropeni sedan slutet av 1980-talet. Idag råder allmän enighet att G-CSF normaliserar granulocytantalet i blodet hos så gott som alla patienter med svår kronisk neutropeni utan att väsentligen påverka produktionen av andra blodkroppar. Denna effekt är oförändrad hos de patienter som behandlats i upp till 13 år. Emellertid är granulocytantalet normalt endast så länge patienten behandlas.

Skulle behandlingen stoppas återkommer neutropenin, men försvinner vid ånyo insatt behandling.

Den positiva effekten på granulocytantalet kommer inom en till tre veckor. Parallellt med normaliseringen av granulocytantalet minskar infektionsbenägenheten och livskvaliteten ökar påtagligt.

GM-CSF har använts vid behandling av ett fåtal patienter med svår kronisk neutropeni med obetydlig effekt på neutrofilantalet.

### Biverkningar av cytokinbehandlingen

Vid G-CSF-behandling kan patienterna initialt uppleva en övergående skelett- och huvudvärk. Allergiska reaktioner är sällsynta.

Från att ha varit ett tillstånd med hög morbiditet och mortalitet i infektioner har G-CSF-behandling fått svår kronisk neutropeni att övergå till att bli ett hanterbart och på det hela taget godartat tillstånd. Men nu har vissa följdtilstånd noterats. Dessa har sannolikt föga med G-CSF-behandlingen att göra och är troligen en följd av den förlängda överlevnaden. Några strikta bevis för denna hypotes finns dock inte.

#### *Sena komplikationer*

Genom den noggranna uppföljning av patienter som långtidsbehandlats med G-CSF genomförd av The Severe Chronic Neutropenia International Registry med huvudkontor i Seattle, WA, och Hannover, Tyskland, har det blivit klart att patienter med Kostmanns sjukdom samt med Shwachman-Diamonds sjukdom (en kronisk neutropeniform med exokrin pancreasinsufficiens och skelettförändringar) riskerar att utveckla ett myelodysplastiskt syndrom eller leukemi. Den totala incidensen i det uppföljda patientmaterialet har uppskattats till 9% och den årliga risken för transformation till det maligna blodsjukdomarna uppgår till ungefär 2% per år. Anledningen till att man ej tror att G-CSF-behandlingen medverkar till utvecklingen är att det inte tycks finnas någon överrisk för leukemier eller



myelodysplastiskt syndrom hos G-CSF-behandlade patienter med cyklisk eller idiopatisk neutropeni. Det finns inte heller någon relation till G-CSF-dos eller behandlingstid vid Kostmanns sjukdom.

Leukemiutvecklingen föregås av sekvensiellt uppträdande cytogenetiska förändringar, där monosomi av kromosom sju, mutationer i ras samt i G-CSF-receptorn förebådar leukemiutvecklingen och kan vara grund för diskussioner om benmärgstransplantation skall genomföras.

Bland andra seneffekter kan nämnas att osteopeni tycks vara vanligare hos patienterna med svår kronisk neutropeni än åldersmatchade kontroller. Det är oklart hur många patienter som har eller får kliniska symtom av sin osteopeni. Vaskulit och glomerulonefrit drabbar enstaka patienter. Splenomegali utvecklas hos upp till 38% av patienterna. Den är dock av ringa klinisk betydelse.

### Fertilitet och graviditeter

För närvarande rekommenderas att man gör ett uppehåll med G-CSF-behandlingen under den första trimestern om detta är möjligt på grund av patientens infektionsbenägenhet. Anledningen är G-CSF passerar placentabarriären och kan påverka fostret på ett sätt som ännu inte är väl definierat.

### Andra behandlingar

I vissa situationer kan det vara angeläget att överväga behandling med intravenöst immunoglobulin, cyklosporin, metotexat och kortison. Det är främst

vid autoimmun svår neutropeni eller LGL-syndromet som ovanstående behandlingar kan behövas som tillägg till G-CSF-behandlingen.

### Referenser

1. Kostmann R. Infantile genetic agranulocytosis: a review with presentation of ten new cases. *Acta Paediatr Scand* 1975;64:362-8.
2. Zeidler C, Boxer L, Dale DC et al. Management of Kostmann's syndrome in the G-CSF era. *Br J Haematol* 2000;109:490-495.
3. Dale DC, Person RE, Bolyard AA et al. Mutations in the gene encoding neutrophil elastase in congenital and cyclic neutropenia. *Blood* 2000;96:2317-2322.
4. Zeidler C, Wele K, Barak Y. Stem cell transplantation in patients with severe congenital neutropenia without evidence of leukemic transformation. *Blood* 2000;95:1195-8.
5. Yakisan E, Schirg E, Zeidler C. High incidence of significant bone loss in patients with severe congenital neutropenia (Kostmann's syndrome). *J Paediatr* 1997;131:592-7.
6. Dong F, Brynes R, Tidow N et al. Mutations in the gene for the granulocyte colony-stimulating-factor receptor in patients with acute myeloid leukemia preceded by severe congenital neutropenia. *N Engl J Med* 1995;333:487-93.
7. Smith OP, Hann IM, Chessells JM et al. Haematological abnormalities in Shwachman-Diamond syndrome. *Br J Haematol* 1996;94:279-84.

## Mobilisering av perifera stamceller med hematopoetiska tillväxtfaktorer

MARTIN HÖGLUND

### Autolog och allogen perifer stamcellstransplantation (PSCT)

Normalt finns endast ett fåtal hematopoetiska "stamceller" (HSC) i blodet. Andelen mononukleära celler som uttrycker antigenet CD34 (markör för HSC) har beräknats till 1-2% i benmärg respektive cirka 0,1% i blod. Behandling med myelotoxisk (men ej myeloablativ) kemoterapi och/eller vissa hematopoetiska tillväxtfaktorer, såsom G-CSF och GM-CSF, leder till en kraftig om än tillfällig ökning av antalet cirkulerande HSC. Dessa kan då skördas

med ett begränsat antal leukafereser för att senare användas vid autolog eller allogen SCT. Ett typiskt G-CSF-mobiliserat blodstamcellsgräft innehåller cirka fem gånger fler CD34<sup>+</sup> celler respektive tio gånger fler T-lymfocyter jämfört en benmärgsskörd. Det högre antalet HSC förklarar sannolikt den snabbare tagning som ses efter PSCT jämfört med vid benmärgstransplantation (BMT).

Ett flertal randomiserade studier vid såväl autolog (lymfom, myelom, solida tumörer) som allogen SCT visar att cytokinmobiliserade PSC medför snabbare hematopoetisk rekonstitution, mindre behov av supportiv care samt kortare vårdtider jämfört med benmärg. Autolog PSCT har därför praktiskt helt ersatt ABMT, trots att förhoppningen att



detta skulle innebära mindre risk för recidiv inte har infriats. AlloPSCT utgjorde 1999 cirka hälften av alla fall med SCT med syskondonator i Europa. I hittills publicerade studier har inte, såsom befarats, rapporterats någon ökning av incidensen svår akut GVHD. En måttlig ökning av kronisk GVHD har dock noterats av flera undersökare. En mer definitiv bedömning av fördelar respektive nackdelar med blodstamceller jämfört med benmärg vid olika indikationer och typer av alloSCT, bör invänta resultaten inklusive långtidsuppföljning (sjukdomsfri överlevnad, kronisk GVHD) av nyligen avslutade randomiserade studier.

### **Mobilisering av blodstamceller med kemoterapi + hematopoetisk tillväxtfaktor**

Mobilisering av PSC med enbart myelotoxisk kemoterapi, främst högdos cyclofosfamid ( $4-7\text{g/m}^2$ ), är möjlig och tillämpades innan "tillväxtfaktorerna". G-CSF (filgrastim el. lenograstim) eller GM-CSF givet efter kemoterapi ger dock en blodkoncentration av PSC som är 10-50 gånger högre jämfört med efter kemoterapi enbart. Tillägg av tillväxtfaktor ger därtill en tidigare och bredare mobiliseringspeak, som vanligen uppträder åtta till tolv dagar efter avslutad cytostatikakur. Kombinationen kemoterapi + G-CSF har i en stor randomiserad studie visat sig mer effektiv än kemoterapi + GM-CSF.

Vissa mer "stamcellstoxiska" cytostatika, såsom Melfalan och BCNU, mobiliserar PSC dåligt – även med tillägg av G-CSF. Senare års erfarenheter visar att även måttligt myelotoxisk kemoterapi – såsom FEC (bröstscancer) och MIME (lymfom) – i kombination med G-CSF ger en fullgod mobilisering (skörd av  $\geq 2,0 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> celler/kg med 1-3 afereser) hos de flesta patienter. Mobilisering av PSC med "sjukdomsspecifik" cytostatikakur (alt. intermediärdos cyclofosfamid) + G-CSF har därför kommit att bli något av "golden standard".

G-CSF ges som daglig subcutan injektion med start en till fem dagar efter kemoterapi och pågår till sista leukaferesdagen. Det är ännu oklart vilken dos av G-CSF, givet efter cytostatikakur, som är den optimala. Ett flertal studier och omfattande klinisk erfarenhet visar att G-CSF  $5\ \mu\text{g/kg/d}$  ger en fullgod mobilisering hos flertalet patienter. Tidigare rapporter att högre doser G-CSF ( $10-16\ \mu\text{g/kg/d}$ ) efter kemoterapi ger en ännu bättre mobilisering har inte kunnat bekräftas i randomiserade studier.

### **Mobilisering av blodstamceller med enbart hematopoetisk tillväxtfaktor**

Daglig administration av G-CSF enbart (det vill säga ej i direkt anslutning till cytostatikakur) ger en

dosberoende upp till 100-faldigt ökning av cirkulerande PSC. En relativt sett hög andel av dessa är primitiva HSC. Efter start G-CSF ses en ökning av PSC efter 48-72 timmar med peak dag fem till sex. Vid mobilisering med G-CSF enbart finns ett dosrespons-förhållande i intervallet  $3-10\ \mu\text{g/kg/d}$ , med åtminstone en randomiserad studie (cancerpatienter) talande för bättre mobilisering upp till  $30\ \mu\text{g/kg}$ .

G-CSF  $10-16\ \mu\text{g/kg/d}$ , givet i steady-state och med start stamcellsskörd dag fem, tolereras i regel väl och ger ett tillräckligt utbyte av PSC med en till tre leukafeser hos flertalet patienter. Högre doser ( $>16\ \mu\text{g/kg/d}$ ) medför en ökad risk för besvärande muskuloskeletal smärta. Fördelarna av ett måttligt ökat skördeutbyte med höga doser G-CSF – framför allt kortare trombocytopeniperiod post PSCT – måste därför vägas mot den ökade risken för biverkningar samt kostnadsaspekten. Mobilisering med "G-CSF enbart" är i regel mindre effektivt än med G-CSF + kemoterapi. Mer förutsägbar kinetik och färre biefekter gör dock att förstnämnda ändå kan vara att föredra hos vissa patienter.

Studier på främst friska donatorer visar att G-CSF ger såväl en bättre mobilisering som färre biverkningar jämfört med GM-CSF. Sistnämnda tycks mobilisera en något högre andel primitiva PSC (CD34<sup>+</sup>CD38<sup>-</sup>), med den kliniska betydelsen av detta är oklar. G-CSF och GM-CSF givet i kombination eller i sekvens (GM-CSF följt av G-CSF) förefaller inte vara överlägset G-CSF enbart.

### **Mobilisering av PSC hos friska givare**

G-CSF givet i daglig dos om  $\geq 10\ \mu\text{g/kg}$  i fyra till fem dagar till friska donatorer ger en god mobilisering, som möjliggör skörd av "tillräckligt antal" PSC ( $\geq 4,0 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> celler/kg) med en till två leukafeser i  $>90\%$  av fallen. Hos ungefär 70% nås skördemålet med endast en aferes, vanligen utförd dag fem. I stora serier ses misslyckad mobilisering i 0-4% av alla donatorer. En negativ korrelation mellan ålder och stamcellsmobilisering har setts i några studier. G-CSF i doser högre än  $10\ \mu\text{g/kg/d}$  ger sannolikt en ännu något bättre mobilisering hos friska givare, men då till priset av betydligt mer biefekter (se nedan). Det är för närvarande oklart om det är fördelaktigt att ge G-CSF i två snarare än en daglig dos.

Biverkningar av G-CSF hos friska givare är i regel måttliga och försvinner oftast en till tre dagar efter det att G-CSF utsatts. Vanligast ( $\approx 85\%$ ) är måttligt intensiv, men ofta analgetikakrävande, muskuloskeletal smärta ("bone pain") – därnäst huvudvärk, trötthet och illamående. Biverkningarna är mer frekventa efter högre doser G-CSF ( $>10\ \mu\text{g/kg/d}$ ). G-CSF ger upphov till en kraftig leukocytos, som i vis-

sa fall kan vara mycket uttalad. Betydelsen av detta är oklar, men vissa protokoll föreskriver av försiktighetsskäl kontroll av LPK på dag fyra med åtföljande dosreduktion om LPK  $>50-65 \times 10^9/L$ .

Allvarliga biverkningar hos friska donatorer i samband med G-CSF stimulering är mycket ovanliga. Enstaka fall av irit, mjältruptur, anafylaktisk reaktion, exacerbation av angina pectoris samt stroke finns beskrivna i litteraturen. Tidigare autoimmun eller inflammatorisk sjukdom, venös trombos och aterosklerotisk sjukdom torde utgöra relativa kontraindikationer mot mobilisering med G-CSF.

Möjligheten att G-CSF, givet under fyra till fem dagar till friska donatorer, kan inducera hematopoetiska störningar med negativa följder på sikt (till exempel akut leukemi) har diskuterats men inget stöd för detta föreligger. I syfte att närmare kartlägga såväl korttidsbiverkningar som eventuella negativa långtidseffekter har under de senaste åren skapats (inter)nationella register för benmärgs- och stamcellsdonatorer.

## Referenser

1. To LB, Haylock DN, Simmons PJ, Juttner CA. The biology and clinical uses of blood stem cells. *Blood* 1997;89(7):2233-58.
2. Duhrsen U, Villeval JL, Boyd J, Kannourakis G, Morstyn G, Metcalf D. Effects of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor on hematopoietic progenitor cells in cancer patients. *Blood* 1988;72(6):2074-81.
3. Weaver CH, Birch R, Greco FA, Schwartzberg L, McAneny B, Moore M et al. Mobilization and harvesting of peripheral blood stem cells: randomized evaluations of different doses of filgrastim. *Br J Haematol* 1998;100(2):338-47.
4. Weaver CH, Schulman KA, Wilson-Relyea B, Birch R, West W, Buckner CD. Randomized trial of filgrastim, sargramostim, or sequential sargramostim and filgrastim after myelosuppressive chemotherapy for the harvesting of peripheral-blood stem cells. *J Clin Oncol* 2000;18(1):43-53.
5. Russell NH, McQuaker G, Stainer C, Byrne JL, Haynes AP. Stem cell mobilisation in lymphoproliferative diseases. *Bone Marrow Transplant* 1998;22(10):935-40.
6. Schmitz N, Linch DC, Dreger P, Goldstone AH, Boogaerts MA, Ferrant A et al. Randomised trial of filgrastim-mobilised peripheral blood progenitor cell transplantation versus autologous bone-marrow transplantation in lymphoma patients (see comments) [published erratum appears in *Lancet* 1996 Mar 30;347(9005):914]. *Lancet* 1996;347(8998):353-7.
7. Grigg AP, Roberts AW, Raunow H, Houghton S, Layton JE, Boyd AW et al. Optimizing dose and scheduling of filgrastim (granulocyte colony-stimulating factor) for mobilization and collection of peripheral blood progenitor cells in normal volunteers (see comments). *Blood* 1995;86(12):4437-45.
8. Anderlini P, Donato M, Chan KW, Huh YO, Gee AP, Lauppe MJ et al. Allogeneic blood progenitor cell collection in normal donors after mobilization with filgrastim: the M.D. Anderson Cancer Center experience. *Transfusion* 1999;39(6):555-60.
9. Schmitz N, Bacigalupo A, Hasenclever D, Nagler A, Gluckman E, Clark P et al. Allogeneic bone marrow transplantation vs filgrastim-mobilised peripheral blood progenitor cell transplantation in patients with early leukaemia: first results of a randomised multicentre trial of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (see comments). *Bone Marrow Transplant* 1998;21(10):995-1003.

## GM-CSF och G-CSF efter allogen stamcellstransplantation

BENGT SALLERFORS

### Inledning

Allogen stamcellstransplantation används huvudsakligen vid maligna hematologiska sjukdomar. Infektionsrelaterad morbiditet och mortalitet under den neutropena perioden är ett signifikant kliniskt problem. De hematopoetiska tillväxtfaktorerna granulocyt/makrofag-kolonistimulerande faktor (GM-CSF) och granulocyt-kolonistimulerande faktor (G-CSF) stimulerar myelopoesen till proliferation och differentiering och har också effekter på granulocyternas funktion (1-2). Ett flertal studier har genomförts med hypotesen att en med GM-CSF eller G-CSF påskyndad granulocyttäthämning efter transplantationen även kan minska infektionsrelaterade komplikationer och reducera vårdtiderna.

### GM-CSF, G-CSF och Graft versus Host Sjukdom

Graft versus Host Sjukdom (GvHD) är en immunologisk komplikation vid allogen stamcellstransplantation och medieras av donatorns T-lymfocyter. Det har antagits att GM-CSF och G-CSF efter transplantationen kan medföra en ökad risk för utveckling av kliniskt signifikant GvHD exempelvis genom en direkt eller indirekt påverkan av T-lymfocyternas cytokinproduktion (3). Inte i någon av de prospektiva kontrollerade studier som genomförts med G-CSF (4-8) eller GM-CSF (9-13) efter allogen transplantation finns det emellertid något som talar för en ökad incidens av akut GvHD. Detta gäller även de studier som genomförts med benmärg från obestämda givare (6,13). Inte heller har någon signifikant ökning av kronisk GvHD kunnat dokumenteras vid användning av G-CSF (4,7-8) eller GM-CSF (11,13) efter transplantation.

### GM-CSF, G-CSF och recidivrisk

Majoriteten av studier av GM-CSF och G-CSF efter allogen transplantation är gjorda på patienter med olika former av leukemi. En frågeställning har varit huruvida det finns en risk för stimulering av grundsjukdomen. Prekliniska data har visat att såväl GM-CSF och G-CSF kan ge en proliferation av myeloiska blaster *in vitro* och leukemiska cellinjer kan uttrycka receptorer för kolonistimulerande faktorer. Inte i någon av de kontrollerade prospektiva studierna har det rapporterats någon ökad incidens av reci-

div varken vid användning av G-CSF (6,8) eller GM-CSF (9-13). Även långtidsuppföljningar av patienter som erhållit GM-CSF (14-15) eller G-CSF (16) är utan hållpunkter för ökad recidivrisk.

### Administration och dosering

Det finns en betydande heterogenitet i såväl administrationsätt och dosering. Vissa studier har använt intravenös andra subkutan administration. Såväl dosering som duration av behandlingen efter transplantation varierar. Som regel har patienterna erhållit GM-CSF respektive G-CSF 14-28 dagar efter transplantationen. Jämförande studier mellan administrationsätt liksom jämförande studier mellan GM-CSF och G-CSF saknas.

### G-CSF: Effekt på hematologisk rekonstitution och kliniska parametrar

Flera studier jämförande G-CSF med historiska kontroller talar för att G-CSF påskyndar tiden till granulocytanslag med två till sju dagar. Effekter på kliniska parametrar såsom dokumenterad infektion och feber rapporteras i varierande utsträckning och tolkningen försvåras av heterogenitet avseende utvärderingssätt mellan olika studier. Någon signifikant påverkan på överlevnad, recidiv eller GvHD har inte kunnat påvisas varken jämfört med historiska kontroller eller i kontrollerade studier.

Sex prospektiva kontrollerade studier har publicerats. Fyra inkluderar endast allogent transplanterade patienter (4,6-8) medan två inkluderar även autologt transplanterade patienter (5,17). Två studier jämför en fix G-CSF-dos med placebo (4-5), en jämför olika doser med kontroll (17) medan tre studier jämför effekten av G-CSF insatt vid olika tillfällen efter transplantationen (6-8). Studierna är relativt små med som flest 70 inkluderade patienter.

