

# **Klínískar leiðbeiningar um notkun epóetínlyfja við blóðleysi hjá sjúklingum með illkynja sjúkdóma.**

Nokkrar gagnreyndar klínískar leiðbeiningar um notkun epóetínlyfja við meðferð blóðleysis hjá sjúklingum með illkynja sjúkdóma hafa verið birtar. Viðamestu leiðbeiningarnar voru gefnar út á vegum American Society of Hematology (ASH) og American Society of Clinical Oncology (ASCO) árið 2002 (1). Þær eru byggðar á niðurstöðum rannsókna frá tímabilinu 1985-1999. Leiðbeiningarnar voru endurskoðaðar árið 2007 í ljósi nýrra upplýsinga um aukna hættu á bláæðasegasjúkdómum hjá sjúklingum sem fá epóetínlyf (2). Eftirfarandi leiðbeiningar byggja að miklu leyti á þeim og leiðbeiningum frá European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) sem birti einnig nokkuð samhljóða leiðbeiningar (3). Loks má finna ítarlegar leiðbeiningar frá National Comprehensive Cancer Network (NCCN) á [www.nccn.com](http://www.nccn.com).

## **Erýthrópóetín**

Erýthrópóetín er aðallega framleitt í nýrum og að einhverju leyti í lifur (4). Súrefnisþurrð í vefjum örvar framleiðslu þess og losun út í blóðrásina. Hormónið hefur aðallega áhrif í beinmerg gegnum viðtaka á forstigsfrumum rauðra blóðkorna og stýrir þannig þroska þeirra, fjölgun og lifun.

Síðan 1993 hefur raðbrigða manna erýthrópóetín verið viðurkennt til meðferðar á blóðleysi hjá sjúklingum með lokastigs nýrnabilun en síðar einnig hjá sjúklingum á meðferð við illkynja sjúkdómum. Nú eru á markaði þrjú mismunandi raðbrigða erýthrópóetín til meðferðar á blóðleysi, epóetín alfa, epóetín beta og darbepóetín.

Öll lyfin eru svipuð hvað varðar klínískar ábendingar og virkni (5, 6) en darbepóetín hefur töluvert lengri verkunartíma en hin lyfin tvö og þarf því að gefa það sjaldnar.

## **Blóðleysi og krabbamein**

Margar orsakir geta legið að baki blóðleysi hjá krabbameinssjúklingum. Þættir tengdir krabbameininu sjálfu eins og blæðing, blóðlýsa (hemolysis) eða ífarandi vöxtur í beinmerg geta valdið blóðleysi sem og fólínsýru- eða B12 skortur. Það er því mikilvægt að greina orsök blóðleysisins með viðeigandi rannsóknum áður en meðferð er ákveðin (7). Samspil krabbameinsfrumna við næsta umhverfi og ónæmiskerfi getur aukið framleiðslu á ýmsum cýtókínunum svo sem INF $\gamma$ , IL-1 og TNF-alfa sem hafa bælandi áhrif á framleiðslu erýthrópóetíns í nýrum og þar með á þroska blóðmyndandi forstigsfrumna í merg. Af þessu getur hlotist blóðleysi með lægra gildi erýthrópóetíns í sermi en búast mætti við miðað við blóðrauðagildi (8). Að auki getur virkjun átfrumna leitt til styttri líftíma rauðra blóðkorna og bindingar járns í reticuloendothelial kerfinu. Krabbameinslyfja- og geislameðferð getur svo aukið enn frekar á blóðleysi hjá krabbameinssjúklingum. Krabbameinslyf eins og cisplatín og skyld lyf geta haft bein áhrif á nýru og dregið þannig úr erýthrópóetín framleiðslu og önnur hafa mikil mergbælandi áhrif og draga þannig úr nýmyndun rauðra blóðkorna. Stór framsæ rannsókn sem tók til 15.000 sjúklinga með krabbamein sýndi að 39% voru með blóðrauða <120 g/l (36% sjúklinga með vefjaæxli og 53% sjúklinga með illkynja blóðmeini). Af þeim sem voru með blóðleysi samkvæmt þessari skilgreiningu fengu 40% meðferð við því og var meðalgildi blóðrauða við upphaf meðferðar 97 g/l (9, 10).