I en mindre studie jämfördes G-CSF 5 µg/kg/d intravenöst med placebo dag 1-21 efter transplantationen (4). Neutrofila granulocyter  $>0,5 \times 10^9/L$  uppnåddes signifikant snabbare och antalet dagar med feber liksom antalet dagar i isolering reducerades. I en större multicenterstudie med 315 patienter varav 22% allogena randomiserades patienterna att erhålla G-CSF 5 µg/kg/d från dag 1-28 efter transplantationen (5). Neutrofila granulocyter  $>0,5 \times 10^9/L$  uppnåddes sex dagar snabbare i behandlingsgruppen. Då både allogent och autologt transplanterade patienter var sammantagna hade behandlingsgruppen färre

dagars med intravenös antibiotika, kortare vårdtider medan verifierade infektioner var lika i båda grupperna. I en tredje studie (17) som jämförde olika doser (2, 5, 10 eller 20 µg/kg) av G-CSF sågs även en snabbare granulocyttåterhämtning, fem till sex dagar, men ingen skillnad avseende antalet dagar med feber. Liksom med föregående studie är tolkningen för de allogent transplanterade patienterna problematisk beroende på att majoriteten var autologt transplanterade.

Tre studier har designats för att evaluera den optimala tidpunkten för start av G-CSF efter transplantation (6-8). En studie har inkluderat endast syskon-donatorer, en endast obesläktade donatorer och den tredje båda grupperna. Sammanfattningsvis har dessa studier inte visat någon skillnad för tidpunkten till granulocyttåterhämtning då G-CSF startats upp till tio dagar efter transplantationen jämfört med då G-CSF startats transplanteringsdagen. Inte heller rapporteras någon skillnad avseende antalet dagar med feber, dagar med intravenös antibiotika, incidens av verifierade infektioner eller vårdtider beroende på tidpunkten för G-CSF start (6-7). En av studierna visade en ökning av venoocclusiv sjukdom vid tidig G-CSF start (8).

### **GM-CSF: Effekt på hematologisk rekonstitution och kliniska parametrar**

Liksom för G-CSF finns ett antal studier som indikerar att GM-CSF givet efter transplantation kan påskynda återhämtning av granulocyter med tre till sex dagar jämfört med historiska kontroller. Effekter på kliniska parametrar såsom infektionsmorbidity och vårdtider är som regel begränsade och varierar mellan olika studier. Någon signifikant påverkan på överlevnad, recidiv eller GvHD har inte kunnat påvisas varken jämfört med historiska kontroller eller i kontrollerade studier.

Det finns fem prospektiva kontrollerade studier där man jämfört en fix dos av GM-CSF intravenöst med placebo efter transplantationen (9-13). Fyra inkluderar syskon-donatorer (9-12) och en icke besläktade donatorer (13). Studierna är relativt små med som flest 124 inkluderade patienter.

En tidig studie på patienter med leukemi visade att GM-CSF reducerade tiden till granulocyttåterhämtning med tre dagar men utan positiva kliniska effekter på infektioner eller vårdtider (9). Behandlade patienter hade fler dagar med feber och erhöj mer antibiotika vilket sannolikt kan tillskrivas biverkningar av GM-CSF. I en andra studie med T-cellsdepleterad benmärg reducerades tiden till granulocyttåterhämtning med fyra dagar i den GM-CSF-behandlade gruppen (10). En minskning före-

låg även avseende antalet pneumonier däremot inte antalet dagar med feber, bakteriemier eller vårdtider. I en tredje studie reducerades tiden till granulocyttåterhämtning med fyra dagar och antalet dagar med isolering i laminar-air-flow rum med nio dagar även här utan några signifikanta effekter på infektionsmorbidity (11). I en relativt stor studie med 109 inkluderade patienter gavs GM-CSF eller placebo intravenöst från dag 1-20 efter transplantation (12). Tiden till granulocyttåterhämtning förkortades med fyra dagar. Incidensen av svår mukosyt och infektionsmorbidity visade en signifikant minskning och vårdtiden var en dag kortare i den GM-CSF-behandlade gruppen. Denna studie skiljer sig från de övriga genom visserligen små men signifikanta effekter på kliniska parametrar. Det har spekulerats att användningen av prednisolon i stället för metotrexat som GvHD-profylax kan ha haft en betydelse för resultatet. Förkortad tid till granulocyttåterhämtning har även setts i en studie med icke-besläktade donatorer dock utan några effekter på infektionsmorbidity eller vårdtider (13).

### **GM-CSF och G-CSF vid benmärgssvikt**

Vid allogent transplantation speciellt med icke besläktade eller mismatch donatorer finns en risk för utveckling av primär eller sekundär benmärgssvikt. Det finns studier indikerande att GM-CSF respektive GM-CSF följt av G-CSF givet till denna grupp av patienter kan öka antalet granulocyter och förlänga överlevnaden (18-20). Ett annat potentiellt användningsområde är stamcellstransplanterade patienter med samtidig behandling med antivirala eller andra benmärgshämmande medel.

### **Sammanfattning**

Dokumentationen för GM-CSF och G-CSF efter allogent stamcellstransplantation baseras på icke kontrollerade eller relativt små kontrollerade studier. Ytterligare ett problem är heterogeniteten avseende kliniska endpoints. Tydligast är detta avseende infektionsmorbidity som baseras på antalet dagar med feber, antalet dagar med antibiotika, bakteriemier, pneumonier och/eller isoleringsgrad.

Sammanfattningsvis har såväl GM-CSF och G-CSF efter transplantation tolererats väl i givna doser och medfört en förkortning av tiden till granulocyttåterhämtning (som regel  $>0,5 \times 10^9/L$ ) med tre till sex dagar. Flera studier har visat att en fördröjd insättning av G-CSF sex till tio dagar efter transplantation kan göras utan någon påverkan på tidpunkten för granulocytanslag. Det finns ingen dokumentation för att användning av GM-CSF eller G-CSF ökar incidensen av Graft versus Host sjukdom eller



antalet recidiv och påverkar inte heller total överlevnad. Merparten av studierna har inte visat någon eller endast begränsade effekter avseende infektionsmorbidity och antalet vård dagar.

Patienterna i hittills publicerade studier avseende effekterna av GM-CSF och G-CSF efter allogen transplantation har alla fått benmärg som stamcells-källa. De senaste årens utveckling har inneburit en ökad användning av perifera blodstamceller också vid allogen transplantation. Dokumentation saknas idag huruvida kolonistimulerande faktorer har någon plats efter denna transplantationstyp.

I riktlinjer publicerade av American Society of Clinical Oncology konkluderades att dokumentationen var otillräcklig för att rekommendera en rutinmässig användning av GM-CSF eller G-CSF efter allogen stamcellstransplantation (21-22). Några nyttillkomna data som ändrar denna slutsats finns ej. Däremot kan profylax med kolonistimulerande faktorer övervägas på individuell basis till patienter med manifest eller hotande benmärgssvikt efter allogen stamcellstransplantation.

### Referenser

1. Grant S and Heel R. Recombinant Granulocyte-macrophage Colony-Stimulating Factor (rGM-CSF). A review of its pharmacological properties and prospective role in the management of myelosuppression. *Drugs* 1992;43:516-60.
2. Hollingshead L and Goa K. Recombinant Granulocyte Colony-Stimulating Factor (rG-CSF). A review of its pharmacological properties and prospective role in neutropenic conditions. *Drugs* 1991;42:300-30.
3. Jodus MR and Wepsic HT. The role of cytokines in graft-versus-host reaction and disease. *Bone Marrow Transplant* 1992;10:1-14.
4. Asano S, Masaoka T and Takaku F. Beneficial effect of recombinant human glycosylated granulocyte colony-stimulating factor in marrow transplanted patients: results of multicenter phase II-III studies. *Transplant Proc* 1991;23:1701-3.
5. Gisselbrecht C, Prentice HG, Bacigalupo A, Biron P, Milpied N et al. Placebo-controlled phase III trial of lenograstim in bone-marrow transplantation. *Lancet* 1994;343:696-700.
6. Hägglund H, Ringdén O, Öman S, Remberger M, Carlens S et al. A prospective randomized trial of filgrastim (r-metHuG-CSF) given at different times after unrelated bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1999;24:831-36.
7. Ciernik IF, Schanz U and Gmur J. Delaying treatment with granulocyte colony-stimulating factor after allogeneic bone marrow transplantation for hematological malignancies: a prospective randomized trial. *Bone Marrow Transplant* 1999;24:141-51.
8. Lee K-H, Lee J-H, Choi S-J, Kim S, Lee J-S et al. Randomized comparison of two different schedules of granulocyte colony-stimulating factor administration after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1999;24:591-9.
9. Powles R, Smith C, Milan S, Treleaven J, Millar J et al. Human recombinant GM-CSF in allogeneic bone-marrow transplantation for leukemia: double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 1990;336:1417-20.
10. De Witte T, Gratwohl A, Van Der Lely N, Bacigalupo A, Stern AC et al. Recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor accelerates neutrophil and monocyte recovery after allogeneic T-cell depleted bone marrow transplantation. *Blood* 1992;79:1359-65.
11. Hiraoka A, Masaoka T, Mizoguchi H, Asano S, Kadera Y et al. Recombinant human non-glycosylated granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in allogeneic bone marrow transplantation: double-blind placebo-controlled phase III clinical trial. *Jpn J Clin Oncol* 1994; 24:205-11.
12. Nemunaitis J, Rosenfeld CS, Ash R, Freedman MH, Deeg HJ et al. Phase III randomized double-blind placebo-controlled trial of rhGM-CSF following allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transpl* 1995;15:949-54.
13. Anasetti C, Anderson G, Appelbaum FR, Buckner CD, Martin PJ et al. Phase III study of rhGM-CSF in allogeneic marrow transplantation from unrelated donors. *Blood* 1996;82 suppl: abstract 1779.
14. Singhal S, Powles T, Treleaven J, Horton C and Mehta J. Long term safety of GM-CSF (molgramostim) administration after allogeneic bone marrow transplantation for hematological malignancies: five-year follow-up of a double blind randomized placebo-controlled study. *Leuk Lymphoma* 1997;24:301-7.
15. Nemunaitis J, Anasetti C, Buckner CD, Appelbaum FR, Shannon-Dorcy K et al. Long-term follow-up of 103 patients who received recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor after unrelated donor bone marrow transplantation. *Blood* 1993;81:865.
16. Hiraoka A, Masaoka T, Shibata H, Kasai M, Moriyama Y et al. Five years follow-up of a randomized placebo-controlled study with Filgrastim (rhG-CSF) in patients receiving allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 1995;86 (suppl):abstract 874.
17. Linch DC, Scarffe H, Proctor S, Chopra R, Taylor PRA et al. Randomised vehicle-controlled dose-finding study of glycosylated recombinant human granulocyte colony-stimulating factor after bone-marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1993; 11:307-11.



18. Nemunaitis J, Singer JW, Buckner CD, Durnam D, Epstein C et al. Use of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in graft failure after bone marrow transplantation. *Blood* 1990;76:245-53.
19. Sierra J, Terol MJ, Urbano-Ispizua A, Rovira M, Marin P et al. Different response to recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in primary and secondary graft failure after bone marrow transplantation. *Exp Hematol* 1994;22: 566-72.
20. Weisdorf DJ, Verfaillie CM, Davies SM, Filipovich AH, Wagner JE Jr et al. Hematopoietic growth factors for graft failure after bone marrow transplantation: a randomized trial of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) versus sequential GM-CSF plus granulocyte-CSF. *Blood* 1995;85: 3452-6.
21. American Society of Clinical Oncology Recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: Evidence-based clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 1994;12: 2471-508.
22. Update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: Evidence-based clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 1996;14:1.

## Vekstfaktorer etter autolog stamcelletransplantasjon

ANDERS WAAGE

Blod har erstattet benmarg som den viktigste kilden for stamceller til autolog stamcelletransplantasjon. Manuskriptet fokuserer i hovedsak på autolog transplantasjon av perifere blodstamceller. Benmargen blir i dag bare brukt som stamcellekilde når det av forskjellige grunner er for få stamceller å høste i perifert blod. Stamceller fra blod og benmarg har forskjellige egenskaper. Dette sees blant annet ved at hematopoietisk regenerasjon skjer raskere når stamcellene er hentet fra perifert blod, og dette gjør at det er mindre rom for ytterligere å forkorte regenerasjonstiden ved å bruke vekstfaktor. Høydosert kjemoterapi etterfulgt av autolog stamcelletransplantasjon med perifere blodstamceller har blitt etablert behandling til pasienter med myelomatose og forskjellige undergrupper av non-Hodgkin lymfom, Hodgkin sykdom og testikkelkreft. Det blir også leilighetsvis brukt ved brystkreft.

Granulocyt-kolonistimulerende faktor (G-CSF) og granulocyt/monocyt-kolonistimulerende faktor (GM-CSF) har begge vist seg å være aktive etter autolog transplantasjon. Tidlige studier med GM-CSF ved autolog benmargstransplantasjon viste god virkning på regenerasjon av granulocytter (1), men etter hvert har nesten alle studier blitt utført med G-CSF blant annet fordi den gir mindre bivirkninger enn GM-CSF. I en studie hvor man direkte sammenlignet G-CSF og GM-CSF etter infusjon av perifere stamceller ble det funnet raskere regenerasjon av granulocytter ved bruk av G-CSF. Forøvrig mangler det gode sammenlignende studier mellom de to

vekstfaktorene. Vi kan imidlertid slå fast at begge har positiv virkning på regenerasjon av granulocytter ved stamcelletransplantasjon, men at G-CSF har blitt foretrukket.

Virkingen av vekstfaktor etter infusjon av perifere blodstamceller har vært undersøkt i 8 randomiserte prospektive studier hvor G-CSF har vært sammenlignet med en kontrollgruppe uten vekstfaktor (2-3). Studiene er relativt små (23-90 pasienter), men omfatter samlet ca. 350 pasienter og har inkludert sykdomsgruppene brystkreft, non-Hodgkin lymfom, Hodgkins sykdom, akutt myelogen leukemi, myelomatose og testikkelkreft. Alle studiene viser at reduksjon av antall dager til regenerasjon av granulocytter blir forkortet i størrelsesorden 1-6 dager. Fem av 8 studier viser reduksjon av antall liggedager på sykehus (3-6 dager). Derimot er det ingen forskjell i antall dager med feber eller antibiotikabruk. Noen av studiene har gjort kostnadsanalyser, men resultatet er ikke entydig. Det er ingen virkning av G-CSF på platetall eller hemoglobinverdier.

Alt i alt er den viktigste virkingen av vekstfaktor etter høydosert kjemoterapi og infusjon av perifere stamceller at dager i aplasi blir forkortet med noen dager. Man finner imidlertid ikke noen sikker virkning på kliniske betydningsfulle parametere og nytten av å bruke vekstfaktor i denne situasjonen er liten. Det er derfor ikke grunnlag for å anbefale rutinebruk av vekstfaktor utenom studieprotokoller. Ved autolog benmargstransplantasjon er det noe bedre dokumentasjon for at antall dager med feber blir redusert og dette kan motivere for å bruke vekstfaktor i denne situasjonen (1).

Selvom konklusjonen er at det er liten grunn til å bruke vekstfaktor etter infusjon av perifere blodstamceller nevnes noen aspekter som har vært belyst ved randomiserte studier. G-CSF har ofte blitt startet dagen etter stamcellerefusjonen. Imidlertid har fem randomiserte studier vist at det er ingen forskjell med hensyn til regenerasjon av granulocytter om G-CSF startes umiddelbart etter stamcellerefusjon eller etter 7 dager (4). Det er derfor god grunn til å utsette administrasjon av vekstfaktor hvis det skal brukes. På grunn av færre doser er det åpenbare kostnadsbesparelser ved en slik fremgangsmåte. Den optimale dosen av G-CSF ser ut til å være 5 µg/kg/dag. Høyere doser har vært utprøvd uten at man finner noen tilleggseffekt.

### Konklusjon

Alt i alt er den kliniske nytteverdien av å bruke vekstfaktorer etter infusjon av perifere blodstamceller liten.

### Litteratur

1. American Society of Clinical Oncology recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 1994;12:2471-508.
2. Ojeda E, Garcia-Bustos J, Aguado MJ et al. A prospective randomized trial of granulocyte colony-stimulating factor therapy after autologous blood stem cell transplantation in adults. *Bone Marrow Transplant* 1999;24:601-7.
3. Linch DC, Milligan DW, Winfield DA et al. G-CSF after peripheral blood stem cell transplantation in lymphoma patients significantly accelerated neutrophil recovery and shortened time in hospital: results of a randomized BNLI trial. *Br J Haematol* 1998;99:933-8.
4. Bence-Bruckler I, Bredeson C, Atkins H et al. A randomized trial of granulocyte colony-stimulating factor (Neupogen) starting day 1 vs day 7 post-autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1998;22:965-9.

## Erythropoietin och anemi vid lymfom/myelom

ANDERS ÖSTERBERG

Anemi är en vanlig komplikation som inträffar hos de flesta patienter med myelom eller non-Hodgkins lymfom under sjukdomens förlopp. Orsaken till anemin är multifaktoriell, inkluderande relativ endogen erythropoietinbrist, cytokinmedierad (inflammatorisk) hämning av erythropoes, störd järnomsättning och reducerad överlevnadstid för röda blodkroppar. Därtill bidrar den benmargssuppressiva effekten av cytostatika och strålbehandling samt tumörinfiltration av benmärgen. Rekombinant humant erythropoietin (EPO) är ett alternativ och komplement till konventionell behandlingspolicy, det vill säga blodtransfusion vid uttalad anemi. Randomiserade, placebokontrollerade multicenterstudier har visat att EPO kan förbättra hemoglobinvärdet och eliminera transfusionsbehovet hos en kliniskt signifi-

kant andel av patienterna. Hb-ökningen medförde också förbättrad livskvalitet mätt med validerade mätinstrument. Prediktorer för respons på EPO-behandling har identifierats i form av pågående cytostatikaterapi, låg endogen serum EPO nivå (<200 U/L) samt trombocyter >100x10<sup>9</sup>/L. Detta, i kombination med möjligheten att reducera dosen av EPO vid underhållsterapi, bidrar till att förbättra relationen mellan klinisk effekt och behandlingkostnad.

### Referenser

1. Ludwig H, Leitgeb C, Fritz E et al, *NEJM* 1990; 322:1693-9.
2. Cazzola M, Messinger D, Battistel V et al, *Blood* 1995;86:4446-53.
3. Österberg A, Boogaerts M, Cimino R et al, *Blood* 1996;87:2675-82.
4. Brandberg Y, *Med Oncol* 1998;15:S8-12.

## Anemi hos pasienter med icke hematologiska maligniteter – vad är den evidensbaserade kunskapen for anvandning av erythropoietin (EPO)?

ROGER HENRIKSSON, LARS BECKMAN  
OCH LOTTA LUNDGREN

Anemi med trötthet och en försämrad livskvalitet är vanligt förekommande vid icke hematologiska maligniteter. Det råder fortfarande oklarheter om den optimala handläggningen i den kliniska vardagen. Orsakerna till anemi är multifaktoriell och inkluderar både tumörsjukdomen och själva cancerbehandlingen. En viktig aspekt som ännu inte är fullt klarlagd är på vilket sätt anemi kan påverka utgången av en cancerbehandling. Uttalad anemi behandlas vanligtvis med transfusioner. Introduktionen av erythropoietin har nu gett möjligheter att direkt påverka patientens egna blodceller och därmed undvika de problem som är associerade med transfusioner. Erythropoietin tolereras vanligtvis väl och drygt 60% av patienterna svarar på behandlingen med ökat he-

moglobinvärde och minskat behov av transfusioner. En minskad trötthet och en ökad livskvalitet ses också i flera studier. Antalet välkontrollerade studier som utvärderar erythropoietin med en tillräcklig statistisk validitet och optimala värderingsparametrar är dock förvånansvärt få. Det finns behov av ytterligare välkontrollerade studier för att identifiera den optimala doseringen av erythropoietin och för att studera möjligheterna att bibehålla en god livskvalitet för pasienter som lider av cancerrelaterad anemi. De hälsoekonomiska aspekterna bör också belysas. Ur ett "sunt bondförnuft perspektiv" borde en ökad hemoglobinnivå, inducerad av erythropoietin, hos pasienter som lider av cancerrelaterad anemi och trötthet korrelera till en bättre livskvalitet. *Viktigt att hålla i minnet är också att sjukdomen och behandlingen i sig också kan leda till trötthet och att således en lindrig anemi inte alltid behöver vara orsaken till trötthetstillståndet och den försämrade livskvaliteten.*

## Effekt av G-CSF, GM-CSF og EPO på livskvalitet ved maligne sykdommer: en vurdering av den foreliggende dokumentasjon

HARALD HOLTE

### Innledning

De tradisjonelle mål på effekt av kreftbehandling har vært tumorrespons samt total og sykdomsfri overlevelse. Ettersom både kreftsykdommen og behandlingen av denne kan påvirke pasientens livskvalitet, bør også bedømmelse av livskvalitet være et av et av målene for mange kliniske studier. Livskvalitet (quality of life – QoL) er et multidimensjonalt begrep, som i det minste består av fysiske, psykologiske, kognitive og sosiale fenomener. Disse aspekter ved livskvalitet er videre delt inn i undergrupper som fysiske og sosiale, arbeidsevne, følelsesmessig og åndelig

tilfredshet, familiære forhold, rollebilde og seksualitet. I relasjon til kreft og kreftbehandling legges det vekt på forhold ved livskvalitet som har med helse å gjøre – helsereelatert livskvalitet.

Det er akseptert at de mest pålitelige mål på livskvalitet oppnås der pasienten selv er kilden. Dette er ikke overraskende ettersom livskvalitet i seg selv er et subjektivt fenomen. Undersøkelser som har korrelert legers og sykepleieres oppfatning av pasientens livskvalitet, har gjennomgående en lav korrelasjon med det pasienten oppgir (1).

Mange spørreskjemaer har blitt utviklet gjennom de siste 15 år. Disse er delt inn i generelle og sykdomsspesifikke spørreskjemaer. I forbindelse med studier på behandling av kreftpasienter er Functional Assessment of Cancer Therapy – General (FACT-G)

**Tabell I. Functional Assessment of Cancer (FACT) system for terapimål:  
Undergruppen anemi**

Fatigue relaterte komponenter	Komponenter ikke relatert til fatigue
Fatigue	Problemer med å gå
Kraftsløshet	Svimmelhet
Trøtthet	Hodepine
Lavt energinivå	Tung pust
Problemer med å sette i gang med gjøremål	Brystmerter
Problemer med å avslutte gjøremål	Libido (seksualdrift)
Trenger assistanse	Motivasjon
For trøtt til å spise	
Sosiale begrensinger	
Frustrasjon over kraftsløshet	
Trenger hjelp til daglige gjøremål	
Søvnbehov på dagtid	

(2) og EORTC QLQ-C30 (3) mest brukt i henholdsvis USA og Europa (4). I tillegg til "kjernes-pørsmålene" er det både for FACT og EORTC QLQ-30 utviklet sykdomsspesifikke og behandlingsspesifikke tilleggsskjemaer. FACT har således utviklet moduler for måling av fatigue (FACT-F) og anemi (FACT-An) (5-6) (Tabell I). I tillegg til de ovennevnte spørreskjemaer, er det utviklet separate skjemaer som for eksempel relatert til angst og depresjon [The Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) og fatigue – Fatigue Questionnaire (FQ)]. Fatigue er et begrep som kan defineres som en redusert evne til å opprettholde en fysisk yteevne eller til å utføre mentale oppgaver over tid og innebærer en subjektiv opplevelse av å være utmattet (7). Pasienter med anemi kan oppleve fatigue som et fremtredende symptom.

### Livskvalitet ved bruk av G-CSF og GM-CSF ved maligne lidelser

Få kliniske studier av kjemoterapi med eller uten G-CSF eller GM-CSF har til dags dato sjelden studert hvordan disse vekstfaktorene påvirker pasientens livskvalitet. Internasjonale retningslinjer for bruk av G- eller GM-CSF (8-9) er basert på objektive parametre som nadirverdi av neutrofile granulocytter, antall dager med neutropeni, antall dager med feber under neutropeni, antall dager i sykehus og dager pasienten står på antibiotika. Verken i disse retningslinjer eller i reviewartikler om dette emnet (10-11) er QoL nevnt. To randomiserte fase III-studier har imidlertid evaluert QoL og kost-nytte effekt, hver ved å sammenlikne det samme kjemoterapiregime med eller uten GM-CSF. En av studiene undersøkte eldre pasienter med akutt myelogen leukemi som fikk induksjons-kjemoterapi (12). Studien viste flere problemer for GM-CSF gruppen enn for kontroll-

gruppen under sykehusoppholdet (tap av energi, nedstemthet, diaré), mens det ikke var forskjell mellom gruppene den første tid etter utskrivning eller ved oppfølging. Den andre studien (13) undersøkte pasienter innlagt med neutropeni og feber og som fikk antibiotika med eller uten GM-CSF. Pasientene i GM-CSF-gruppen rapporterte gjennomgående bedre appetitt, men mer smerte, fysisk sykkelighet og emosjonelle problemer. I enkelte fase II-studier er livskvalitet ved intensiv kjemoterapi med vekstfaktorstøtte undersøkt, men livskvaliteten har her vært et resultat av den intensive kjemoterapi mer enn vekstfaktorstøtten.

*Konklusjon:* Det foreligger ikke data fra livskvalitetsundersøkelser som gir grunnlag for bruk av G-CSF eller GM-CSF som støttebehandling til kjemoterapi ved maligne lidelser.

### Livskvalitet ved bruk av EPO ved maligne lidelser

Flere studier har vist at EPO øker hemoglobin (hb)- og hematokrit-verdien ved maligne lidelser, både uten og ved bruk av kjemoterapi (se relevante kapitler). Det synes ikke være noen vesentlig forskjell mellom ulike tumorgrupper, ei heller hvorvidt platinum er del av cytostatikaregimet. For de fleste studier er kun den fysiske del av QoL belyst, og da ved hjelp av eldre og mindre godt validerte instrumenter som visuell analogskala (14) eller performance-status (15-17), eller de er ikke beskrevet i det hele tatt (18). Undersøkelsene viser gjennomgående en statistisk signifikant positiv korrelasjon mellom endring av hb verdi og de fysiske livskvalitetsparametre undersøkt (energi, evne til å utføre daglige aktiviteter, tiltaksløst, appetitt). I en nylig publisert multisenterstudie (19) er både en QoL assosiert lineær analog skala og det mer anerkjente FACT-An spørreskjema benyttet



i en prospektiv registrering av 2289 pasienter. Resultatene som er i overensstemmelse med de foregående. Det er her konkludert med at den målte bedringen av livskvalitet er uavhengig av cytostatikarespons og tumortype.

*Konklusjon:* Flere studier viser en god positiv korrelasjon mellom effekt av EPO på korreksjon av anemi og fysiske aspekter av livskvalitet. Prospektive, randomiserte studier med/uten EPO for korreksjon av anemi ved maligne lidelser der også generell helse relatert livskvalitet er undersøkt med anerkjente, moderne spørreskjemaer på QoL (for eksempel EORTC QLQ-30 eller FACT-G/FACT-An) foreligger ikke per dags dato i publisert form. En bør derfor avvente resultater av bedre prospektive fase-III livskvalitetsstudier før en kan gi en generell anbefaling for bruk av EPO ved kreftrelatert anemi.

## Referanser

- Hjermstad MJ. Health related quality of life in cancer patients treated with high-dose chemotherapy and stem cell transplantation. Thesis, Oslo:1999:6-7.
- Cella DF, Tulsky DS, Gray G et al. The functional assessment of cancer therapy scale: Development and validation of the general measure. *J Clin Oncol* 1993; 11:570-9.
- Uyl-De Groot CA, Vellenga E, De Vries EGE, Rutten FFH et al. Treatment cost and quality of life with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with antineoplastic therapy-related febrile neutropenia. *Pharmacoeconomics* 1997;12: 351-60.
- Brandberg Y. Quality of life in clinical trials: assessment and utility with special reference to rhEPO. *Med Oncol* 1998;15 (Suppl. 1):8-12.
- Cella D. The functional assessment of cancer therapy-anemia (FACT-An) scale: A new tool for the assessment of outcomes in cancer anemia and fatigue. *Sem Hematol* 1997;35 (suppl. 2):13-9.
- Cella D. Factors influencing quality of life in cancer patients: anemia and fatigue. *Sem Oncol* 1998;25: 43-6.
- Wessely S. The epidemiology of chronic fatigue syndrome. *Epidemiol Rev* 1995;17:139-53.
- Croockewit AJ, Bronchud MH, Aapro MS et al. A European perspective on hematopoietic growth factors in haema-oncology: report of an expert meeting of the EORTC. *Eur J Cancer* 1997;33:1732-46.
- American Society of Clinical Oncology. Recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 1994;11:2471-508.
- Vose J and Armitage JO. Clinical applications of hematopoietic growth factors. *J Clin Oncol* 1995;13: 1023-35.
- Lieschke GL and Burgess AW. Granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (second of two parts). *N Engl J Med* 1992;327:99-106.
- Aaronsen NK, Ahmedzai S, Bergman B et al. The European Organisation for research and treatment of cancer QLQ-C30: A quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:365-76.
- Uyl-De Groot CA, Lowenberg B, Vellenga E, Suci S, Rutten FFH et al. Cost-Effectiveness and Quality of Life Assessment of GM-CSF as an adjunct to intensive remission induction chemotherapy in elderly patients with acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 1998;100:629-36.
- Case DC Jr, Bukowski RM, Carey RW, Fishkin EH, Henry DH et al. Recombinant human erythropoietin therapy for anemic cancer patients on combination chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:801-6.
- Leitgeb C, Pecherstorfer M, Elke F and Ludwig H. Quality of life in chronic anemia of cancer during treatment with recombinant human erythropoietin. *Cancer* 1993;73:2535-42.
- Ludwig H, Sundal E, Pecherstorfer M, Leitgeb C, Bauernhofer T et al. Recombinant human erythropoietin for the correction of cancer associated anemia with and without concomitant cytotoxic chemotherapy. *Cancer* 1995;76:2319-29.
- Glaspy J, Bukowsky R, Steinberg D, Taylot C, Tchekmedyan S et al. Impact of therapy with epoetin alfa on clinical outcomes in patients with non myeloid malignancies during cancer chemotherapy in community oncology practice. *J Clin Oncol* 1997; 15:1218-34.
- Pawlicki M, Jassem J, Bøse P, Lotan C, Kurteva GP et al. A multicenter study of recombinant erythropoietin (epoetin  $\alpha$ ) in the management of anemia in cancer patients receiving chemotherapy. *Anti-Cancer Drugs* 1997;8:949-57.
- Demetri GD, Kris M, Wade J and Cella D for the Procrit Study Group. Quality-of-life benefit in chemotherapy patients treated with epoetin alfa is independent of disease response or tumor type: Results from a prospective community oncology study. *J Clin Oncol* 1997;8:949-57.





## Behandling med Zyrlex (cetirizin) ledde till svår leverreaktion

Till det regionala biverkningscentrat i norra sjukvårdsregionen har inkommit en rapport rörande en nioårig flicka som på grund av en allergisk rhinokonjunktivit med klåda behandlats med Zyrlex (cetirizin). Behandling inleddes i februari 1999 i dosen om 10 mg per dag. Under hösten samma år började flickan klaga över buksmärtor med attacker av illamående, kräkningar samt blekhet. Flickan remitterades under våren 2000 till barn och ungdomsklinik för utredning främst av sin allergi. Provtagning hade vid denna tidpunkt utförts med avseende på blodstatus och RAST-prover. Som en följd av sommar- och semesterstängningar erhöll hon inte en tid förrän i slutet av augusti 2000. Vid kontroll av flickans leverstatus vid denna tidpunkt upptäcktes kraftigt förhöjda leverenzymmer: ASAT 7,24  $\mu$ kat/L, ALAT 14,4  $\mu$ kat/L och LD 11  $\mu$ kat/L. Då misstanke fanns att detta kunde vara utlöst av behandlingen med cetirizin kontaktades den regionala läkemedelsinformationscentralen (ELINOR). Deras utredning gav visst stöd för denna misstanke och därför avslutades cetirizinbehandlingen. En vecka senare utfördes en förnyad kontroll och man fann då en halvering av leverenzymerna samt hade flickans buksmärtor upp-

hört. Leverstatus förbättrades även fortsättningsvis under de kommande sex veckorna och flickan är nu helt återställd.

Vid vår litteratursökning angående leverpåverkan vid behandling med antihistaminer i allmänhet och cetirizin i synnerhet framkom ett begränsat material. En mild leverenzymförhöjning har dock noterats i kliniska prövningar med cetirizin (1). I en fallbeskrivning framkommer uppgifter om en 46-årig man med leverpåverkan utan annan orsak än cetirizinbehandlingen (2). Hos denna patient uppmättes ASAT och ALAT-värden som mest 20-30 gånger över referensvärde. Efter utsättning av cetirizin normaliserades patientens transaminasvärden inom en månad. Oavsiktligt gjordes efter ett par månader en återinsättning med påföljande leverpåverkan. Till biverkningsregistret har inga liknande fall rapporterats vid behandling med cetirizin (3).

I WHO:s internationella biverkningsregister finns sammanlagt ett åttiotal rapporter rörande cetirizinbehandling och leverpåverkan (4).

Det rapporterade fallet pekar på vikten av att följa upp ibland ospecifika symtom hos patienter som kan dölja en allvarlig läkemedelsbiverkning.

*Martin Bäckström  
Spec sjuksköterska  
Reg biv centrum, Umeå*

*Roland Lennestål  
ST-läkare  
Avd för klin farm, Umeå*

*Nils-Åke Nilsson  
Överläkare  
Barn och ungdomsmottagningen, Kalix*

### Litteratur

1. Stricker BHCh: Drug-induced hepatic injury: Elsevier, Amsterdam. 1992.
2. Bera F, Siproudhis J-P, Jonville-Bera A-P, Martin M-P, Autret E. Atteinte hépatique cytolytique après administration de cétirizine (Zyrtec). *Gastroenterol Clin Biol* 1993;17:770-1.
3. SWEDIS, Läkemedelsverkets biverkningsregister.
4. INTDIS, WHO:s biverkningsdatabas.

## Hemolytisk anemi av receptfri medicin

Även receptfria mediciner kan orsaka svåra biverkningar. Det är därför viktigt att fråga patienten om dessa läkemedel, som inte alltid står med i medicinlistan.

### Fallbeskrivning

En 68-årig man med återkommande gastrit tog ranitidin (Zantac) 300 mg dagligen sedan 1998. Han hade inga andra mediciner. I april 2000 togs han in akut på sjukhus på grund av trötthet och orkeslöshet.

Laboratorieprover visade ett Hb på 73 g/L, retikulo-cyter 26% och LD 22 ukat/L. Coombs direkta test var positivt, som tecken på autoimmun hemolys.

Läkemedelsutlöst hemolys misstänktes och ranitidin sattes ut. Efter behandling med kortison normalise-

rades blodvärdena gradvis. Fyra månader senare var Hb 141 g/L, retikulo-cyter 1,2% och LD 8,5 ukat/L.

### Kommentar

Hemolytisk anemi vid behandling med ranitidin har bara rapporterats till det svenska biverkningsregistret en gång tidigare. I WHO:s internationella biverkningsregister finns det 30 rapporter om hemolytisk anemi vid behandling med ranitidin. I litteraturen påtalas att ranitidin kan ge hemolytisk anemi i sällsynta fall.

*Elisabet Stjernberg och Mia Wadelius,  
Regionala biverkningsenheten i Uppsala*

## Lipidsänkande medel (statiner och fibrater) och pankreatit

Det är sedan tidigare känt att pankreatit kan förekomma som en sällsynt biverkan i samband med behandling med statiner. Befintliga data tyder på att även fibrater kan i sällsynta fall orsaka pankreatit.

I det svenska biverkningsregistret (SWEDIS) finns fyra fall av pankreatiter relaterade till gemfibrozil (Lopid). I en av dessa rapporter visades positiv rechallenge. I det fallet (47-årig kvinna med känd hyperkolesterolemi, hypertoni och cholecystektomerad) insjuknade patienten med buksmärtor, leverpåverkan och amylnstegring. Utredning med gastroskopi, ultraljud och ERCP visade inget anmärkningsvärt. CT-buk visade förstörad pankreas med något oklara konturer. Patienten vårdades inneliggande på sjukhus vid tre olika tillfällen för sina buksmärtor där pankreatit varje gång verifierats under cirka fem följande veckor. Patienten blev frisk från sina buksmärtor först när T. Lopid (1x2) sattes ut. Det framgår inte av fallrapporten hur länge patienten hade stått på Lopid innan symptomen debuterade (bibeållna övriga mediciner: T. Lasix 40 mg 1x1, T. Tenormin 50 mg 1x1).

I WHO:s databas finns 120 fallrapporter om gemfibrozil relaterade pankreatiter.

I WHO:s databas finns även fem fallrapporter om bezafibrat (Bezalip) relaterade pankreatiter. Dessutom finns en publicerad fallrapport om bezafibrat-associerad akut pankreatit med en positiv rechallenge (1).

Sammanfattningsvis kan i likhet med statiner även fibrater i sällsynta fall orsaka pankreatit. Läkemedelsverket uppmanar sjukvården att vara uppmärksam och rapportera misstänkta fall.

*Memduh Ucar,  
Läkemedelsverket*

*Qun-Ying Yue,  
Läkemedelsverket*

### Referenser

- 1 Gang N, Langevitz P, Livneh A. Relapsing acute pancreatitis induced by re-exposure to the cholesterol lowering agent bezafibrate. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:3626-8.

## Viktigt att beakta riskfaktorer vid förskrivning av p-piller

Nyligen avled en ung kvinna som börjat använda p-piller trots att hon hade ökad trombosrisk.

### Fallbeskrivning:

En morgon fick den 16-åriga kvinnan plötsligt andnings- och cirkulationsstillestånd. Ambulans tillkallades omedelbart och hon återupplivades, men dog vid ankomsten till sjukhuset. Dödsorsaken var en stor lungemboli.

Det uppdagades att kvinnan fått p-pillret Mercilon utskrivet av en ungdomsmottagning fem månader tidigare. Hon var rökare och hade arvet för trombos, eftersom hennes mor hade lätt för att få blodproppar. Sextonåringen hade dessutom en venös missbildning av ytliga vener i höger fot samt hemangiom i djupa vener i samma ben upp mot låret. En

utredning av detta pågick på sjukhuset. Flebografi och MRT hade inte påvisat någon trombosmassa. Man planerade en angiografi senare för att påvisa eller utesluta AV-fistlar.

### Kommentar:

Hos denna unga kvinna fanns arvet för trombos, kärldmissbildning och rökning som riskfaktorer för p-pillertromboembolism. Läkemedelsverket vill uppmärksamma p-pillerförskrivarna om vikten av att kontrollera riskfaktorer före insättandet av p-piller.

*Elisabet Stjernberg och Mia Wadelius,  
Regionala biverkningsenheten i Uppsala*

## Arava (leflunomid) – leverbiverkningar. Skärpta rekommendationer för levermonitorering

*I överenskommelse med läkemedelsmyndigheterna i EU i mars 2001 har tillverkaren av Arava genomfört en omedelbar skärpning av informationen om leverbiverkningar i produktresumén. Förskrivande läkare (reumatologer) har informerats om de nya rekommendationerna. Innebörden av de ändringar som har genomförts i produktresumén sammanfattas nedan. Den nya produktresumén kan hittas på Läkemedelsverkets hemsida, [www.mpa.se](http://www.mpa.se)*

Arava är ett immunmodulerande läkemedel för behandling av aktiv reumatoid artrit. Det godkändes för marknadsföring i Sverige och övriga EU-länder i september 1999. Enligt produktresumén skall endast specialister med erfarenhet av behandling av reumatiska sjukdomar förskriva Arava.

I en uppdaterad värdering av leverbiverkningar redovisar tillverkaren att det fram till i början av 2001 totalt har rapporterats 296 fall av leverskada i hela världen. Av dessa bedöms 129 fall som allvarliga varav två var fall av levercirrhos och 15 fall av leversvikt (nio fatala). Leverskadan uppträdde inom sex månader efter behandlingsstart. Flera av patienterna hade samtidigt behandling med andra hepatotoxiska läkemedel såsom metotrexat och/eller NSAID, missbrukade alkohol eller hade tidigare leversjukdom, vilket

kan ha bidragit till den rapporterade leverskadan. Det fanns indikationer på att man hos flera patienter inte hade följt de rekommendationer om levermonitorering som redan finns i produktinformationen.