## **Blóðleysi og lyfjameðferð krabbameina**

Blóðleysi er algeng aukaverkun af krabbameinslyfjameðferð vegna mergbælandi áhrifa þeirra og fer blóðrauði þá oft lækkandi þegar líða tekur á meðferðina. Margar tegundir krabbameina haga sér eins og langvinnir sjúkdómar og er meðferðin því oft langvarandi og endurtekin. Ný krabbameinslyf og nýjar lyfjasamsetningar hafa jafnframt oft meiri mergbælandi áhrif og verður því blóðleysi samfara lyfjameðferð æ algengara og alvarlegra vandamál með meðfylgjandi skerðingu á lífsgæðum. Meira en helmingur sjúklinga í lyfjameðferð vegna krabbameina er með blóðleysi á einhverju stigi en einungis 30% sjúklinga með nýgreint krabbamein áður en lyfjameðferð er hafin. Lengi vel var blóðgjöf eina meðferðarúrræðið en hún er ekki hættulaus og blóðhlutar ekki óþrjótandi afurð. Á síðari árum hafa epóetínlyf verið notuð í auknum mæli við blóðleysi í tengslum við lyfjameðferð krabbameina. Klínískar rannsóknir á árangri epóetín lyfjameðferðar hjá sjúklingum í krabbameinslyfjameðferð hafa sýnt minni þörf á blóðgjöf hjá þeim sem eru með hemóglóbín <100 g/l við upphaf epóetín lyfjameðferðar og liggja þær niðurstöður að baki þeim klínísku leiðbeiningum sem gefnar hafa verið út á vegum ASH /ASCO.

## **Blóðleysi og illkynja blóðmei**

Blóðleysi er sérstaklega algengt hjá sjúklingum með mergæxli (multiple myeloma), eítílfrumukrabbamein (lymphoma) og langvinnt eítílfrumuhvítblæði, bæði vegna sjúkdómsins sjálfs og háskammta lyfjameðferðar. Ráðlagt er að hefja fyrst meðferð með krabbameinslyfjum eða sterum og sjá hvort blóðrauði hækkar í kjölfar minnkandi æxlisvaxtar í beinmerg. Ef blóðrauði hækkar ekki við lyfjameðferð gilda sömu viðmið og fyrir aðra sjúklinga í krabbameinslyfjameðferð. Rannsóknir á svörun við epóetín lyfjameðferð hjá þessum sjúklingum sem eru í krabbameinslyfjameðferð sýna yfirleitt um 50% svörun hvað varðar hækkun á blóðrauða þótt nokkurs munar gæti á niðurstöðum eftir meðferðarlengd, skammti og vali á sjúklingum. Gæta skal sérstakrar varúðar hjá sjúklingum í aukinni hættu á bláæðasegasjúkdómum (*sjá nánar kafla um aukaverkanir*).

Niðurstöður rannsókna á notkun epóetínlyfja við blóðleysi hjá sjúklingum með illkynja blóðmei sem eru ekki í krabbameinslyfjameðferð eru nokkuð misvísandi en fáar rannsóknir hafa beinst að þessu sérstaklega. Af þeim sex rannsóknum sem skoðaðar voru við gerð ASH/ASCO leiðbeininganna frá árinu 2002 með tilliti til áhrifa epóetín lyfjameðferðar hjá sjúklingum með illkynja blóðmei voru fimm gerðar á sjúklingum með mergæxli og eítílfrumukrabbamein sem ýmist voru í virkri krabbameinslyfjameðferð eða ekki. Endurskoðaðar klínískar leiðbeiningar á vegum ASH/ASCO frá 2007 mæla gegn notkun epóetínlyfja hjá sjúklingum með mergæxli, non-Hodgkins eítílfrumukrabbamein eða langvinnt eítílfrumukrabbamein sem ekki eru að fá krabbameinslyfjameðferð. Þessar ráðleggingar byggja á niðurstöðum rannsóknar (20010103) sem hafa verið sendar bandarísku matvæla- og lyfjastofnuninni (FDA) en hafa ekki verið birtar ennþá. Þær niðurstöður gefa sterklega til kynna að áhætta af meðferð með epóetínlyfjum vegna aukinnar tíðni bláæðasegasjúkdóma sé meiri en mögulegur ávinningur (2).

Nokkrar lyfleysustýrðar, slembaðar rannsóknir styðja gjöf epóetínlyfja hjá sjúklingum með hættulítinn mergmisþroska (myelodysplasia, MDS) (11). Sjúklingar með refracter blóðleysi (RA) svara meðferð með epóetínlyfjum betur en sjúklingar með RA með hringsíderóblöstum (12). Ef kyrningavaxtarþætti (G-CSF) er bætt við epóetínmeðferð fæst oft betri svörun, sérstaklega hjá sjúklingum með RA og hringsíderóblasta (13). Meiri líkur eru á að sjúklingur svari meðferð með vaxtarþáttum ef þörf fyrir blóðgjöf er ekki meiri en 2 einingar af rauðkornaþykkni á mánuði og serum erýthrópóetín er <500 ae/l. Í klínískum leiðbeiningum norrænu MDS samtakanna er mælt með að sjúklingar uppfylli þessi skilyrði áður en meðferð með epóetínlyfjum er hafin. Mælt er með að byrja með hærri skammta af epóetínlyfjum hjá sjúklingum með mergmisþroska en sjúklingum með krabbamein og lækka síðan skammtinn eftir að svörun fæst.

### **Árangur af meðferð með epóetínlyfjum**

Fjöl margar slembaðar rannsóknir og þrjár safngreiningar (meta-analysis) hafa sýnt að með epóetín lyfjameðferð er hægt að hækka blóðrauða og minnka þörf á gjöfum á rauðkornaþykkni (9, 14, 15). Með hækkan á blóðrauða er hægt að hafa jákvæð áhrif á úthald og þrek sjúklinga (16, 17). Ekki hefur tekist að sýna fram á lifunarávinnings og ýmislegt sem bendir til hins gagnstæða (18).

Mæla ber erýthrópóetín í sermi við upphaf meðferðar, en það hefur forspárgildi um svörun við epóetín lyfjameðferð hjá sjúklingum með illkynja sjúkdóma og þá sérstaklega illkynja blóðmeini. Þeir sjúklingar sem mælast með lágt erýthrópóetín gildi eru líklegri til að svara þótt engin ákveðin mörk hafi verið skilgreind (19-21). Ein rannsókn sýndi marktækt betri svörun hjá þeim sjúklingum sem mældust með serum erýthrópóetín <100 ae/l og voru með blóðrauðagildi milli 90 og 100 g/l við upphaf meðferðar (22).

### **Aukaverkanir epóetínmeðferðar**

Slembaðar rannsóknir þar sem epóetín lyfjameðferð er borin saman við lyfleysu sýna að aukin hættu er á bláæðasegum hjá þeim sem fá meðferð með epóetínlyfjum. Það er því afar mikilvægt að lækna vegi þá áhættu á móti mögulegum ávinningi í hverju tilviki fyrir sig. Sjúklingar sem hafa fengið bláæðasega, nýlega farið í skurðaðgerð, eiga erfitt með að hreyfa sig eða eru að fá samhliða meðferð með öðrum lyfjum sem auka hættu á bláæðasega svo sem doxórúbicín, sterar, thalidómíð eða lenalídómíð eru í aukinni hættu. Engar upplýsingar liggja fyrir um gagnsemi fyrirbyggjandi meðferðar með blóðþynningarlyfjum eða acetýlsalicýlsýru hjá þessum sjúklingum. Fyrsta rannsóknin sem leiddi í ljós aukna hættu á blóðsegasjúkdómum var gerð á sjúklingum sem voru með krabbamein á höfuð- og hálssvæði og fengu geislameðferð. Í þeirri rannsókn var markgildi blóðrauða mjög hátt eða 140 g/l fyrir konur og 150 g/l fyrir karla (23). Önnur fjölþjóðarannsókn á konum með brjóstakrabbamein með meinvörpum var stöðvuð vegna marktækt lengri lifunar þeirra sem fengu ekki meðferð með epóetínlyfjum (24). Munur á lifun var rakinn til aukinnar tíðni á bláæðasegum hjá þeim konum sem fengu epóetínlyf. Sérstaklega voru þær konur í aukinni hættu sem höfðu versnandi sjúkdóm þegar epóetínlyf voru gefin. Í þeim þremur rannsóknum sem hafa verið stöðvaðar vegna verri afdrifa þeirra sem fengu meðferð með epóetínlyfjum voru 24 af 34 sjúklingum sem fengu bláæðasega/segarek í meðferðarminum með Hb >130 g/l. Cochrane safngreining frá 2007, þar sem farið