I Sverige har det rapporterats sex fall av leverbiverkningar. Flertalet av dessa gällde milda till måttliga asymtomatiska förhöjningar av transaminasvärden (ALAT). Den totala försäljningen av Arava i Sverige motsvarar behandling av drygt 1000 patienter under ett år (drygt 1000 patientår). I Sverige sköts normalt alla patienter med reumatoid artrit av specialister i reumatologi och de kontrolleras regelbundet avseende risken för läkemedelsbiverkningar, inklusive leverskada.

*Örjan Mortimer,  
Läkemedelsverket*

**Sammanfattning av ändringar och rekommendationer i den nya godkända produktresumén (samma text som i det brev tillverkaren skickade till alla reumatologer).**

- Leflunomid är kontraindicerat hos patienter med försämrad leverfunktion.

- Sällsynta fall av allvarlig leverskada, även fall med dödlig utgång, har rapporterats i samband med användning av leflunomid. De flesta fallen inträffade under de första sex månaderna av behandlingen. **Även om andra faktorer var inblandade i många fall, kan ett kausalt samband med leflunomid inte uteslutas.** Det är viktigt att övervakningsrekommendationerna följs noga, se bifogad tabell och produktresumé (finns på [www.mpa.se](http://www.mpa.se)).
- Samtidig behandling med metotrexat och/eller andra hepatotoxiska läkemedel är förenad med en ökad risk av allvarliga leverreaktioner och kan ej tillrådas.
- ALAT måste kontrolleras före insättning och sedan månatligen eller med tätare intervaller under de först sex månaderna av behandling och därefter var åttonde vecka.
- **Vid ALAT-stegringar mellan två och tre gånger det övre normalvärdet, kan en dossänkning från 20 mg till 10 mg övervägas och en veckovis övervakning av lab-värden måste då utföras.** Om ALAT-stegringarna fortsätter att mer än tvåfaldigt överskrida den övre normalgränsen eller om ALAT-stegringarna är mer än trefaldigt den övre normalgränsen måste leflunomidbehandlingen avbrytas och en wash-out procedur påbörjas.
- Om en allvarlig biverkan inträffar under behandling med leflunomid eller om man av annan orsak (till exempel önskad eller oplanerad graviditet) önskar att den aktiva metaboliten ska utsöndras snabbt ur kroppen, måste wash-out proceduren beskriven i produktresumén följas.
- Om man byter från leflunomid till annat hepatotoxiskt DMARD till exempel metotrexat, måste en wash-out procedur genomföras.

## Sammanfattning av övervakning av leverenzymmer och wash-out procedurer

**Tabell 1: Övervakning av leverenzymmer hos patienter behandlade med leflunomid (Arava)**

Kontroll av ALAT	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Före insättning</li> <li>– Månatligen eller oftare under de första sex behandlingsmånaderna</li> <li>– Därefter var åttonde vecka</li> </ul>
ALAT-stegringar mellan två och tre gånger det övre normalvärdet	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Dossänkning från 20 mg till 10 mg kan medge fortsatt administration</li> <li>– Veckovis övervakning av värdena</li> </ul>
ALAT stegringarna är mer än trefaldiga den övre normalgränsen eller fortsätter att överskrida mer än tvåfaldigt den övre normalgränsen	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Leflunomidbehandlingen måste <i>avbrytas</i></li> <li>– Wash-out procedur påbörjas (kolestyramin bör ges)</li> </ul>

**Tabell 2: Wash-out procedur**

8 g kolestyramin administreras tre gånger dagligen. Alternativt ges 50 g aktivt kolpulver fyra gånger dagligen. En fullständig wash-out period varar normalt 11 dagar. Periodens längd kan ändras beroende på det kliniska förloppet.

**Tabell 3: Tillstånd när en wash-out procedur ska genomföras**

- Byte från leflunomid till annat DMARD (till exempel metotrexat)
- När en allvarlig biverkan inträffar (till exempel hepatotoxicitet, hematotoxicitet eller allergiska reaktioner)
- Vid önskad eller oplanerad graviditet
- Om den aktiva metaboliten, A771726, av någon annan anledning snabbt måste elimineras ur kroppen



## Fotosensibiliserande läkemedel – En genomgång av rapporterade fall 1991-2000

Läkemedelverket, tidigare Socialstyrelsens läkemedelavdelning, har vid flera tillfällen uppmärksammat fotosensibilisering som en biverkan vid läkemedelsbehandling (1-8).

Eftersom en mängd nya läkemedel/läkemedelsgrupper tillkommit och samtidigt många gamla fotosensibiliserande läkemedel såsom till exempel sulfapreparat, nalidixinsyra och klorpromazin, numera används i betydligt mindre utsträckning eller utgått, finns anledning att redovisa vad som rapporterats under den senaste tioårsperioden.

### Mekanismer

Det som normalt är oskadliga doser av ultraviolett eller synligt ljus kan resultera i onormala biologiska effekter, om specifika ämnen som absorberar strålningen finns närvarande i huden. Dessa kan utgöras av såväl endogena som exogena substanser. Endogena fotosensibiliserande ämnen, till exempel porfyriner, förekommer i sådana fall i högre mängd än normalt, vanligtvis beroende på enzymbrist. Exogena ämnen kan vara tillförda systemiskt eller genom utvärtes applikation. Exempel på utvärtes verkande ämnen är: växtsafter, parfymer och utvärtes läkemedel.

*Fototoxiska reaktioner* kan teoretiskt uppträda hos alla individer vid första expositionen om koncentrationen av det fototoxiska ämnet i huden är tillräckligt hög och ljusdosen tillräckligt stor och av rätt våglängd. Sådana reaktioner uppträder endast på bestrålad hud och består vanligtvis av ett erytem och ödem, som ibland kan bli kraftigt. Detta kan således snarast liknas vid en förstärkt solbränna. Andra kliniska symtom är snabbt uppträdande intensiv brännkänsla med omedelbart erytem. Ökad hudskörhet med blåsbildning vid trauma (pseudoporfyri) kan också förekomma.

Till skillnad från fototoxiska reaktioner är de *fotoallergiska* immunologiskt medierade och av typen fördröjda överkänslighetsreaktioner. Reaktionen kan aldrig uppträda vid första expositionen utan kräver en sensibilisering. Utslagen uppträder några timmar till två dygn efter solexposition sedan sensibilisering inträffat och yttrar sig oftast som ett eksem. Reaktionen är inte alltid så uttalat avgränsad till solbelysta områden som de fototoxiska utslagen utan kan ibland också uppträda på icke solbelyst hud.

Utifrån uppgifter i insända rapporter är det vanligtvis mycket svårt att avgöra om en fototoxisk eller fotoallergisk reaktion föreligger, varför endast diagnosen fotosensibilitet används vid biverkningsenheten.

De aktuella våglängderna finns vanligen i UVA-området, vilket innebär att inte endast utomhusvistelse vid soligt väder utan också strålningen genom fönsterglas eller i solarier utgör en risk. Sedvanliga solskyddsmedel skyddar framför allt i UVB-området och är därför otillräckliga som profylax. Däremot är kläder ett bra skydd om läkemedel inte kan sättas ut.

### Rapporteringen 1991-2000

Under den senaste tioårsperioden, 1991-2000, inkom 253 rapporter med misstänkta fotosensibiliserande reaktioner. Antalet rapporter per år varierar relativt mycket, från 13 rapporter 1995 till 40 stycken under 1999. Om denna skillnad möjligen avspeglar hur antalet nytillkomna fotosensibiliserande läkemedel kan variera eller endast är ett uttryck för hur värdet i olika grad lockar till solbad går inte att avgöra vid en mera översiktlig analys. Nästan dubbelt så många kvinnor som män har i detta tioårsmaterial rapporterats utveckla fotosensibilisering i samband med läkemedelsbehandling. De flesta drabbade är i 40-60 års åldern, men samtliga åldrar upp till 90 år är representerade i materialet. Naturligt nog förekommer de flesta reaktioner under försommar och sommar då solstrålningen här i Sverige är av tillräcklig intensitet för att kunna utlösa reaktioner. Påfallande många reaktioner har rapporterats inträffa under maj månad, sannolikt beroende på att patienten då för första gången utsätter sig för mer intensiv solbestrålning i samband med perioder av varmt och vackert väder. Reaktioner som inträffat under höst och vinter har kommit vid utlandsresa eller i samband med solariebesök. En 41-årig kvinna som behandlades under fyra månader med Ciproxin för en osteit fick vid semesterresa till Kanarieöarna i december en mycket kraftig hudreaktion på solbelysta hudpartier med blåsbildning på fötter och ben. Efter utsättning av preparatet förbättrades patienten raskt.

### Rapporterade läkemedel

I tabell I anges de läkemedelssubstanser, som i fyra fall eller fler anges ha orsakat eller bidragit till fotosensibiliseringen.

**Tabell I.**

Antal rapporter	ATC-kod	Substans
40	M02AA10	Ketoprofen
20	C03EA01	Hydroklortiazid och amilorid
14	J01MA02	Ciprofloxacin
12	M01AE02	Naproxen
9	D01BA02	Terbinafin
7	C08CA02	Felodipin
7	C09AA02	Enalapril
6	J01AA04	Lymecyklin
6	J01MA06	Norfloxacin
6	L02BB01	Flutamid
5	A02BC01	Omeprazol
5	C10AA01	Simvastatin
5	N03AX09	Lamotrigin
5	N06AB04	Citalopram
5	R06AX12	Terfenadin
4	A07EC01	Sulfasalazin
4	J01AA02	Doxycyklin
4	J01CA04	Amoxicillin
4	N06AB05	Paroxetin
4	N06AX16	Venlafaxin

Som framgår utgör rapporter för lokalt applicerad Orudis Gel en stor del av materialet under den aktuella perioden. Orudis Gel, som innehåller ketoprofen, godkändes hösten 1995 och dess fotosensibiliserande och kontaktsensibiliserande effekter har tidigare påtalats (6-7). En nyligen publicerad artikel redogör för mekanismerna (9). Såväl en fototoxisk som en fotoallergisk reaktion kan uppstå. I de fall en fotoallergisk reaktion inträffar finns risk för korsensibilisering. Senare intag av peroralt ketoprofen eller annan närbesläktad NSAID kan då utlösa en reaktion. För peroralt ketoprofen finns hittills endast en rapport insänd.

Den fotosensibiliserande effekten av hydroklortiazid med och utan amilorid har tidigare diskuterats (8). Även i detta material förekommer rapporter.

I en tidigare sammanställning utgjorde rapporterna för nalidixinsyra, Negram, de oftast förekommande (8). De senare godkända, besläktade fluoro-kinolonerna, visar sig också ha en fotosensibiliserande effekt. I det aktuella materialet finns 14 rapporter för ciprofloxacin och sex för norfloxacin. Användningen av dessa två fluoro-kinoloner är numera ungefär lika stor men var tidigare under perioden högre avseende norfloxacin. Det större antalet rapporter avseende ciprofloxacin kan därför eventuellt tala för en högre fotosensibiliserande potential. Siffrorna är emellertid små och andra förklaringar kan finnas. Rapporterna kommer från skilda platser i landet varför hög rapporteringsbenägenhet hos någon enskild förskrivare inte kan förklara skillnaden.

Användningen av sulfonamider har minskat kraftigt och deras betydelse för fotosensibilisering har därigenom också minskat. I det nu aktuella materialet finns tre rapporter som avser kombinationen sulfametoxazol och trimetoprim, en tidigare mycket vanlig orsak till ljusutlösta utslag. Ett undantag utgörs emellertid av sulfasalazin vilket tidigare har uppmärksammats (4). När sulfapyridin frigörs och absorberas i signifikant mängd kan fotosensibilisering uppstå. Den beskrivs i dessa fall som en smärtsam brännande känsla i huden med efterföljande blåsbildning.

I det aktuella materialet noteras även förekomsten av fotosensibiliseringsreaktioner i samband med användning av SSRI-preparat. 1992 informerade Läke-medelsverket om fotosensibilitet utlöst av fluvoxamin, Fevarin (5). Ytterligare ett fall finns senare rapporterat. Även andra antidepressiva såsom venlafaxin har rapporterats kunna utlösa sådana reaktioner.

Likaså utgör nio rapporter för svampmedlet terbinafin, Lamisil, ett observandum.

Numera finns tester som i viss mån kan vara av betydelse för värdering av den fototoxiska potentialen innan ett nytt läkemedel godkänns, men spontanrapporteringen utgör fortfarande en viktig källa till ny kunskap. Fortsatt vaksamhet och rapportering är därför av stor vikt så att nya signaler kan fångas upp.

*Ingrid Trolin,  
Läkemedelsverket*

## Referenser

1. Fotosensibilisering av Moduretic, Biverkningskommittén nr 31:1979 November.
2. Biverkningar av Piroxiam (Felden), Biverkningskommittén nr 38:1982 oktober.
3. Nya biverkningar, Information från Läke-medelsverket 1989:5.
4. Nya biverkningar, Information från Läke-medelsverket 1990:3.
5. Fevarin-fotosensibilitet, Information från Läke-medelsverket 1992:5.
6. Orudis Gel – Kontaktdermatit och fotosensibilitet, Information från Läke-medelsverket 1997:3.
7. Fallrapport, Information från Läke-medelsverket 1997:3.
8. Fotosensibilisering – En genomgång av rapporterade fall inför våren, Läke-medelsbiverkningskommittén, April 1984:42.
9. Photosensitivity to Ketoprofen, Drug Safety 2000 May:22(5)340-9.

---

---

## Fenylpropanolamin (Rinomar, Rinexin) och eventuell risk för hjärnblödning

### Vad är fenylpropanolamin?

Fenylpropanolamin är en substans som ingår i två receptbelagda läkemedel, tablett och mixtur Rinomar (kombination med cinnarizin) eller Rinexin. I Sverige är dessa läkemedel sedan 1960-talet godkända för slemhinneavsvällning vid allergiskt utlöst slemhinnesvullnad i näsan och sk vasomotorisk rinit (däremot inte godkänt för nästäppa vid vanlig förkylning).

### Vad har hänt?

Den amerikanska läkemedelsmyndigheten, FDA, publicerade den 6 november sin bedömning av resultaten från en amerikansk vetenskaplig studie som pekar på att det kan finnas en ökad risk för hjärnblödning vid behandling med läkemedel som innehåller fenylpropanolamin. I USA försäljs dessa läkemedel receptfritt och används i stor omfattning för viktminskning eller lindring av förkylningssymtom såsom nästäppa.

I undersökningen fann man en ökad risk för hjärnblödning hos kvinnor som hade tagit fenylpropanolamin i viktminskande syfte. Däremot fann man ingen riskökning vid användning av substansen i samband med förkylning. Undersökningen av män som använt läkemedlet i någon form visade inte heller någon riskökning.

FDA drar slutsatsen att ökningen av risken för hjärnblödning vid behandling med fenylpropanolamin är mycket liten. Samtidigt rekommenderar de att läkemedel som innehåller fenylpropanolamin inte skall användas för någon av de godkända (receptfria) indikationerna. Istället rekommenderas användning av alternativa läkemedel. FDA har tillskrivit tillverkarna av läkemedel innehållande fenylpropanolamin och uppmanar dem att inte försälja dessa produkter.

### Vad gör man för värdering i Sverige?

Enligt Läkemedelsverkets värdering ger den aktuella studien ej stöd för att ökad risk för hjärnblödning

skulle föreligga vid användning på de indikationer som idag finns godkända i Sverige. En motsvarande bedömning har gjorts av EUs expertgrupp för läkemedelbiverkningar.

Det finns inga rapporter om hjärnblödning som misstänkt biverkning av Rinomar eller Rinexin rapporterade till Läkemedelsverket. Dessutom finns totalt endast enstaka fall av hjärnblödning rapporterade till andra läkemedelsmyndigheter i EU, men en mycket omfattande användning av produkten i dessa länder.

Fenylpropanolamin är ett sympatomimetikum som vid högre dosering än rekommenderad kan orsaka blodtrycksstegring, särskilt hos patienter med redan högt blodtryck. Hjärnblödning i samband med akut blodtrycksstegring har rapporterats vid kraftig överdosering. Enligt produktresumén för Rinomar och Rinexin varnas bland annat för att behandla patienter med förhöjt blodtryck.

Förskrivningen av Rinexin i Sverige är relativt stor, 300 000 uttag på recept per år där varje uttag räcker till en eller några veckors användning. Sannolikt används Rinexin ofta för slemhinneavsvällning vid nästäppa i samband med förkylning, vilket inte är en godkänd indikation.

Läkemedelsverket vill framhålla att Rinomar och Rinexin bara skall förskrivas på godkänd indikation!

### Vad skall patienter som använder Rinexin eller Rinomar göra?

Eftersom fenylpropanolamin endast ger tillfällig symtomlindring och eftersom det finns alternativ behandling för dessa symtom att tillgå rekommenderar Läkemedelsverket att patienter diskuterar alternativ behandling med sin läkare, särskilt om de tidigare har haft hjärnblödning eller har högt blodtryck. Man skall aldrig ta högre doser än rekommenderat.

*Örjan Mortimer,  
Läkemedelsverket*



---

---

## Inbjudan

Biverkningsenheten vid Läkemedelsverket inbjuder i samarbete med Svensk Läkemedels-Epidemiologisk Förening (SLEF) till

# Pharmacovigilancesymposium 2001

Sedan 10 år tillbaka organiserar Läkemedelsverket årligen denna sammankomst om läkemedelsbiverkningar och risker med läkemedelsbehandling.

### Målgrupp

Läkare, farmaceuter och övriga intresserade inom sjukvården, industrin och Apoteket AB

### Tid

Torsdag den 26 april 2001

### Plats

Hotel Gillet  
Dragarbrunnsgatan 23, Uppsala

### Pris

2 100:- (inklusive moms)

I priset ingår för- och eftermiddagskaffe samt lunch.

Avgiften insättes på pg 78 80 56-0 eller bg 5825-6785.

Ange kontonummer 3410 och namn på deltagare på talongen.

### Program bland annat

- Översikt över biverkningar 2001
- Aktuella biverkningsproblem
- Hur kan man öka läkemedelssäkerheten med Socialstyrelsens register (Måns Rosén)

**Välkomna!**

Anmälan till

## Pharmacovigilancesymposium den 26 april 2001

Namn .....  
(var god texta)

Arbetsplats .....

Adress .....

Telefon .....

Anmälan insändes senast den 10 april 2001 till Läkemedelsverket,  
Att: Bengt Lindeskog, Box 26, 751 03 Uppsala, per fax 018-54 85 66 eller  
e-post [bengt.lindeskog@mpa.se](mailto:bengt.lindeskog@mpa.se)





# Läkemedelsmonografier

## Synercid (quinupristin/dalfopristin)

ATC-kod: J01FG02

Pulver till infusionsvätska

Rhône-Poulenc Rorer AB

### SAMMANFATTNING

Synercid utgörs av en kombination av två antibiotika (quinupristin och dalfopristin) för intravenöst bruk. Det har sin huvudsakliga effekt på grampositiva bakterier och är det enda preparatet som är tillgängligt för behandling av infektioner orsakade av vankomycinresistenta *Enterococcus faecium* (VREF). I kliniska studier eradikerades cirka 65% av VREF. Medlet har också effekt på infektioner orsakade av *Stafylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* och *Streptococcus pneumoniae*. Effekten mot *S. aureus* som är konstitutionellt resistent mot makrolider, linkosamider och typ B streptograminer (MLS<sub>B</sub>-C resistens) är dock nedsatt. Synercid har ingen effekt på *Enterococcus faecalis*.

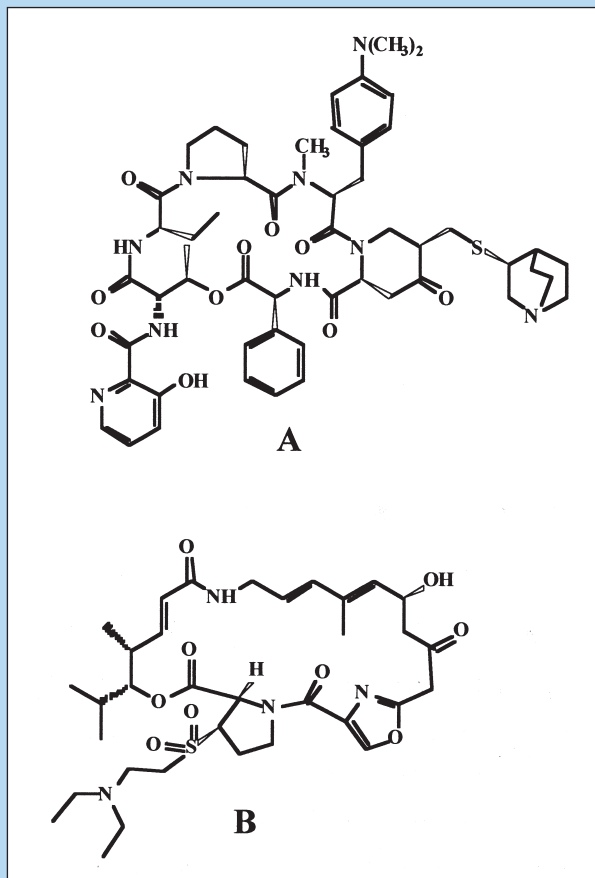
Synercid kan ge biverkningar såsom artralgi, myalgi och leverpåverkan.

Godkännandedatum den 25 februari 2000 (nationellt godkänt via EUs ömsesidiga godkännandeprocessur).

### LÄKEMEDELSVERKETS VÄRDERING

Synercid är ett mycket värdefullt tillskott för behandling av infektioner orsakade av vankomycinresistenta *Enterococcus faecium*. Synercid skall endast användas på infektioner som inte går att behandla med andra antibiotika.

### VERKSAM BESTÄNDSDEL



De aktiva beståndsdelarna är quinupristin (A) och dalfopristin (B) som är semisyntetiska derivater av pristinamycin. I preparatet föreligger båda substanserna som mesylatsalt.

### INDIKATIONER

Synercid är indicerat för behandling av följande *tre* infektioner, då de är orsakade av grampositiva mikroorganismer känsliga för Synercid och när intravenös behandling är lämplig.

- nosokomial pneumoni
- hud- och mjukdelsinfektioner
- kliniskt relevanta infektioner orsakade av vankomycinresistenta *E. Faecium*

Synercid bör användas i kombination med ett/flera preparat aktiva mot gramnegativa mikroorganismer om en blandinfektion är konstaterad eller misstänks.

Synercid skall endast användas då det dokumenterats att inga andra antibakteriella medel aktiva mot de infektionsorsakande mikroorganismerna finns och då inget annat preparat som lämpar sig för behandling av den enskilda patientens infektion finns.

Officiella riktlinjer för ändamålsenlig användning av antibakteriella preparat bör beaktas.

### KLINIK

Synercid är ett nytt antibiotikum som består av två delkomponenter– quinupristin och dalfopristin (30:70). Quinupristin och dess aktiva metaboliter verkar synergistiskt med dalfopristin. Synercid är *in vitro* 4-16 gånger mer aktivt än quinupristin eller dalfopristin och inhiberar de flesta stafylokocker, pneumo-

## Synercid (quinupristin/dalfopristin)

kocker och *E. faecium* (även vankomycinresistenta) vid koncentrationer  $\leq 2$  mg/L. Däremot är Synercid inte aktiv mot *E. faecalis*. Synercid har god antibakteriell aktivitet mot grampositiva anaeroba bakterier så som clostridier och peptostreptokocker och mot *L. pneumophila*, *M. pneumoniae* och *C. pneumoniae*. Effekten av Synercid mot *S. aureus* som är konstitutionellt resistent mot makrolider, linkosamider och typ B streptograminer (MLS<sub>B</sub>-C resistens) är nedsatt. Post antibiotisk effekt har uppvisats för grampositiva bakterier.

### KLINISK EFFEKT

#### Nosokomial pneumoni

I en studie (1) jämfördes effekten av Synercid 7,5 mg/kg tre gånger dagligen med vankomycin 1 g två gånger dagligen vid nosokomial pneumoni hos 298 patienter (150/148). Alla patienter fick dessutom aztreonam, samt några också imipenem eller tobramycin. *S. aureus* dominerade som etiologiskt agens. Hos patienter med pneumoni orsakad av denna bakterie, var utläkningen i de två olika grupperna jämförbar, det vill säga 53% och 52% för bakteriologisk utläkning och 56% och 52% för ITT klinisk utläkning. Emellertid var den bakteriologiska utläkningen sämre av Synercid när det gäller MLS<sub>B</sub>-C *S. aureus* och därmed meticillinresistenta *S. aureus* (MRSA) än av vankomycin.

#### Hud och mjukdelsinfektioner

I två studier (2-3) har effekten av Synercid jämförts med den av oxacillin, cefalozin och vankomycin vid komplicerade hud och mjukdelsinfektioner såsom svår erysipelas med feber.

Totalt ingick 450 respektive 443 patienter i de två studierna och studiedesignen var öppen randomiserad. Synercid 7,5 mg/kg två gånger dagligen jämfördes med oxacillin 2 g fyra gånger dagligen eller vankomycin 1 g två gånger dagligen (fritt val av behandlande läkare) i den ena studien och med vankomycin 1 g två gånger dagligen eller cefalozin 1 g tre gånger dagligen i den andra studien. Ungefär hälften av patienterna hade behandlats med antibiotika innan de inkluderades i studierna.

Patienterna behandlades under cirka sju till åtta dagar och de mest förekommande infektionerna var erysipelas och traumatiska sårinfektioner. Den vanligaste bakterien som isolerades var *S. aureus* och hos cirka 30% isolerades flera andra bakterier.

Den kliniska utläkningen av Synercid var jämförbar för jämförelsemedlen i båda studierna 64,7% vs. 68,3% respektive 71,2 vs. 72,5%. Den bakteriologiska utläkningen var något sämre för Synercid än för jämförelsemedlet (63% vs. 76% och 65% vs. 77%). De något sämre resultaten vid behandling med Synercid berodde troligen på sämre effekt på *S. aureus*.

Totalt behandlades 109 *S. aureus* och 30 *S. pyogenes* infektioner med Synercid i dessa två studier. Den övergripande kliniska effekten var i stort lika mellan de olika behandlingsregimerna och behandlingseffekten vid *S. pyogenes* infektioner var adekvat.

#### Kliniskt relevanta infektioner orsakade av vankomycinresistenta *E. faecium*

I tre studier (4-6) har effekten av Synercid vid vankomycinresistenta *Enterococcus faecium* (VREF) infektioner studerats. En studie (4) var en icke jämförande prospektiv studie där effekt och säkerhet studerades vid infektioner orsakade av VREF. Dosen var 7,5 mg tre gånger dagligen och 257 patienter inkluderades i studien. Intraabdominella infektioner stod för en tredjedel av infektionerna och nästan lika många hade bakteriemi av okänd orsak. Cirka 50% av patienterna blev helt friska, 73% var kliniskt lyckade och 66% av VREF eradikerades av behandlingen. Efter avslutad behandling visade 14 isolat av VREF en fyrfaldig ökning av MIC-värdena mot Synercid, nio av dessa hos patienter med terapivikt.

I två studier (5-6) samlades erfarenheten av Synercid vid "Compassionate use" från 214 och 519 patienter. De flesta infektionerna var orsakade av *E. faecium* (vankomycinresistens i 72 respektive 63%) och 10% orsakades av *S. aureus* (MRSA i 63 respektive 39%). Bakteriemi kunde konstateras hos 132 och 294 patienter.

Klinisk läkning kunde konstateras hos 48 respektive 50% hos alla patienter med *E. faecium* infektioner, 45 respektive 46% hos patienterna med *E. faecium* bakteriemi och 68% för alla bakteriologiskt evaluerbara patienter med VREF infektioner. *E. faecium* kunde eradikeras hos 53 respektive 59% av fallen och vid *E. faecium* bakteriemi eradikerades bakterierna i 67 respektive 64% av fallen.

Data från patienter med MRSA (varav 46 klinisk evaluerbara och 27 bakteriologiskt evaluerbara visade ett bra kliniskt svar hos 76% av alla behandlade och 18/27 (67%) av de bakteriologiskt evaluerbara patienterna. I hela materialet fann man att av 67 MRSA isolat bar 59 på MLS<sub>B</sub>-C determinanten och av dessa eradikerades 46/59 (78%).

Superinfektion med *E. faecalis* noterades i 14 respektive sex patienter. Detta kunde också noteras hos enstaka patienter vid behandling av hud- och mjukdelsinfektioner.

#### Biverkningar

Inför registrering av Synercid hade cirka 300 patienter exponerats för Synercid under kontrollerade förhållanden. Den vanligaste biverkan var smärta och inflammation vid injektionsstället och förekom hos majoriteten av patienterna, varför läkemedlet bör ges som infusion i central venkateter. I övrigt rapporterades diarré (8%), allergiska utslag (7,5%) och illamående (9,3%). Hos de svårare sjuka patienterna rapporterades också artralgi i 12% och myalgier i 9,3%. Orsaken till detta är okänt och otillräckligt utrett. Totalt rapporterades åtta fall av Synercidrelaterad leverpåverkan (tre hepatit och fem ikterus). Någon typ av leverpåverkan kunde ses i 50-70% av patienterna. Vid närmare analys av detta har man funnit att Synercid interfererar med utsöndringen av konjugerat bilirubin vilket kan potentiera redan befintliga leverabnormiteter (jfr. rifampicin).

---

---

*Synercid (quinupristin/dalfopristin)***REFERENSER**

1. Fagon JY, Patrick H, Haas DW et al. Treatment of gram-positive nosocomial pneumonia: Prospective randomized comparison of quinupristin/dalfopristin versus vancomycin. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(3):753-62.
2. Nichols RL, Graham DR, Barriere SL et al. Treatment of hospitalized patients with complicated Gram-positive skin and skin-structure infections: two randomized, multicentre studies of quinupristin/dalfopristin versus cefazolin, oxacillin or vancomycin. *JAC* 1999;44:263-73.
3. Nichols RL, Graham DR, Barriere SL et al. Treatment of hospitalized patients with complicated Gram-positive skin and skin-structure infections; two randomized, multicentre studies of quinupristin/dalfopristin versus cefazolin, oxacillin or vancomycin. *JAC* 1999;44:263-73.
4. Moellering RC, Linden PK, Reinhardt EA et al. The efficacy of quinupristin/dalfopristin for the treatment of infections caused by vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *JAC* 1999;44:251-61.
5. Data on file. Aventis Pharma.
6. Data on file. Aventis Pharma.





## Zeldox kapslar (ziprasidon)

Kapslar 20, 40, 60 och 80 mg.

## Zeldox intramuskulär beredningsform (ziprasidonmesylat)

ATC-kod N05A E04

Ampuller innehållande pulver och för beredning av lösning för i.m. injektion 20 mg/ml.

Pfizer

### SAMMANFATTNING

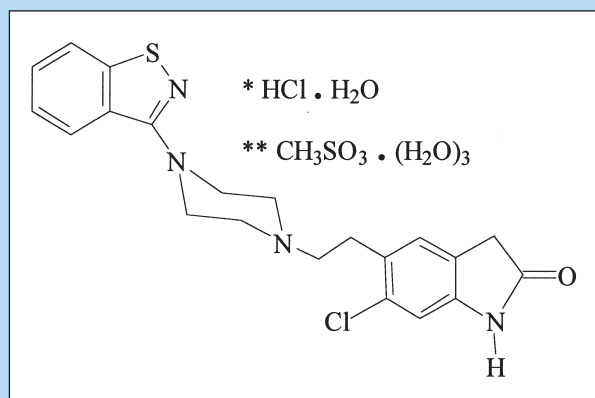
Ziprasidon är ett nytt antipsykotikum, med antagonistiska effekter på dopamin  $D_2$ -,  $5HT_{2A}$ - och  $5HT_{2C}$ -receptorer. I en rad placebokontrollerade kliniska prövningar har ziprasidon, inom det rekommenderade dosområdet 80-160 mg/dag, visat effekt både på positiva (produktiva) och negativa (deficit) schizofrenisymtom. I en ett-årsstudie har effekt påvisats på primära negativa symtom. I jämförelse med haloperidol 15-20 mg/dag visar ziprasidon något sämre effekt på positiva symtom men bättre på primära negativa symtom. Parkinsonsymtom och behovet av antikolinergika var lägre för ziprasidon än haloperidol. Huruvida ziprasidon har fördelar även beträffande andra viktiga extrapyramidala bieffekter, såsom akatysi och tardiva dyskinesier, är ännu ej klarlagt. Vid im tillförsel ger medlet snabb reduktion av symtomen hos agiterade patienter med schizofreni. Ziprasidon kan ge postural hypotension och har direkta kardiella effekter, med förlängning av hjärtats repolariseringstid (QTc). Det är därför av vikt att beakta de varningar och kontraindikationen avseende behandling av patienter med hjärtsjukdom som finns införda i SPCn. Viktuppgång vid behandling med ziprasidon är mindre vanligt.

Godkännandedatum för kapslar 10 juni 1998 och för injektionsberedning 17 augusti 2000 (nationellt godkännande). Marknadsfört hösten 2000.

### LÄKEMEDELSVERKETS VÄRDERING

Ziprasidon är ett nytt antipsykosmedel som förefaller kunna vara av värde för patienter med en symtombild dominerad av primära negativa symtom. En nackdel med medlet är dess effekt på hjärtats repolariseringsfas med potentiell risk för kammararytmier.

### VERKSAM BESTÄNDSDEL



Den aktiva beståndsdel är ziprasidon. I kapslar föreligger ziprasidon som hydrokloridsalt \* och i pulver till injektionsvätska föreligger ziprasidon som mesylatsalt \*\*. Både ziprasidon hydrokloridmonohydrat och mesylattrihydrat är svårösliga i vatten.

### INDIKATIONER

*Kapslar:* Zeldox har effekt vid schizofreni och vid underhållsbehandling för att bibehålla den kliniska förbättringen genom fortsatt behandling.

*Intramuskulär beredning:* Akut behandling av agiterade psykotiska patienter under maximalt tre på varandra följande dagar.

### Dosering

Kapslarna doseras inledningsvis 40 mg två gånger dagligen, vilket vid behov kan ökas till högst 80 mg två gånger dagligen. Vid akuta psykotiska episoder, när oral behandling bedömes vara olämplig, kan ziprasidon ges som intramuskulär injektion. Startdos för injektionsbehandling är 10 mg, (vissa patienter kan behöva en initialdos på 20 mg) och maximal dygnsdos vid intramuskulär behandling är 40 mg. Intramuskulär behandling bör ej pågå under längre tid än tre dygn.

### FARMAKOKINETIK

Ziprasidons biotillgänglighet vid oral administrering är cirka 60% vid samtidigt födointag. Biotillgängligheten halveras om

## Zeldox kapslar (ziprasidon)

### Zeldox intramuskulär beredningsform (ziprasidonmesylat)

kapslarna tas på fastande mage varför de bör tas med föda. Fullständig biotillgänglighet erhålls vid intramuskulär administrering. Maximal plasmakoncentration erhålls cirka sex till åtta timmar efter oral administrering och 0,5-1 timme efter intramuskulär administrering. Efter 40 mg per dag intramuskulärt är sannolikt ytan under plasmakoncentrationskurvan lägre än efter en oral dos på 80 mg två gånger om dagen. Den maximala plasmakoncentrationen efter den högsta rekommenderade intramuskulära dosen är högre än vid maximal peroral dosering.

Ziprasidon elimineras genom metabolism med ett clearance på 5 ml/min/kg, är kraftigt bundet till plasmoproteiner samt har en moderat distributionsvolym. Den terminala halveringstiden efter intravenös administrering är cirka sex timmar. *In vitro* studier indikerar att framför allt aldehydoxid, tiometyltransferas, CYP3A4 och i viss mån CYP1A2 katalyserar metabolismen av ziprasidon. Två av ziprasidons metaboliter har, liksom ziprasidon själv, QTc-förlängande egenskaper. Bidraget av metaboliterna till dessa effekter *in vivo* är ej känt. De två metaboliterna elimineras via CYP3A4-katalyserad metabolism samt genom renal och biliär utsöndring.

Ziprasidon hämmar enzymen CYP2D6 och CYP3A4 *in vitro*. Detta observerades vid höga koncentrationer av ziprasidon och det är oklart om någon enzymhämmning sker *in vivo*. Dosreduktion bör övervägas till patienter med nedsatt leverfunktion.

#### FARMAKODYNAMIK

Ziprasidon är ett antipsykotikum med ovanligt hög affinitet till 5HT<sub>2A</sub>-receptorn. Affiniteten för denna 5HT-receptor är elva gånger högre än för dopamin D<sub>2</sub>-receptorn. Medlets bindning till D<sub>2</sub> och 5HT<sub>2</sub> har studerats med PET scanning. Tolv timmar efter intag av en dos uppmättes en 50-procentig receptorockupans på D<sub>2</sub>-receptorn och en 80-procentig på 5HT<sub>2</sub>-receptorerna. Ziprasidon är också en antagonist vid 5HT<sub>2C</sub>- och 5HT<sub>10</sub>-receptorerna, en agonist vid 5HT<sub>1A</sub>-receptorn samt hämmar upptaget av serotonin och noradrenalin.

#### KLINISK EFFEKT

##### Kapslar

Ziprasidons effekt har studerats i två pivotala placebokontrollerade och sju aktivt kontrollerade korttidsstudier. Därutöver har den återfallspreventiva effekten studerats i en placebokontrollerad ettårsstudie. Jämförelsepreparat har i fem av de sju aktivt kontrollerade studierna varit haloperidol, i de båda återstående var jämförelsepreparaten risperidon och amisulprid. Det senare är ett i Sverige ännu icke godkänt antipsykosmedel, som visat fördelar vid behandling av primära negativa schizofrenisymtom.

De skattningsskalor som användes var huvudsakligen PANSS<sub>total</sub> och PANSS<sub>negative</sub> (PANSS=Positive And Negative Schizophrenia Scale). Vidare användes den PANSS-deriverade BPRS-skalan (Brief Psychiatric Rating Scale).

##### Placebokontrollerade studier

I en studie (1) undersöktes effekten vid exacerbationer av kronisk eller subkronisk schizofreni eller (i 23%) vid schizoaffektiv störning. De behandlade grupperna erhöll placebo (n=92), ziprasidon 80 mg/d (n=106) eller ziprasidon 160 mg/d (n=104). Vid studiens slut, efter sex veckor skilde sig båda ziprasidondoserna signifikant från placebo på alla dessa skalor. Effekten var större för den högre dosen. Beträffande PANSS<sub>negative</sub> gav båda ziprasidondoserna bättre resultat än placebo, men skilde sig inte signifikant från varandra.

I den andra pivotala studien (2) randomiserades 419 patienter med schizofreni i akut exacerbation eller schizoaffektiv störning (31%) till fem olika behandlingsgrupper: placebo, ziprasidon 40 mg/dag, ziprasidon 120 mg/dag, ziprasidon 200 mg/dag och haloperidol 15 mg/dag (mellan 78 och 86 i varje behandlingsgrupp).

Haloperidol var effektivare som dämpare av schizofrena symtom än ziprasidon och haloperidol gav flera responders än ziprasidon. Man såg inget doseffektsamband. Å andra sidan hade ziprasidon bättre effekt än haloperidol på depressiva symtom (MADRS skattning) vid schizoaffektiva psykoser.

I en ettårs, multicenterstudie (3) jämfördes tre ziprasidondoser (40, 80 och 160 mg/dag) och placebo, för att undersöka behandlingens effektivitet att fördröja uppkomsten av akut förvärrade schizofrena symtom. Patienterna (n=166) hade initialt kronisk eller subkronisk schizofreni, men befann sig inte i ett skede med akut exacerbation av symtomen.

Primär effektvariabel var tiden till exacerbation. En undergrupp av dessa patienter, vilka ansågs ha primära negativa symtom, hade vid studiens början minst 21 skattningspoäng i PANSS<sub>negative</sub>-skalan och låg minst sex poäng lägre på PANSS<sub>positive</sub>-skalan.

Denna studie visade effektivitet hos alla tre ziprasidondoserna, utan något doseffektsamband. En undergrupp av patienter med primära negativa symtom svarade signifikant på ziprasidon (160 mg/dag) vid skattningar enligt PANSS<sub>negative</sub>-skalan.