var yfir 35 rannsóknir sem náðu til 6769 sjúklinga sýndi marktækt aukna hættu á bláæðasegamyndun og bláæðasegareki (RR 1,67; 95% öryggismörk 1,5-2,06) (25). Í nýlegri safngreiningu þar sem bætt var við Cochrane greininguna niðurstöðum úr 13 nýlegum 3. stigs rannsóknum var metin tíðni bláæðasegamyndunar og áhrif á lifun hjá sjúklingum með illkynja sjúkdóma sem fengu ýmist meðferð með epóetín lyfjum eða lyfleysu. Alls var því 51 rannsókn metin með tilliti til lifunar (13.611 sjúkl.) og 38 rannsóknir tóku til tíðni bláæðasega (8172 sjúkl.). Niðurstöður safngreiningarinnar voru að tíðni bláæðasegasjúkdóma var 7,5% hjá þeim sjúklingum sem fengu epóetín lyfjameðferð en 4,9% hjá lyfleysuhópnum (RR 1,57 öryggismörk, 1,31 – 1,87). Vegna þessarar auknu áhættu er varað við því að blóðrauðagildi á meðferð með epóetínlyfjum fari yfir 120 g/l. Áhrif epóetínmeðferðar á dauðsföll sýndu áhættuhlutfall (RR) 1,10 (öryggismörk, 1,01 – 1,20) fyrir epóetínlyfja hópinn. Í átta rannsóknum var reynt að meta áhrif epóetínlyfja á æxlisvöxt og kom í ljós að einhver áhrif til hraðari vaxtar ó öllum hópnum sem fengu epóetínlyfjameðferð. Hafa ber í huga að í þessum rannsóknum var markgildi blóðrauða mjög hátt eða á bilinu 130 – 155 g/l og því líklegt að skammtar epóetín lyfjanna hafi verið mjög háir (18). Bandaríska matvæla- og lyfjastofnunin (FDA) hefur gefið út aðvörun varðandi þessa áhættuþætti og mælir eindregið gegn gjöf epóetín lyfja hjá krabbameinssjúklingum með blóðleysi af öðrum toga en vegna krabbameinslyfjameðferðar og jafnframt skuli epóetín lyfjameðferð hætt þegar krabbameinslyfjameðferð lýkur. Aðrar aukaverkanir eru háþrýstingur, höfuðverkur, útbrot og flensulík einkenni en einnig er erting á stungustað algeng. Bráðafnæmisviðbrögð koma örsjaldan fyrir.

Drög leiðbeininganna voru fullunnin í mars 2008 en vinnuhópin skipuðu: Hlíf Steingrimsdóttir læknir sem var formaður hópsins, Helgi Sigurðsson læknir, Sigurður B. Þorsteinsson læknir og Rannveig Einarsdóttir lyfjafræðingur en þær verða endurskoðaðar eigi síðar en árið 2010, en fyrr ef nýjar upplýsingar koma fram sem hafa áhrif á innihald þeirra.