##### Haloperidolkontrollerade studier

I en fyraveckorsstudie (4) randomiserades 90 patienter med schizofreni eller (i 30%) schizoaffektiv psykos, till fem olika behandlingsgrupper (ziprasidon 4 mg/d, 10 mg/d, 40 mg/d, 160 mg/d eller haloperidol 15 mg/d). Av de prövade doserna gav endast 160 mg/d ziprasidon en symtomreduktion som motsvarade haloperidol 15 mg. Den högsta ziprasidondosen medförde akatis oftare än haloperidol. Under studien fick mer än 50% av de haloperidolbehandlade patienterna antikolinergiska jämfört med 15% av de ziprasidonbehandlade.

I en 40-veckorstudie (5) uppvisade ziprasidon (80-120 mg en gång per dygn, eller 40-80 mg två gånger per dygn) bättre effekt än haloperidol (5-20 mg/d) på negativa symtom (PANSS<sub>negative</sub>-skalan) på en grupp av patienter med kronisk schizofreni och schizoaffektiv psykos (totalantal 599).

I ytterligare en studie (6) var haloperidol (såväl 10 mg/d som 20 mg/d) effektivare än ziprasidon i doserna 40 mg/d,

*Zeldox kapslar (ziprasidon)**Zeldox intramuskulär beredningsform (ziprasidonmesylat)*

120 mg/d och 200 mg/d vid behandling av ett klientel med schizofreni i exacerbationsfas, det vill säga huvudsakligen positiva symtom (varje behandlingsgrupp innehöll mellan 115 och 128 patienter).

I en studie (7) sågs inga signifikanta skillnader mellan haloperidol (n=153) och ziprasidon (n=148) i flexibla doser, vid behandling av kronisk och subkronisk schizofreni.

*Andra aktiva kontroller*

I en studie (8) studerades flexibla doser av ziprasidon (n=123), i jämförelse med risperidon (n=132). Ziprasidondoserna låg mellan 80-160 mg/d, risperidon mellan 6-10 mg/d (vilket är en risperidondos i övre delen av numera rekommenderat dospektrum). Effektiviteten var jämförbar för de båda preparaten. Behandlingsavbrotten var flera i ziprasidongruppen (37%) än i risperidongruppen (29%). Ziprasidon uppvisade en något bättre extrapyramidal biverkningsprofil än risperidon.

I en 12-veckorsstudie (9) undersöktes effekten av flexibla ziprasidondoser i en grupp schizofrena patienter med dominerande negativa symtom (n=60), i jämförelse med amisulprid 100-200 mg/dag (n=63). Inga skillnader noterades för PANSS<sub>negative</sub>-skalan. Inte heller för en rad sekundära effektvariabler (PANSS total, CGI<sub>severity</sub>, CGI<sub>improvement</sub>, GAF, responders, etc) sågs skillnader mellan de båda behandlingarna.

Sammanfattningsvis uppvisar studierna att ziprasidon har en något lägre effekt än haloperidol vid behandlingen av positiva schizofrenisymtom. Resultatet av de kliniska ziprasidon-studierna tyder på att preparatet kan vara effektivt vid behandling av så kallade primära negativa symtom, tillstånd som är tämligen oåtkomliga med klassiska neuroleptika.

**KLINISK EFFEKT***Intramuskulär beredningsform*

I kliniska prövningar har säkerhet och tolerans för intramuskulär injektion och den därefter följande orala behandlingen visats. Två pivotala, dubbel-blinda, endagarstudier visade att ziprasidon im har god effekt vid behandling av akut agiterade psykotiska patienter. Resultaten avseende effekt stöds även av en öppen jämförande studie med haloperidol im. Denna studie visade även att intramuskulär behandling i maximalt tre dagar följt av oral behandling tolererades väl.

**SÄKERHET**

Ziprasidon blockerar bland annat post-synaptiska alfa-1-receptorer vilket kan resultera i en sänkning av blodtrycket. Denna effekt är vanligtvis mild och av övergående natur, men initialt kan blodtryckssänkning speciellt i stående ge symtom som yrsel. Av detta skäl bör försiktighet iaktas, särskilt hos icke sängliggande patienter, vid behandling med den intramuskulära beredningsformen.

Ziprasidon påverkar hjärtats repolarisationsfas (QT-tiden) och en dosberoende förlängning har observerats. I terapeutiska doser påverkar ziprasidon den hjärtfrekvenskorrigerade

QT-tiden (QTc) i större utsträckning än andra antipsykotiska medel såsom haloperidol, olanzapin och risperidon. En förlängning av QT-intervallet är associerad med en ökad risk för livshotande ventrikulär rytmrubbning, så kallad "torsade de pointe". En absolut ökning av QTc-intervallet till >500 msec ingår i detta hänseende särskild oro.

I 0,08% (två fall av 2631 behandlade med ziprasidon) observerades en ökning av QTc-intervallet till >500 ms. I samma studiematerial var motsvarande tal 0,3% (1/374) för placebogruppen. Inga fall av "torsade de pointe" rapporterades i de kliniska studier som utgör underlag för registrering. I en jämförande studie sågs en förlängning av QTc-intervallet vid maximal plasmakoncentration av ziprasidon med 20 msec, jämfört med 36 msec för tiordazin. För haloperidol, olanzapin och risperidon observerades en medelförlängning av QTc-intervallet på mellan 5-9 msec. I en kontrollerad studie gavs ziprasidon tillsammans med en hämmare av CYP4503A4. Detta resulterade i en ökning av plasmakoncentrationen av ziprasidon med 39%, dock utan att QTc-intervallet förlängdes ytterligare.

Ziprasidon är kontraindicerat till patienter med känd QT-förlängning, akuta kardiella tillstånd samt till patienter med arytmier behandlade med klass I och klass III antiarytmika. Försiktighet bör iakttagas vid behandling av patienter med känd hjärtsjukdom.

Ziprasidon tycks i jämförelse med andra tillgängliga antipsykotiska medel ha en gynnsam inverkan på metabola faktorer. Således sågs i en kontrollerad studie en sänkning av total kolesterol, LDL-kolesterol och triglycerider. HDL förändrades ej.

Viktuppgång i samband med behandling synes mindre vanlig med ziprasidon jämfört med andra nyare antipsykotiska läkemedel.

Somnolens, akatysi och extrapyramidal syndrom är de oftast rapporterade biverkningarna. Ziprasidons inverkan på frekvensen av tardiva dyskinesier och akatysi är ej fullt klarlagd, vilket för övrigt gäller samtliga antipsykotika av den nya generationen. Med säkerhet är dock visat att ziprasidon inom rekommenderat dosområde ger lägre frekvens av parkinsonism. Yrsel, illamående, somnolens och ömhet vid injektionsstället är de oftast rapporterade biverkningarna av ziprasidon im.

**REFERENSER**

1. David G. Daniel, M.D., Dan L. Zibbroff, M.D., Steven G. Potkin, M.D., Karen R. Reeves, M.D., Edmund P et al and the Ziprasidone Study Group. *Ziprasidone 80mg/day and 160 mg/day in the Acute Exacerbation of Schizophrenia and Schizoaffective Disorder: A 6-Week Placebo-Controlled Trial*. *Neuropsychopharmacology* 1999-Vol.20, No.5, pp 491-505.
- 2-3. Av tillverkaren inlämnad, ej publicerad dokumentation.
4. Donald C. Goff, M.D., Tomas Posever, M.D., Lawrence Herz, M.D., Jeffrey Simmons, M.D., Nicholas Kletti, M.D et al. *An Exploratory Haloperidol-Controlled Dose-*

*Zeldox kapslar (ziprasidon)*

*Zeldox intramuskulär beredningsform (ziprasidonmesylat)*

*Findling Study of Ziprasidone in Hospitalized Patients With Schizophrenia or Scizoaffective Disorder. Journal of Clinical Psychopharmacology 1998-Vol.18, No.4, pp*

296-304.

5-9. Av tillverkaren inlämnad, ej publicerad dokumentation.

# Eloxatin (oxaliplatin)

ATC kod: LO1XA03

Pulver för beredning av infusionslösning 5 mg/ml

Sanofi Winthrop AB

## SAMMANFATTNING

Oxaliplatin, ett platinabaserat cytostatikum, har godkänts som tillägg till behandling med 5-Fluorouracil/Leukovorin (5-FU/LV) vid metastatisk colorektalcancer. Kombinationsbehandling visades i två pivotala studier signifikant öka andelen kompletta och partiella remissioner samt förlänga tiden till progression. Överlevnaden påverkades ej.

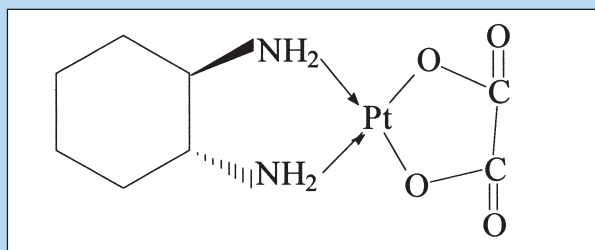
Kombinationen av oxaliplatin/5-FU/LV ledde till mer frekvent förekommande biverkningar i form av hematologisk, gastrointestinal och neurologisk toxicitet. Neurologiska övergående biverkningar uppkom hos 85% av patienterna och medförde ofta dosreduktioner. En speciell, men sällan allvarlig (1%) neurologisk biverkan är akut laryngofaryngeal dysestesi. Njurfunktion påverkades ej. Ototoxicitet är sällsynt och frekvensen alopeci är samma som vid 5-FU/LV-behandling.

Godkännandedatum den 24 september 1999 (ömsesidigt erkännande).

## LÄKEMEDELSVERKETS VÄRDERING

Kombination med oxaliplatin och 5-FU/LV medför en viss förbättring vid behandling av metastatisk colorektalcancer. Trots en fördubblad responsfrekvens ses emellertid bara en måttligt förlängd progressionsfri överlevnad (två till tre månader). Behandlingen är behäftad med en ökad frekvens av biverkningar.

## VERKSAM BESTÄNDSDEL



Eloxatin

Den aktiva beståndsdel är oxaliplatin som är ett nytt derivat av 1,2 diaminocyclohexan platina. Platina atomen i oxaliplatin bildar kelat med 1,2 diaminocyclohexan och en oxalat grupp. Oxaliplatin har två asymmetriska kol och föreligger i preparatet som en ren stereoisomer.

Lösligheten i vatten vid 20°C är 6 mg/ml.

## INDIKATION

Första linjens behandling av metastaserande colorektalcancer i kombination med 5-fluorouracil och leukovorin.

## DOSERING

85 mg/m<sup>2</sup> givet intravenöst varannan vecka.

## KLINIK

### Bakgrund

Incidensen av colorektalcancer har beräknats till cirka 5000/år i Sverige. 3000 patienter/år avlider i sjukdomen.

När kemoterapi är indicerad, vid primärt metastatisk sjukdom eller vid recidiv efter kurativt syftande kirurgi, är etablerad behandling 5-fluorouracil kombinerat med leukovorin (5-FU/LV). Denna kombination ges enligt olika scheman som bolusinjektion eller som kontinuerlig infusion. Nyligen (2000-03-15) har irinotecan (Campto) godkänts som tillägg till 5-FU/LV vid metastatisk sjukdom (1).

Oxaliplatin är ett nytt platinabaserat cytostatikum med en verkningsmekanism som liknar cisplatin och karboplatin men med en annan biverkningsprofil. Inför registrering hade 2052 patienter inkluderats i kliniska prövningar eller erhållit oxaliplatin som "compassionate use" under en 15-årsperiod. Cirka 1000 hade fått behandling primärt vid metastatisk sjukdom och cirka 1000 hade fått oxaliplatin som andra linjens behandling.

## KLINISK EFFEKT/SÄKERHET

Vid bedömningen ansågs tre studier särskilt betydelsefulla. En av dessa, som inte diskuteras vidare i denna monografi, studerade två olika 5-FU/LV-regimer, båda med tillägg av oxaliplatin 85 mg/m<sup>2</sup>, som andra linjens behandling vid metastatisk sjukdom.

I de två pivotala studierna (EFC 2961 och EFC 2962) undersöktes om tillägg med oxaliplatin till 5-FU/leukovorin skulle öka effektiviteten vid första linjens behandling mot metastatisk sjukdom. I EFC 2961 gavs 5-FU/LV, som kronomodulerad behandling (=infusion mellan 22,15 och 9,45 varje dygn, totalt 3500 mg/m<sup>2</sup>/cykel 5-FU samt 1500 mg/m<sup>2</sup>/cykel leukovorin under dag 1-5), ensamt eller i kombination med oxaliplatin 125 mg/m<sup>2</sup> /var tredje vecka (2). I EFC 2962 gavs 5-FU



## Eloxatin (oxaliplatin)

### EFC 2961 (n=200)

#### Patientkaraktistika

	Arm 1 (5-FU/LV)	Arm 2 5-FU/LV+ I-OHP)
Medianålder	61 (29-74)	61 (31-75)
WHO Performance score (%)		
0-1	93	89
> 1	7	11
Metastatiska lokaler (%)		
Lever	86	88
Lunga	37	34
Tidigare adjuvant kemoterapi (%)	23	10
CEA nivåer ≤10 ng/ml (%)	16	32
Median cykler	6	8

#### Effektivitet

	Arm 1 (5-FU/LV)	Arm 2 (5-FU/LV+I-OHP)	P
Evaluerbara för effekt	92	88	
Svarsfrekvens (ITT %; 95% CI) *	16 (9-24)	53 (42-63)	<0,0001
Progressionsfri överlevnad månader (mån; 95% CI)	6,1 (4-7,4)	8,7 (7,4-9,2)	0,048
Median överlevnad	19,9 (14-25,7)	19,4 (15,4-23,4)	n.s.

\*= Komplet + partiell remission; bedömd av extern granskningskommitté

400 mg/m<sup>2</sup> som bolus följt av 600 mg/m<sup>2</sup>/22 timmar dag 1 och 2 med leukovorin 200 mg/m<sup>2</sup> /2 timmar dag 1 och 2 ensamt, eller i kombination med oxaliplatin 85 mg/m<sup>2</sup> /varannan vecka (3).

200 respektive 417 patienter inkluderades. Primära endpoints var svarsfrekvens respektive progressionsfri överlevnad. Behandling gavs till progression eller oacceptabel toxicitet. Sex eller 12 cykler skulle ges efter komplett remis-

sion om kirurgi ej bedömdes möjlig. I en av studierna (EFC 2962) studerades också livskvalitet.

Trots signifikanta skillnader i svarsfrekvens och progressionsfri överlevnad påverkades inte överlevnad. Till viss del torde detta kunna förklaras av att en stor andel av de patienter, som primärt randomiserades till kontrollarmen, vid progression erhöi behandling med oxaliplatin.

*Eloxatin (oxaliplatin)***Toxicitet**

Svår (grad 3-4 toxicitet) förekom signifikant oftare i kombinationsarmen med avseende på illamående, kräkning, diarré och neurologiska biverkningar (procent patienter):

	Arm 1 (5-FU/LV)	Arm 2 (oxaliplatin/5-FU/LV)
Neutropeni alla grader (grad 3-4)	8 (1)	32 (2)
Illamående, kräkningar alla grader (grad 3-4)	63 (2)	89 (25)
Diarré alla grader (grad 3-4)	49 (5)	86 (43)
Mukosit alla grader (grad 3-4)	58 (4)	62 (10)
Neurologisk toxicitet alla grader (3-4)	20 (0)	92 (45)

Behandlingen avbröts hos 13 patienter i arm 2 mot 1 i arm 1 till följd av framför allt neurologisk toxicitet.

**EFC 2962 (n=420)****Patientkaraktäristika**

	Arm A (5-FU/LV)	Arm B (5-FU/LV+ I-OHP)
Medianålder	63 (22-76)	63 (20-76)
WHO Performance score (%)		
0-1	90,5	89,5
> 1	9,5	9,5
Metastatiska lokaler (%)		
Lever	82,4	86,7
Lunga	30	23,4
CEA normal (%)	17,6	14,8
Tidigare adjuvant kemoterapi (%)	20,5	20,0
Median cykler	11	12

**Effektivitet**

	Arm A (5-FU/LV)	Arm B (oxaliplatin/5-FU/LV)	P
Evaluerbara för effekt/säkerhet	210	210	
Svarsfrekvens (ITT %; 95% CI) *	21,9 (16-27)	50 (42-56)	p=0,0001
Progressionsfri överlevnad (mån; 95% CI)	6,0 (5,5-6,5)	8,2 (7,2-8,8)	p=0,0003
Median överlevnad	14,7	16,2	Ej signifik.

\* = Komplet + partiell remission; bedömd av extern granskningskommitté.

## Eloxatin (oxaliplatin)

### Toxicitet

Bland patienter behandlade med oxaliplatin/5-FU/LV var det signifikant ( $p < 0,05$ ) vanligare med neutropeni, illamående, kräkning, diarré, mukositt och neurologiska biverkningar:

	Arm A (5-FU/LV)	Arm B (oxaliplatin/5-FU/LV)
Neutropeni alla grader (grad 3-4)	30,2 (5,3)	70,3 (41,7)
Illamående alla grader (grad 3-4)	53,5 (2)	72,2 (5,7)
Kräkningar alla grader (grad 3-4)	29,4 (2)	54,2 (5,8)
Diarré alla grader (grad 3-4)	43,8 (5,3)	58,8 (11,9)
Mukositt alla grader (grad 3-4)	35,6 (1,5)	43,6 (5,8)
Neurologisk toxicitet alla grader (grad 3-4)	12 (0)	68 (18,2)

I likhet med den ovan beskrivna EFC 2962 torde diskrepansen mellan svarsfrekvens och progressionsfri överlevnad å ena sidan och överlevnad å andra sidan också här kunna förklaras av det faktum att patienter från kontrollarmen vid progression erhöill behandling med irinotecan eller oxaliplatin.

Behandlingen avbröts hos 22 patienter i arm B mot 7 i arm A till följd av framför allt neurologisk toxicitet. Laryngofaryngeal dysestesi, en känsla av dysfagi och dyspné som kan utvecklas redan under pågående infusion, rapporterades hos 47 patienter (22,5%). I två av fallen bedömdes symptomatologin allvarligare och tillståndet rubricerades som laryngospasm.

### FARMAKODYNAMIK OCH FARMAKOKINETIK

Oxaliplatin är ett nytt, platinabaserat cytostatikum, där platinatomen bildar komplex med 1,2-diaminocyklohexan (DACH) och en oxalatgrupp. Föreningen har visats besitta effekt mot modellsystem av colorektalcancer liksom cisplatinresistenta tumörmodeller. Synergistisk effekt har observerats

vid kombination med 5-fluorouracil in vitro och in vivo. Genom att bilda korsbindningar med DNA avbryts DNA-syntesen. Substansen biotransformeras snabbt in vivo till ett antal cytotoxiska produkter. Platina utsöndras till övervägande del via urinen. Sänkt njurfunktion påverkar clearance. Farmakokinetik vid kraftigt nedsatt njurfunktion har inte studerats.

### REFERENSER

1. Saltz LB et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N Engl J Med* 2000 Sep 28;343(13):905-14.
2. Giacchetti S et al. Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000 Jan;18(1):136-47.
3. de Gramont A et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000 Aug;18(16):2938-47.

## Pramace (ramipril)

Tabletter 1,25 mg, 2,5 mg, 5 mg, 10 mg och kapslar 10 mg

Hässle

## Triatec (ramipril)

Tabletter 1,25 mg, 2,5 mg, 5 mg och kapslar 10 mg

Aventis Pharma

ATC kod: C09AA05

### SAMMANFATTNING

Triatec och Pramace innehåller som aktiv substans ramipril, som är en ACE-hämmare. Båda produkterna är sedan länge godkända i Sverige för behandling av hypertoni och hjärtsvikt. Vid behandling av hjärtsvikt efter den akuta fasen av en hjärtinfarkt har ramipril visats reducera dödlighet.

Den nya indikationen "Etablerad aterosklerotisk kärlsjukdom (med eller utan typ 2 diabetes): prevention av hjärtinfarkt, stroke eller kardiovaskulär död" bygger på data från den placebokontrollerade HOPE-studien, män och kvinnor, 55 år och äldre, inkluderades om de hade anamnes på koronarsjukdom, slaganfall eller perifer arteriell kärlsjukdom. Patienter med känd diabetes mellitus kunde även inkluderas om det inte fanns någon anamnes på hjärt-kärlsjukdom. Istället skulle det i så fall föreligga minst ytterligare en riskfaktor för hjärt-kärlsjukdom (hypertoni, förhöjt totalt kolesterol, lågt HDL, rökning eller mikroalbuminuri).

Patienter med hjärtsvikt, låg ejektionsfraktion (<0,40), okontrollerad hypertoni, nefropati, behandling med ACE-hämmare, nyligen genomgången hjärtinfarkt eller slaganfall (fyra veckor innan studiestart) exkluderades från studien. I den dubbel-blinda delen av studien inkluderades 9 541 patienter, varav 4 645 randomiserades till ramipril 10 mg/dag, 4 652 till placebo och 244 patienter till en låg dos av ramipril (2,5 mg/dag). Patienter som ej tolererade en låg dos av ramipril (2,5 mg) exkluderades redan innan randomiseringen. Behandlingstiden var 4,5 år i median.

Behandling med ramipril (upp till 10 mg/dag) resulterade i en absolut minskning av kardiovaskulär död, hjärtinfarkt och slaganfall från 17,8% till 14,0% (number needed to treat, NNT, 26). I gruppen med diabetes mellitus (typ 2) sågs en motsvarande absolut reduktion från 19,8% till 15,3% (NNT 22). Effekt sågs i samtliga tre ingående komponenter i den primära effektvariabeln. Den kardiovaskulära dödligheten minskade från 8,1% till 6,1% (NNT 50) i totalmaterialet och från 9,7% till 6,2% (NNT 29) hos patienter med diabetes mellitus. Den profylaktiska effekten var likartad hos kvinnor och män. Biverkningsmönstret var det förväntade.

Godkännandedatum för ny indikation den 15 december 2000 (nationellt godkännande).

### LÄKEMEDELSVERKETS VÄRDERING

Ramipril bedömes vara ett värdefullt tillägg till övrig konventionell behandling för sekundär profylax till patienter med etablerad aterosklerotisk kärlsjukdom.

### NY INDIKATION

"Etablerad aterosklerotisk kärlsjukdom (med eller utan typ 2 diabetes): prevention av hjärtinfarkt, stroke eller kardiovaskulär död".

### KLINISK EFFEKT

I HOPE-studien ingick 10 576 patienter. Män och kvinnor, 55 år och äldre, inkluderades om de hade en anamnes på koronarsjukdom, slaganfall, perifer arteriell kärlsjukdom. Patienter med diabetes mellitus kunde också inkluderas utan anamnes på aterosklerotisk kärlsjukdom om det istället förelåg minst en riskfaktor för hjärt-kärlsjukdom (hypertoni, förhöjt totalt kolesterol, lågt HDL, rökning eller mikroalbuminuri). Patienter med hjärtsvikt, låg ejektionsfraktion (<0,40), okontrollerad hypertoni, nefropati, behandling med ACE-hämmare, nyligen genomgången hjärtinfarkt eller slaganfall (fyra veckor innan studie-

start) exkluderades från studien. Patienterna genomgick först en initial fas där tolerabiliteten för 2,5 mg ramipril/dagligen testades i sju till tio dagar. Efter denna inledande fas, exkluderades cirka 10% av patientmaterialet (n=1035). De vanligaste orsakerna till exklusion var bristande ordinationsföljsamhet (<80% av tablettorna hade intagits) och biverkningar såsom kreatininstegring och elektrolytrubbningar. De kvarvarande patienterna gavs placebo i 10-14 dagar och randomiserades därefter till den dubbel-blinda delen av studien där 9 541 patienter inkluderades, varav 4 645 randomiserades till ramipril 10 mg/dag, 4 652 till placebo och 244 patienter till en låg dos av ramipril (2,5 mg/dag). Medianbehandlingstiden var 4,5 år.

Behandling med ramipril resulterade i en absolut minskning av kardiovaskulär död, hjärtinfarkt och slaganfall från 17,8% till 14,0%. I gruppen med diabetes sågs en motsva-

*Pramace (ramipril)*

*Triatec (ramipril)*

Tabell I

	<b>Ramipril 10 mg N (%)</b>	<b>Placebo (ramipril) N (%)</b>	<b>Relativ risk (95% CI)</b>	<b>P-värde</b>
<b>Alla patienter</b>	<b>N=4645</b>	<b>N=4652</b>		
Primär sammansatt effektvariabel	651 (14,0)	826 (17,8)	0,78 (0,70-0,86)	<0,001
Kardiovaskulär död	282 (6,1)	377 (8,1)	0,74 (0,64-0,87)	<0,001
Hjärtinfarkt	459 (9,9)	570 (12,3)	0,80 (0,70-0,90)	<0,001
Slaganfall	156 (3,4)	226 (4,9)	0,68 (0,56-0,84)	<0,001
<b>Diabetiker</b>	<b>N=1808</b>	<b>N=1769</b>		
Primär sammansatt effektvariabel	277 (15,3)	351 (19,8)	0,75 (0,64-0,88)	0,0004
Kardiovaskulär död	112 (6,2)	172 (9,7)	0,63 (0,49-0,79)	<0,0001
Hjärtinfarkt	185 (10,2)	229 (13,0)	0,78 (0,64-0,94)	0,01
Slaganfall	76 (4,2)	108 (6,1)	0,67 (0,50-0,90)	0,0074

rande absolut reduktion från 19,8% till 15,3%. Effekt sågs i samtliga tre ingående komponenter i den primära effektvariabeln. Den kardiovaskulära dödligheten minskade från 8,1% till 6,1% i totalmaterialet och från 9,7% till 6,2% hos patienter med diabetes (se tabell I).

Positiva och statistiskt signifikanta förändringar noterades i de flesta subgrupper (tabell II).

Effekten var påtagligt konsistent men tabellen bör tolkas med reservation då många av faktorerna samverkar.

I gruppen utan etablerad aterosklerotisk kardiovaskulär sjukdom (huvudsakligen diabetiker inkluderade med en ytterligare riskfaktor) sågs en positiv (ej statistiskt signifikant) trend till fördel för ramipril för den sammansatta primära effektvariabeln (kardiovaskulär död, hjärtinfarkt och slaganfall).

## SÄKERHETSVÄRDERING

Patienter som ej tolererade ramipril i låg dos, uteslöts redan tidigt i studien och blev således ej randomiserade. För reste-

rande patienter så var biverkningsmönstret det förväntade och några nya ej tidigare kända biverkningar av ramipril behandling framkom ej.

## LITTERATUR

1. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *New Engl J Med* 2000;342:145-53.
2. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcome in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. HOPE Study Investigators. *Lancet* 2000;355:253-9.



*Pramace (ramipril)*

*Triatec (ramipril)*

Tabell II. Riskreduktion i sub-grupper

Sub-grupper	Antal patienter	Event rate (%) (primär sammansatt effektvariabel)		Relativ risk (95% konfidensintervall)
		Ramipril	Placebo	
Män	6 817	15,0	18,8	0,78 (0,70-0,88)
Kvinnor	2 480	11,3	14,8	0,76 (0,61-0,95)
Diabetes	3 577	15,3	19,8	0,75 (0,64-0,88)
Ingen diabetes	5 720	13,2	16,5	0,79 (0,69-0,90)
Kardiovaskulär sjukdom	8 162	14,9	18,7	0,78 (0,71-0,87)
Ingen kardiovaskulär sjukdom	1 135	8,2	10,1	0,81 (0,55-1,19)
Ålder <65 år	4 169	11,9	14,2	0,83 (0,70-0,98)
Ålder ≥65 år	5 128	15,7	20,7	0,74 (0,65-0,85)
Hypertoni	4 355	14,7	19,4	0,75 (0,65-0,86)
Ingen hypertoni	4 942	13,4	16,3	0,80 (0,70-0,93)
Mikroalbuminuri	1 963	19,6	26,3	0,71 (0,59-0,86)
Ingen mikroalbuminuri	7 334	12,6	15,4	0,81 (0,72-0,92)
Anamnes på koronarsjukdom	7 477	15,0	18,5	0,79 (0,71-0,88)
Ingen anamnes på koronarsjukdom	1 820	10,3	14,2	0,72 (0,55-0,93)
Tidigare hjärtinfarkt	4 892	16,8	20,9	0,78 (0,69-0,89)
Ingen tidigare hjärtinfarkt	4 405	11,1	14,2	0,77 (0,65-0,91)
Cerebrovaskulär sjukdom	1 013	19,6	25,9	0,75 (0,57-0,97)
Ingen cerebrovaskulär sjukdom	8 284	13,3	16,7	0,78 (0,70-0,88)
Perifer vaskulär sjukdom	3 828	17,1	22,4	0,74 (0,64-0,85)
Ingen perifer vaskulär sjukdom	5 469	12,0	14,3	0,83 (0,72-0,96)
Betablockerarbehandling	3 673	14,2	18,2	0,77 (0,65-0,90)
Ingen betablockerarbehandling	5 624	13,9	17,4	0,78 (0,68-0,89)
Lipidsänkande behandling	2 658	10,6	14,0	0,75 (0,60-0,93)
Ingen lipidsänkande behandling	6 639	15,4	19,3	0,78 (0,70-0,88)
Behandling med acetylsalicylsyra	6 813	14,9	17,2	0,86 (0,76-0,96)
Ingen behandling med acetylsalicylsyra	2 484	11,6	19,1	0,59 (0,48-0,72)



# Cilest (norgestimat 250 mikrogram och etinylöstradiol 35 mikrogram)

ATC-kod: G03 AA11

Tabletter

Jansen-Cilag AB

## SAMMANFATTNING

Cilest är ett för Sverige nytt kombinerat p-piller som funnits på andra marknader i mer än tio år. Cilest innehåller en något högre östrogenos än andra lågdoserade p-piller och ett gestagen som är verksamt genom två aktiva metaboliter, norgestrel och 17-deacetylnorgestimat, varav den förra ingår i flera andra p-piller.

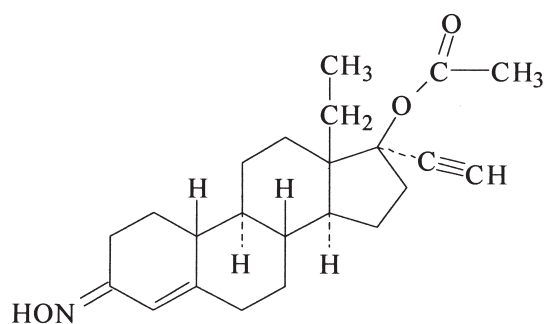
Graviditetsincidensen ligger i den övre delen av den som brukar ses med kombinerade p-piller. Biverkningsmässigt föreligger inga skillnader jämfört med Follimin utöver en högre frekvens genombrottsblödningar under första behandlingsmånaden och en högre incidens av bröstspänningar.

Godkännandedatum den 21 juli 2000 (ömsesidigt erkännande).

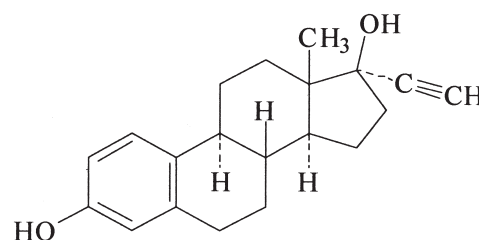
## LÄKEMEDELSVERKETS VÄRDERING

Cilest är ett kombinerat p-piller som inte har visats ha kliniska fördelar i jämförelse med äldre p-piller som exempelvis Follimin.

## VERKSAMMA BESTÅNDSDELAR



norgestimat



etinylöstradiol

Norgestimat 250 mikrogram och etinylöstradiol 35 mikrogram.

De aktiva substanserna i Cilest-tabletter är steroiderna etinylöstradiol och norgestimat som är mycket svårlösliga i vatten. Beredningsformen är konventionella tabletter, från vilka läkemedlet snabbt frisätts och absorberas.

## INDIKATION

Antikonception.

## DOSERING

1 tablett dagligen under 21 dagar. Efter uppehåll sju dagar påbörjas nästa tablettkarta.

## KLINIK

### Bakgrund

Cilest är ett monofasiskt kombinerat p-piller som innehåller ett för Sverige nytt gestagen – norgestimat och en något högre dos av etinylöstradiol (17-75%) än flesta moderna kombinerade p-piller. Cilest har varit registrerat i andra europeiska länder sedan 1986 och i USA sedan 1989.

## KLINISK EFFEKT

Den kontraceptiva effekten av Cilest har studerats i två centrala studier där man jämfört sig med en motsvarighet till Follimin. Totalt ingick 736 kvinnor och över 9 000 behandlingscykler i Cilestgrupperna. Antalet graviditeter per 100

## *Cilest (norgestimat 250 mikrogram och etinylöstradiol 35 mikrogram)*

kvinnor (Pearl Index), där ett kvinnoår definieras som 12 behandlingscykler, var här för Cilest 1,03 medan det för Follimin var 0,86. Vanligen definieras kvinnoåret som 13 behandlingscykler vilket skulle leda till något högre Pearl Index för dessa studier.

I en öppen studie omfattande 911 kvinnor och närmare 13 000 behandlingscykler var Pearl Index 0,81 (13 cykler/kvinnoår).

Graviditetsincidensen för Cilest ligger inom övre delen av det område som brukar ses i studier av kombinerade p-piller.

### **FARMAKODYNAMIK**

Den primära verkningsmekanismen för Cilest är hämning av ovulationen. I en studie fann man en suspekt ovulation (luteiniserad follikel?) hos en av 21 kvinnor som följts över sex behandlingscykler. Bidragande till effekten är påverkan på cervixsekretet och endometriet. I en studie sågs "infertilt" cervixsekret hos 14 av 16 studerade kvinnor. I studier av endometriet ses en hämning av proliferationen.

Effekterna på koagulationsfaktorer har studerats i flera studier. Resultaten tillåter inga slutsatser beträffande den relativa risken för utveckling av trombos jämfört med andra kombinerade p-piller.

Lipideffekterna av Cilest har jämförts med effekterna av en motsvarighet till Follimin. Totalkolesterol stiger i bägge grupperna. HDL-kolesterol stiger signifikant i Cilestgruppen men sjunker signifikant i Follimingruppen. LDL-kolesterol stiger i

bägge grupperna medan triglyceriderna sjunker i Follimingruppen och är oförändrade i Cilestgruppen. Resultaten tillåter inga säkra slutsatser av vare sig absolut eller relativ risk för framtida kardiovaskulär sjukdom.

### **FARMAKOKINETIK**

Det nya gestagenet norgestimat är verksamt genom två aktiva metaboliter, norgestrel och 17-deacetylnorgestimat, varav den förra ingår i flera andra p-piller.

### **SÄKERHETSVÄRDERING**

Blödningsskontrollen med Cilest har jämförts med den med Follimin i två stora studier. Inga signifikanta skillnader förelåg mellan preparaten bortsett från första behandlingscykeln då signifikant fler kvinnor hade genombrottsblödning med Cilest (20 vs.15%).

Biverkningsprofilen var i de så gott som alla avseenden likartad mellan Cilest och Follimin. Dock hade signifikant fler kvinnor på Cilest bröstömhet som rapporterad biverkan (6,4 vs. 3,3%). Detta kan möjligen bero på att Cilest är ett mer östrogent p-piller än Follimin.

### **LITTERATUR**

1. Kafrissen, A norgestimate-containing oral contraceptive: Review of clinical studies. Am. J. Obstet. Gynecol 1992; 67:1196-202.

# Yasmin (drospirenon/etinylostradiol)

ATC-kod: G03 AA

Tabletter

Schering AG

## SAMMANFATTNING

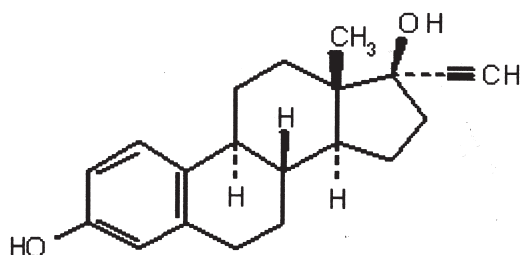
Yasmin är ett nytt kombinerat p-piller som innehåller ett nytt gestagen – drospirenon. Den kontraceptiva effekten är jämförbar med andra kombinerade p-piller. Biverkningsmässigt föreligger inga relevanta skillnader jämfört med andra kombinerade p-piller.

Godkännandedatum den 22 september 2000 (ömsesidigt erkännande).

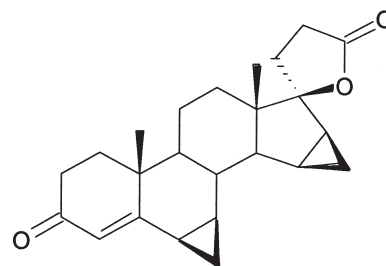
## LÄKEMEDELVERKETS VÄRDERING

Yasmin tillför inget nytt till den kontraceptiva arsenalen.

## VERKSAMMA BESTÄNDSDELAR



Etinylostradiol



Drospirenon

Etinylostradiol är svårslöslig i vatten,  $\log P=4,2$  ( $\text{pH}=7$ )  $\text{Pka}=10,46$ .

Drospirenon är olöslig i vatten, men löslig i metanol,  $\log P_{\text{OW}} = -3,08$  ( $25^\circ\text{C}$ ). Drospirenon föreligger som enantiomer ren form.

## INDIKATIONER

Antikonception.

## DOSERING

En tablett dagligen under 21 dagar. Nästa förpackning påbörjas efter sju dagars uppehåll. En 28-förpackning med sju hormonfria tabletter finns också.

## KLINIK

### Bakgrund

Yasmin är ett nytt monofasiskt kombinerat p-piller som innehåller standarddosen 30  $\mu\text{g}$  etinylostradiol kombinerat med 3 mg av den nya gestagena substansen drospirenon. Drospire-

non är ett testosteronderivat som innehåller en spiroktonring. Det har huvudsakligen progestagena effekter men även antimineralkortikoida egenskaper.

## KLINISK EFFEKT

Den kontraceptiva effekten har studerats framför allt i en större huvudstudie omfattande 2 274 kvinnor och 30 110 cykler (1-3). Tretton graviditeter inträffade vilket ger ett Pearl Index på 0,56, det vill säga i samma storleksordning som andra kombinerade p-piller.

## FARMAKODYNAMIK

Den preventiva effekten uppnås genom hämning av ägglossningen.

Den antimineralkortikoida effekten ger inte upphov till kliniskt relevanta rubbningar i elektrolyt eller vätskebalansen.

Hemostatiska parametrar har studerats i en jämförande studie med Desolett (4). Resultaten tillåter inga slutsatser beträffande risken för blodpropp eller lungemboli.



## *Yasmin (drospirenon/etinylöstradiol)*

I en studie av lipidmetabolismen fann man inga skillnader gentemot Desolett utöver en mer uttalad triglyceridökning med Yasmin. Fynden i lipidstudierna tillåter inga säkra slutsatser av vare sig absolut eller relativ risk för framtida kardiovaskulär sjukdom.

### **SÄKERHETSVÄRDERING**

Säkerhetsvärderingen baseras på 2 328 kvinnor som behandlats under sex månader, 1 777 under 13 månader och 313 under 26 månader. Inga oväntade biverkningar inträffade. Biverkningsprofilen för Yasmin var i allt väsentligt densamma som för jämförelsepreparaten Desolett och Neovletta. En statistiskt signifikant skillnad i viktförändring noterades i de större kliniska studierna (3-4). Patienter på Yasmin minskade 3-5 hg mer i vikt än patienter på jämförelsepreparaten. Den kliniska relevansen av denna skillnad torde vara marginell.

### **REFERENSER**

1. Av tillverkaren insänd dokumentation.
2. Foidart JM, Wuttke W, Bouw BM et al. A comparative investigation of contraceptive reliability, cycle control and tolerance of two monophasic contraceptives containing either drospirenone or desogestrel. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2000;5:124-34.
3. Huber J, Foidart JM, Wuttke W et al. Efficacy and tolerability of a monophasic oral contraceptive containing ethinylestradiol and drospirenone. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2000;5:25-34.
4. Oelkers W, Helmerhorst FM, Wuttke W et al. Effect of an oral contraceptive containing drospirenone on the renin-angiotensin-aldosterone system in healthy female volunteers. *Gynecol Endocrinol* 2000;14:204-13.