**Ábyrgðarmaður: Hlíf Steingrimsdóttir** [hlifst@landspitali.is](mailto:hlifst@landspitali.is)

### **Innleiðing leiðbeininganna**

Leiðbeiningarnar verða kynntar sem drög til umsagnar á vef LSH en umsagnarfrestur er 6 vikur. Að þeim tíma liðnum verður farið yfir athugasemdir og endanleg útgáfa sett á heimasíðu klínískra leiðbeininga á LSH. Vakin verður athygli á útgáfu leiðbeininganna með tölvupósti til valinna sérfræðinga og deildarlækna á LSH. Þá verða leiðbeiningarnar kynntar á skipulögðum fundum með annars vegar blóðfræðingum og hins vegar krabbameinslæknum.

Ráðgert er að kanna heldni við leiðbeiningarnar einu ári frá innleiðingu þeirra með aftursærri rannsókn.

### **Heimildir:**

1. Rizzo JD, Lichtin AE, Woolf SH, Seidenfeld J, Bennett CL, Cella D, et al. Use of epoetin in patients with cancer: evidence-based clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology and the American Society of Hematology. J Clin Oncol. 2002 Oct 1;20(19):4083-107.
2. Rizzo JD, Somerfield MR, Hagerty KL, Seidenfeld J, Bohlius J, Bennett CL, et al. Use of epoetin and darbepoetin in patients with cancer: 2007 American

- Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology clinical practice guideline update. *Journal of Clinical Oncology*. 2008 Jan 1;26(1):132-49.
3. Bokemeyer C, Aapro MS, Courdi A, Foubert J, Link H, Osterborg A, et al. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer. *Eur J Cancer*. 2004 Oct;40(15):2201-16.
  4. Koury ST, Bondurant MC, Koury MJ, Semenza GL. Localization of cells producing erythropoietin in murine liver by in situ hybridization. *Blood*. 1991 Jun 1;77(11):2497-503.
  5. Halstenson CE, Macres M, Katz SA, Schnieders JR, Watanabe M, Sobota JT, et al. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of epoetin alfa and epoetin beta. *Clin Pharmacol Ther*. 1991 Dec;50(6):702-12.
  6. Glaspy J. Phase III clinical trials with darbepoetin: implications for clinicians. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2005;18(3):407-16.
  7. Spivak JL. The anaemia of cancer: death by a thousand cuts. *Nat Rev Cancer*. 2005 Jul;5(7):543-55.
  8. Miller CB, Jones RJ, Piantadosi S, Abeloff MD, Spivak JL. Decreased erythropoietin response in patients with the anemia of cancer. *N Engl J Med*. 1990 Jun 14;322(24):1689-92.
  9. Ludwig H, Van Belle S, Barrett-Lee P, Birgegard G, Bokemeyer C, Gascon P, et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *Eur J Cancer*. 2004 Oct;40(15):2293-306.
  10. Birgegard G, Aapro MS, Bokemeyer C, Dicato M, Drings P, Hornedo J, et al. Cancer-related anemia: pathogenesis, prevalence and treatment. *Oncology*. 2005;68 Suppl 1:3-11.
  11. Ross SD, Allen IE, Probst CA, Sercus B, Crean SM, Ranganathan G. Efficacy and safety of erythropoiesis-stimulating proteins in myelodysplastic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Oncologist*. 2007 Oct;12(10):1264-73.
  12. A randomized double-blind placebo-controlled study with subcutaneous recombinant human erythropoietin in patients with low-risk myelodysplastic syndromes. Italian Cooperative Study Group for rHuEpo in Myelodysplastic Syndromes.[see comment]. *Br J Haematol*. 1998 Dec;103(4):1070-4.
  13. Hellstrom-Lindberg E, Gulbrandsen N, Lindberg G, Ahlgren T, Dahl IM, Dybedal I, et al. A validated decision model for treating the anaemia of myelodysplastic syndromes with erythropoietin + granulocyte colony-stimulating factor: significant effects on quality of life. *Br J Haematol*. 2003 Mar;120(6):1037-46.
  14. Seidenfeld J, Piper M, Aronson N. Systematic review of controlled trials on erythropoietin to support evidence-based guidelines. *Oncology (Williston Park)*. 2002 Sep;16(9 Suppl 10):171-88.
  15. Bohlius J, Langensiepen S, Schwarzer G, Seidenfeld J, Piper M, Bennet C, et al. Erythropoietin for patients with malignant disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004(3):CD003407.
  16. Littlewood TJ, Bajetta E, Nortier JW, Vercammen E, Rapoport B. Effects of epoetin alfa on hematologic parameters and quality of life in cancer patients receiving nonplatinum chemotherapy: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol*. 2001 Jun 1;19(11):2865-74.
  17. Demetri GD, Kris M, Wade J, Degos L, Cella D. 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. Procrit Study Group. J Clin Oncol. 1998 Oct;16(10):3412-25.
18. Bennett CL, Silver SM, Djulbegovic B, Samaras AT, Blau CA, Gleason KJ, et al. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia. JAMA. 2008 Feb 27;299(8):914-24.
  19. Ludwig H, Fritz E, Kotzmann H, Hocker P, Gisslinger H, Barnas U. Erythropoietin treatment of anemia associated with multiple myeloma. N Engl J Med. 1990 Jun 14;322(24):1693-9.
  20. Barlogie B. Treatment of the anemia of multiple myeloma: the role of recombinant human erythropoietin. Semin Hematol. 1993 Oct;30(4 Suppl 6):25-7.
  21. Cazzola M, Messinger D, Battistel V, Bron D, Cimino R, Enller-Ziegler L, et al. Recombinant human erythropoietin in the anemia associated with multiple myeloma or non-Hodgkin's lymphoma: dose finding and identification of predictors of response. Blood. 1995 Dec 15;86(12):4446-53.
  22. Ludwig H, Rai K, Blade J, Dammacco F, Degos L, Itri L, et al. Management of disease-related anemia in patients with multiple myeloma or chronic lymphocytic leukemia: epoetin treatment recommendations. Hematol J. 2002;3(3):121-30.
  23. Henke M, Laszig R, Rube C, Schafer U, Haase K-D, Schilcher B, et al. Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: randomised, double-blind, placebo-controlled trial.[see comment]. Lancet. 2003 Oct 18;362(9392):1255-60.
  24. Leyland-Jones B. Breast cancer trial with erythropoietin terminated unexpectedly. Lancet Oncol. 2003 Aug;4(8):459-60.
  25. Bohlius J, Wilson J, Seidenfeld J, Piper M, Schwarzer G, Sandercock J, et al. Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2006;3:CD003407.

## SAMANTEKT LEIÐBEININGA UM NOTKUN EPÓETÍNLYFJA HJÁ SJÚKLINGUM MEÐ ILLKYNJA SJÚKDÓMA

### 1. Almennar ráðleggingar

Ávallt ber að huga að læknanlegum ástæðum fyrir blóðleysi áður en meðferð með epóetínlyfjum er hafin. Því er nauðsynlegt að skoða sjúkling vel, taka nákvæma sjúkrasögu og gera markvissar greiningarrannsóknir til að útiloka aðrar ástæður blóðleysis svo sem járn-, fólínsýru- eða B12 skort. Við járnskort skal rannsaka hvort blóð er í hægðum og ávallt skal útiloka nýrnabilun. Coombs próf má íhuga hjá sjúklingum með non-Hodgkins eítílfrumukrabbamein, langvinnt eítílfrumuhítblæði og hjá þeim sem hafa sögu um sjálfsofnæmissjúkdóma.

### 2. Markmið meðferðar með epóetínlyfjum

Þar sem meðferð með epóetínlyfjum lengir ekki lifun sjúklinga eru markmið meðferðarinnar að draga úr þörf fyrir blóðgjafir og auka úthald og þrek.

### 3. Alvarlegt blóðleysi tengt krabbameinslyfjameðferð

Mælt er með epóetínlyfjagjöf sem valkosti fyrir sjúklinga með blóðleysi sem tengist krabbameinslyfjameðferð ef blóðrauðagildi er  $\leq 100$  g/l. Blóðgjöf er einnig valkostur, en valið byggist á hversu alvarlegt blóðleysið er og klínísku mati.

### 4. Blóðleysi tengt krabbameinslyfjameðferð ef Hb >100 g/l

Hjá sjúklingum með lækkanði blóðrauðagildi en ekki mjög alvarlegt blóðleysi (Hb <120 g/l en hefur aldrei mælst <100 g/l), ætti ákvörðunin um hvort meðhöndla eigi strax með epóetínlyfi eða bíða þar til blóðrauði hefur lækkað enn frekar í  $\leq 100$  g/l, að byggja á klínísku mati m.t.t. áhættu/ávinninga. Blóðgjöf er einnig valkostur ef alvarleg klínísk einkenni eru til staðar.

### 5. Ráðlagðir skammtar (sjá lið 12 fyrir sjúklinga með mergmisþroska):

| Upphafsskammtar                                                                        | Ef fullnægjandi svörun fæst ekki eftir 4ra vikna meðferð                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Erýthrópóetín 150 ein/kg sc þrisvar í viku eða<br>Erýthrópóetín 40.000 ein sc vikulega | Auka skammt erýthrópóetíns í 300 ein/kg sc þrisvar í viku eða<br>Auka skammt erýthrópóetíns í 60.000 sc vikulega                             |
| Darbepóetín 2,25 µg/kg sc vikulega eða<br>Darbepóetín 500 µg sc þriðju hverja viku     | Auka skammt darbepóetíns í 4,5 µg/kg sc vikulega eða<br>Ekki liggja fyrir nægjanlegar klínískar rannsóknir til að ráðleggja um skammtahækkun |

### 6. Fullnægjandi svörun

Stefnt skal að því að blóðrauðagildi nái 120 g/l en þá má títra skammt epóetínlyfja þannig að því gildi sé haldið eða hætta meðferð og hefja hana síðan aftur þegar blóðrauðagildi fellur í 100 g/l. Ekki skal hækka blóðrauðagildi yfir 120 g/l.

Ef blóðrauðagildi hækkar um meira en 10 g/l á tveimur vikum er rétt að minnka skammt erýthrópóetíns um 25% en ef darbepóetín meðferð er beitt er mælt með að lækka skammt um 40%. Ef blóðrauðagildi nær 120 g/l á að stöðva epóetínlyfjameðferðina en hefja hana aftur ef blóðrauðagildi fer undir 110 g/l við erýthrópóetín meðferð en lækka erýthrópóetínsskammtinn um 25%, en ef darbepóetín skal lækka darbepóetínsskammtinn um 40%.

### 7. Ófullnægjandi svörun

Ekki hefur verið sýnt fram á gagnsemi þess að halda epóetínmeðferð áfram eftir 6-8 vikna meðferð án svörunar (þ.e. <10-20 g/l Hb hækkun) og er þá gert ráð fyrir að viðeigandi skammtahækkun hafi verið reynd og að blóðgjafarþörf

hafi ekki minnkað. Við þær aðstæður ætti því að hætta meðferðinni. Sjúklinga sem ekki svara ætti að rannsaka m.t.t. æxlisvaxtar, járnskorts eða annarra undirliggjandi orsaka.

**8. Járngjöf samhliða epóetín lyfjameðferð**

Áður en meðferð með epóetínlyfi er hafin skal mæla serum járn, ferrítín og járnbindigetu (TIBC). Ef serum ferrítín mælist undir 50 µg/l fyrir meðferð skal gefa sjúklingi járn um munn samhliða epóetínlyfi. Ef serum ferrítín er 50-100 µg/l skal fylgjast með járnþag sjúklings á 6 mánaða fresti og hefja meðferð með járn fari serum ferrítín undir 50 µg/l. Þetta getur minnkað þörf fyrir epóetín lyfjameðferð, bætt einkenni sjúklings og verið skýring á ófullnægjandi svörun við epóetín lyfjameðferðinni.