---

---

# Översikt över läkemedelsmonografier 2000-2001

LÄKEMEDEL	SUBSTANS	INDIKATION	VÄRDERING
Arava Publ i nr 2000:4	Leflunomid	Indikationen för leflunomid är behandling av aktiv reumatoid artrit hos vuxna såsom sjukdomsmodifierande antireumatiskt läkemedel (DMRD). I indikationstexten ingår också en varning att de patienter som nyligen behandlats med hepatotoxiska eller haematotoxiska DMRDs kan ha en ökad risk för biverkningar och därför ska noggrant övervägande av nytta/risk göras före insättandet av leflunomid. Dessutom innebär byte till annat DMRD, utan beaktande av en "wash-out" period, en ökad risk för biverkningar även under lång tid efter utsättandet av leflunomid.	Arava är ett alternativ till andra sjukdomsmodifierande läkemedel vid RA, men bör ej väljas i första hand utan att man provat de mer beprövade medlen innan. En nackdel är den mycket långa halveringstiden vilken måste beaktas vid eventuellt önskad graviditet samt vid eventuellt utvecklande av allvarliga biverkningar.
Datscan Publ i nr 2000:7/8	([ <sup>123</sup> I]-ioflupan)	Datscan är endast avsett för diagnostisk bruk. Datscan är indicerat för att detektera förlust av funktionsdugliga dopaminerga nervterminaler i striatum hos patienter med kliniskt svårvärderade Parkinsonsyndrom, för att kunna skilja essentiell tremor från Parkinsonsyndrom relaterade till idiopatisk Parkinsons sjukdom, multipel systematrofi och progressiv supranukleär paralis. Datscan kan inte skilja mellan Parkinsons sjukdom, multipel systematrofi och progressiv supranukleär paralis.	Datscan är ett nytt diagnostiskt läkemedel som hos ett begränsat antal patienter kan vara av värde för differentialdiagnos mellan essentiell tremor och kliniskt svårvärderade Parkinsonsyndrom.

## Översikt över läkemedelsmonografier 2000-2001

LÄKEMEDEL	SUBSTANS	INDIKATION	VÄRDERING
Herceptin Publ i nr 2001:1	Trastuzumab	Trastuzumab är indicerad vid behandling av kvinnor med metastatisk bröstcancer vars tumör överuttrycker HER2 i grad 3+ påvisat med immunhistokemisk teknik: 1. Som monoterapi för de patienter som erhållit minst två typer av kemoterapi för metastaserad sjukdom. Tidigare behandlingar måste ha inkluderat åtminstone ett antracyclin- och ett taxanpreparat såvida inte sådana behandlingar är olämpliga för dessa patienter. Hormonreceptorpositiva patienter måste också ha sviktat på hormonterapi, såvida inte sådan behandling är lämplig för dessa patienter. 2. I kombination med paclitaxel för behandling av de patienter som inte fått kemoterapi mot metastaserad sjukdom och för vilka ett antracyclinpreparat ej bedömes lämpligt.	Herceptin är ett intressant nytt läkemedel vid behandling av bröstcancer och vars betydelse är under utvärdering.
Implanon Publ i nr 2000:7/8	Etonogestrel	Antikonception.	Implanon är ett alternativ vid antikonceptionsbehandling i fall där man vill utesluta risken för behandlingssvikt till följd av bristande ordinationsföljsamhet. I jämförelse med tidigare godkända motsvarande administreringsformer har Implanon kortare verkningssduration men är något lättare att applicera och avlägsnas.
Keppra Publ i nr 2001:1	Levetiracetam	Keppra är indicerat som tilläggsbehandling vid partiella anfall med eller utan sekundär generalisering hos patienter med epilepsi.	Levetiracetam utgör ett nytt alternativ vid tilläggsbehandling av partiella epileptiska anfall. I förhållande till flera andra antiepileptika är farmakokinetiken okomplicerad och biverkningsprofilen förefaller vara gynnsam. Effekt i förhållande till andra antiepileptika med add-on indikation kan ej värderas då jämförande studier saknas.
Lipanthyl Publ i nr 2000:7/8	Fenofibrat	Hyperlipoproteinemi när kostbehandling visat sig vara otillräcklig.	Lipanthyl bedöms inte tillföra något nytt i den terapeutiska arsenalen.

## Översikt över läkemedelsmonografier 2000-2001

LÄKEMEDEL	SUBSTANS	INDIKATION	VÄRDERING
Nexium Publ i nr 2000:5	Esomeprazol	<i>Gastroesofageal refluxsjukdom (GERD)</i> – behandling av erosiv refluxesofagit – långtidsbehandling efter läkning för att förebygga återfall av esofagit – symtomatisk behandling av gastroesofageal refluxsjukdom (GERD) <i>I kombination med lämpliga antibiotika för eradikering av Helicobacter pylori och</i> – läkning av duodenalsår hos patienter infekterade med <i>Helicobacter pylori</i> – infekterade med <i>Helicobacter pylori</i> – förebyggande av återfall av peptiska sår hos patienter infekterade med <i>Helicobacter pylori</i>	Esomeprazol är liksom övriga protonpumpshämmare ett effektivt läkemedel för behandling av syrarelaterade sjukdomar men har inte visats tillföra något nytt.
Norlevo Publ i nr 2000:4	Levonorgestrel	Postkoital antikonception att användas inom 72 timmar efter ett oskyddat samlag, eller då någon preventivmetod misslyckats, exempelvis: – skadad eller glömd kondom – glömt att ta p-piller inom den maximalt rekommenderade tiden efter föregående intag – intrauterint preventivmedel som kommit ur läge – pessar som kommit ur läge eller tagits bort för tidigt – misslyckat coitus interruptus – samlag under fertil period vid användande av metoden ”säkra perioder” – våldtäkt	Norlevo är ett mycket värdefullt läkemedel för postkoital antikonception som har högre effektivitet och mindre biverkningar än tidigare godkända preparat.
Pro-Dafalgan Publ i nr 2001:1	Propacetamol	Kortidsbehandling av medelsvår smärta och/eller feber hos patienter där annan administreringsväg är olämplig.	Pro-Dafalgan möjliggör intravenös tillförsel av paracetamol. Dokumentation vad avser effekt och säkerhet vid upprepade doser saknas varför indikationen inskränkts till att endast omfatta kortvarig behandling i fall där oral eller rektal administrering är olämplig. Fördel framför oral eller rektal administrering har ej visats. Risken för överkänslighetsreaktion bör beaktas.
Symbicort Turbuhaler Symbicort mite Turbuhaler Publ i nr 2000:7/8	Budesonid/ Formoterol	Symbicort Turbuhaler är indicerad för regelbunden behandling av bronkialastma, när kombinationsbehandling (inhalationssteroid och långverkande beta2-agonist) är lämplig.	Symbicort kan vara av värde för vissa patienter genom att ingående medel ges via en inhalator. En nackdel är att den fasta kombinationen inte tillåter en heltäckande individuell dosering.

## Översikt över läkemedelsmonografier 2000-2001

LÄKEMEDEL	SUBSTANS	INDIKATION	VÄRDERING
TOBI Publ i nr 2001:1	Tobramycin	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> Cyklisk långtidsbehandling av kronisk lunginfektion orsakad av <i>Pseudomonas aeruginosa</i> hos patienter från sex år med cystisk fibros (CF).	TOBI är ett intressant nytillskott till behandlingsarsenalen vid cystisk fibros. Det behövs dock långtidsstudier för att visa om de positiva effekterna är bestående eller om resistensutveckling leder till problem.
Trileptal Publ i nr 2000:5	Oxkarbazepin	Partiella anfall med eller utan sekundärt generaliserade toniskloniska anfall, i monoterapi eller som tilläggsbehandling hos vuxna och barn från sex års ålder och uppåt.	Oxkarbazepin utgör ett alternativ till tidigare godkända läkemedel vid partiell epilepsi. Jämförande studier mot klassiska antiepileptika tyder på att oxkarbazepin har en med dessa jämförbar anfallsreducerande effekt.
Zanidip Publ i nr 2000:5	Lerkanidipin	Mild till måttlig essentiell hypertoni.	Zanidip är ytterligare en kalciumkanalblockerare av dihydropyridintyp. Medlet tillför inget nytt.
Zyban Publ i nr 2000: 4	Bupropionhydroklorid även amfebutamon	För rökavvänjning hos nikotinberoende patienter, i kombination med motiverande stöd.	Zyban medför en ny behandlingsprincip vid rökavvänjning och utgör ett klinisk värdefullt tillskott. Det får tills vidare betraktas som ett andrahandsmedel på grund av potentiellt allvarliga men ovanliga biverkningar.

---

---

Översikt över läkemedelsmonografier 2000-2001

DJURLÄKEMEDEL	SUBSTANS	INDIKATION	VÄRDERING
Heska Perioceutic Publ i nr 2000:5	Doxycyclin	Behandling av peridontala sjukdomar hos hund.	Heska Perioceutic har visats ha positiv effekt vid behandling av tandfickor med ett djup av 4-9 mm. Djupare tandfickor är i allmänhet inte behandlingsbara.
Primucell FIP vet Publ i nr 2000: 4	Vaccin mot infektiös peritonit hos katt.	Aktiv immunisering av katt för att förebygga infektiös peritonit (FIP).	Primucell FIP vet är det första vaccinet mot FIP på den svenska marknaden. Säkerheten hos produkten är väl dokumenterad men vaccinet har inte visat sig vara så effektivt som vore önskvärt. Kattungar yngre än 16 veckor kan inte vaccineras och någon tydlig effekt har inte kunnat visats på djur som vid vaccinationstillfället var seropositiva avseende felint coronavirus. Därför kan Primucell FIP vet inte antas begränsa endemisk smitta i katterier, där de allra flesta FIP-fall uppträder. Det viktigaste användningsområdet för Primucell FIP vet torde vara att förebygga FIP hos seronegativa katter som ska introduceras i miljöer med endemisk smitta.





Datum	<b>UPPGIFT OM BIVERKNING</b> <b>Läkemedel • Naturläkemedel • Kosmetika/Hygienprodukter</b> Patient (efternamn, förnamn, födelseår, -mån, -dag, -nr)  <input type="checkbox"/> Man <input type="checkbox"/> Kvinna
Läkarens/tandläkarens namnteckning	
Läkarens/tandläkarens namn (stämpel, maskinskrivet el textat)	
Adress	
Telefon	

Biverkningens diagnos och datum då den uppträdde

Grundsjukdom

Förlopp (eller kopia av epikris inkl labdata)

Se baksidan för rapporteringsregler

<b>FÖLJDER AV BIVERKAN:</b> <input type="checkbox"/> Okänt <input type="checkbox"/> Ännu ej tillfrisknat <input type="checkbox"/> Livshotande reaktion <input type="checkbox"/> Tillfrisknat utan men <input type="checkbox"/> Patienten avled <input type="checkbox"/> Återställd med funktionsnedsättning      Dödsorsak: Datum:	<b>BIVERKAN HAR MEDFÖRT:</b> <input type="checkbox"/> Sjukhusvistelse <input type="checkbox"/> Förlängd sjukhusvistelse <input type="checkbox"/> Intensivvård <input type="checkbox"/> Sjukskrivning <input type="checkbox"/> Inget av ovanstående
--	---

Upphörde reaktionen vid utsättning <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Okänt <input type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ej utsatt	Återkom reaktionen vid återinsättning <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Okänt <input type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Ej återinsatt	Tidigare läkemedelsreaktioner:
---	--	--------------------------------

Misstänkt läkemedel/preparat	Läkemedelsform/likn.		Dosering	Behandlingens varaktighet		Tillstånd som indicerat behandlingen om annat än grundsjukdom
	Form	Styrka		Fr o m	T o m	

Övriga läkemedel/preparat \_\_\_\_\_ Inga andra läkemedel/preparat


Blanketten insändes till:  
 Regionalt Centrum eller Läkemedelsverket  
 (adresser se baksidan) \_\_\_\_\_st. blanketter rekvideras till ovanstående adress.

LV 601 - 94-10

---

---

## Vad skall rapporteras?

- **Nya läkemedel**

(se förteckning i FASS kapitel om biverkningar eller Information från Läkemedelsverket)

Alla misstänkta biverkningar förutom de som återfinns som "vanliga" i FASS-texten

- För **samtliga** läkemedel skall rapporteras:

- Dödsfall
- Livshotande reaktioner
- Biverkningar som leder till permanent skada eller långvarig funktionsnedsättning
- Biverkningar som leder till sjukhusvård
- Nya oväntade biverkningar och interaktioner
- Biverkningar som tycks öka i frekvens eller allvarlighetsgrad

Däremot behöver banala biverkningar av äldre läkemedel inte rapporteras.

- Som biverkningar räknas vad gäller rapporteringskrav enligt EU:s regler även förgifningar med och missbruk av nya läkemedel.
- Samma rapporteringsregler gäller biverkningar av naturläkemedel och läkemedel använda till djur. För kosmetikalhygienprodukter är det önskvärt att nya eller allvarliga biverkningar rapporteras.

Rapportera redan vid **misstanke** om biverkning.

## Hur rapporterar man?

enklast genom att:

- blanketthuvudet på blanketten ifylles
- biverkningens art (diagnos) ifylles
- kopia medsändes på epikris/slutanteckning eller relevanta daganteckningar  
+ annan relevant information, ex. laboratorielistor

## Vart skickas blanketten?

### Norra regionen

Län BD, AC, Y och Z.  
Biverkningsenheten  
Avd för klin farmakologi  
Norrl. Universitetssjukhus  
901 85 UMEÅ  
Tel 090-785 39 08  
Fax 090-12 04 30  
martin.backstrom@pharm.umu.se

### Stockholmsregionen Syd

Län: AB och I.  
Biverkningsenheten  
Avd för klin farmakologi  
Huddinge Sjukhus  
141 86 HUDDINGE  
Tel 08-585 811 80  
Fax 08-585 811 85  
kerstin.blomgren@pharmlab.hs.sll.se

### Stockholmsregionen Norr

Län: AB och I  
Biverkningsenheten  
Avd för klin farmakologi  
Karolinska Sjukhuset  
171 76 STOCKHOLM  
Tel 08-33 59 92  
Fax 08-517 715 33  
matty.persson@ks.se

### Uppsala/Örebro region

Län: C, D, T, U, W och X  
Biverkningsenheten  
Avd för klin farmakologi  
Akademiska Sjukhuset  
751 85 UPPSALA  
Tel 018-611 29 29  
Fax 018-611 42 01  
elisabet.stjernberg@medsci.uu.se

### Västra regionen

Län: N (Norra), O, P, R, S  
Biverkningsenheten  
Avd för klin. farmakologi  
Sahlgrenska Sjukhuset  
413 45 GÖTEBORG  
Tel 031-342 27 20  
Fax 031-82 67 23  
mari.louise.johansson@pharm.gu.se

### Östra regionen

Län: E, F och H  
Biverkningsenheten  
Avd. för klin farmakologi  
Universitetssjukhuset  
581 85 LINKÖPING  
Tel 013-22 44 20  
Fax 013-10 41 95  
karin.berg@lio.se

### Södra regionen

Län: G, L, M, K o. N (Södra)  
Biverkningsenheten  
Farmakologiska kliniken  
Universitetssjukhuset  
221 85 LUND  
Tel 046-17 53 38  
Fax 046-211 19 87  
biverkningsenheten.usil@skane.se

## Produkter som betraktas som kosmetika/hygienprodukter

Ansiktsmake-up  
Bad- och duschprodukter  
Brun-utan-sol-produkter  
Handdesinfektionsmedel  
Hårborttagningsprodukter  
Hårvårdsprodukter  
Hudkrämer och hudrengöringsmedel  
Massagekrämer  
Munvårdsprodukter

Nagelprodukter  
Parfymprodukter  
Puder  
Rakprodukter  
Rengöringsmedel för yrkesmässig användning (ej ytrensning)  
Skyddskrämer (barriärkrämer)  
Solskyddsprodukter  
Transpirationsmedel

Datum	<b>UPPGIFT OM BIVERKNING HOS DJUR</b>
Veterinärens namnteckning	Behandlat djur (Djurslag, ras, ålder, vikt, kön)
Veterinärens adress och telefonnummer	Djurägarens namn, adress och telefonnummer

Biverkningens diagnos och datum då den uppträdde						
Misstänkt läkemedel	Läkemedelsform		Dosering	Behandlingens varaktighet		Indikation för behandlingen
	Form	Styrka		Fr o m	T o m	

Övriga läkemedel som använts

Inga andra läkemedel


**FÖLJDER AV REAKTIONEN:**

Tillfrisknat utan men

Ännu ej tillfrisknat

Återställd med funktionsnedsättning

Livshotande reaktion

Djuret avled. Datum:

Dödsorsak:

Förlopp (eller kopia av journalanteckning)

Blanketten insändes till:

BIVERKNINGSFUNKTIONEN

Läkemedelsverket, Box 26, 751 03 UPPSALA

.....st. blanketter rekvideras till ovanstående adress.

Fax 018-54 85 66

Tel. 018-17 46 00







## Posttidning B

LÄKEMEDELSVERKET  
BOX 26  
751 03 UPPSALA

### Rapportering av läkemedelsbiverkningar hos människa

Nya läkemedel för vilka alla misstänkta biverkningar skall rapporteras  
som inte står upptagna som "vanliga" i FASS

#### Godkända 1998

##### Preparat

Celvista  
Chirocaine  
Colazid  
Comtess  
Enantyum  
Evista  
Exelon  
Isocover  
Kettesse  
Maxalt  
Mistamine  
Monurol  
Novonorm  
Opidol  
Oxycontin  
Oxynorm  
Perdix  
Plavix  
Rebif  
Sifrol  
Singulair  
Tavanic  
Ultiva  
Viagra  
Xenical  
Zeldox

##### Substans

Raloxifenhydroklorid  
Levobupivakain  
Balsalazid  
Entakapon  
Dexketoprofen  
Raloxifenhydroklorid  
Rivastigmin  
Klopidogrel  
Dexketoprofen  
RizatRIPTAN  
Mizolastin  
Fosfomycin  
Repaglinid  
Hydromorfon  
Oxykodon  
Oxykodon  
Moexipril  
Klopidogrel  
Interferon beta-1a  
Pramipexol  
Montelukast  
Levofloxacin  
Remifentanil  
Sildenafil  
Orlistat  
Ziprasidon

Zofenil

Zon (gel)

Vioxx

Zofenopril

Ketoprofen

Rofecoxib

#### Godkända 2000

##### Preparat

Addigrip  
Azopt  
Batrevac 99  
Cilest  
  
Dixemel  
Fraxodi  
Migea Rapid  
Pro-Dafalgan  
Tantom verde P  
Voluven  
Zaditen  
Zyban

##### Substans

Vaccin mot influensa  
Brinzolamid  
Vaccin mot influensa  
Norgestimat + etinylestradiol  
Icodextrin  
Nadroparin  
Tolfenamsyra  
Propacetamol  
Benzydamin  
Hydroxyetylsterkelse  
Ketotifen  
Bupropionhydroklorid & ambfebutamon

#### Godkända 1999

##### Preparat

Aggrastat  
Aromasin  
ATG-Fresenius

Avelox  
Avestra  
Bifril  
Celebra  
Diane  
Eloxatin  
Fortipan  
Hyalgan  
Implanon  
Integrilin  
Livial  
NatriliX Retard  
Norsed  
Pariet  
Relenza

##### Substans

Tirofiban  
Exemestan  
Antitymocyttimmuno-  
globin  
Noxifloxacin  
Risedronat  
Zofenopril  
Celecoxib  
Cyproteron/östroge  
n  
Oxaliplatin  
Risedronat  
Hyaluronsyra  
Etonogestrel  
Eptifibatid  
Tibolon  
Indapamid  
Risedronat  
Rabeprazor  
Zanamivir

#### Hur rapporterar man?

Rapportering till LäkeMedelsverket bör ske på särskild blankett LV 601. Enklast kan rapportering ske genom att

- blanketthuvudet på LV 601 ifylles
- biverkningens art (diagnos) ifylles
- kopia medsändes på epikris + annan relevant information

Adresskällor: LV:s adressregister samt LäkeMedelsstatistik AB.

#### HAR DU ÄNDRAT ADRESS?

Är adressen fel ber vi dig klippa ur etiketten med den gamla adressen och skicka den tillsammans med Din nya adress till LäkeMedelsverket, Informationskriften, Box 26, 751 03 Uppsala