Ef sjúklingur er með lágt serum ferrítín og svarar illa eða þolir ekki járnmeðferð um munn ætti að íhuga að gefa járn í æð samhliða epóetín lyfjameðferð.

**9. Fyrirbyggjandi meðferð með epóetín lyfjum**

Ekki er mælt með notkun epóetínlyfja til að fyrirbyggja blóðleysi hjá sjúklingum í krabbameinslyfja- eða geislameðferð.

**10. Epóetín lyfjameðferð hjá sjúklingum með illkynja sjúkdóma sem eru ekki að fá krabbameinslyfja- eða geislameðferð**

Ekki er ráðlagt að meðhöndla sjúklinga með blóðleysi og illkynja blóðmein sem eru ekki að fá krabbameinslyfjameðferð með epóetíni vegna aukinnar áhættu á bláðasegasjúkdómum.

**11. Epóetín lyfjameðferð sjúklunga með illkynja blóðmein sem eru að fá krabbameinslyfjameðferð**

Hjá sjúklingum með mergæxli, non-Hodgkins eitilfrumukrabbamein og langvinnt eitilfrumuhvítblæði sem eru með blóðleysi og eru að fá krabbameinslyfjameðferð er ráðlagt að bíða og sjá hvort blóðrauði hækkar í kjölfar meðferðar vegna minni íferðar illkynja frumna í merg. Ef blóðrauði hækkar ekki í kjölfar meðferðar gilda ráðleggingar 1-6 hér að ofan.

**12. Epóetín lyfjameðferð hjá sjúklingum með mergmisþroska (myelodysplasia, MDS)**

Mælt er með epóetín lyfjameðferð sem meðferðarvalkosti hjá sjúklingum með áhættulítinn mergmisþroska ef þörf fyrir blóðgjöf er < 2 einingar/mánuði og magn erýthrópóetíns í sermi sjúklings mælist <500 a.e./l.

| Upphafsskammtar                         | Viðhaldsmeðferð                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Erýthrópóetín 40-60.000 ein sc vikulega | Meta árangur eftir 4 vikur. Ef fullnægjandi árangur næst skal minnka skammtinn um 25 % á 8 vikna fresti og reyna að halda blóðrauðagildi 110-120 g/l. Ef blóðrauði fer yfir 120 g/l skal gera hlé á meðferð þar til blóðrauðinn er kominn undir 120 g/l og gefa þá 25% lægri skammt. |

|                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Darbepóetín 150-300 µg sc vikulega.</p> <p>Ef sjúklingur er aldraður eða grannholda skal hefja meðferð með 150 µg</p> | <p>Meta árangur eftir 4 vikur. Ef fullnægjandi árangur næst, skal lengja tímann á milli darbepóetínjafa um viku á 8 vikna fresti upp í 3 vikur á milli meðferða. Ef blóðrauði er &gt;120 g/l skal gera hlé á meðferð þar til blóðrauðagildi er komið undir 120 g/l og gefa þá 40% lægri skammt.</p> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Ef ekki fæst svörun eftir 8 vikna meðferð og skammtahækkun eins og mælt er með hér að ofan má íhuga að bæta kyrningavaxtarþætti (G-CSF) við meðferðina. Ef ekki fæst svörun eftir 16 vikna meðferð þrátt fyrir viðbótar meðferð með kyrningavaxtarþætti á að hætta meðferð. Frekari hækkun skammta umfram það sem hér er ráðlagt styðst ekki við gagnreyndar rannsóknir.

### **13. Epóetín lyfjameðferð sjúklinga eftir ósamgena eða samgena stofnfrumuígræðslu:**

Ekki hefur verið sýnt fram á sannfærandi árangur af epóetín lyfjameðferð hjá sjúklingum með blóðleysi eftir ósamgena eða samgena stofnfrumuígræðslu. Er því ekki mælt með epóetín lyfjameðferð hjá þessum sjúklingum.