

Dokumentet fastställt av Läkemedelsrådet 2015-04-02

Riktlinjen är senast uppdaterad 2020-12-17

Riktlinjen är giltig t o m 2022-12-31

Riktlinjer avseende erytropoesstimulerande läkemedel (ESL)

Sammanfattning

Under fysiologiska förhållanden stimulerar hormonet erythropoietin (epoetin, EPO) bildning av röda blodkroppar. Hos vuxna syntetiseras EPO huvudsakligen i njurarna. Terapeutiskt används rekombinant humant EPO och erytropoesstimulerande läkemedel (ESL) vid anemibehandling.

- Indikationer för behandling med ESL är:
- Anemi vid njursvikt
- Anemi vid malignitet

Kostnaderna för ESL-behandling är betydande. Inom Region Skåne förbrukades ESL under 2019 för drygt 35 miljoner kronor.

Tabell 1: ESL finns för närvarande på den svenska marknaden som följande preparat

Aktiv substans (Preparatnamn)	Recept 2019 (kronor)	Rekvisition 2019 (kronor)
Epoetin-alfa (Eprex, Binocrit)	22 000	0
Epoetin-beta (NeoRecormon)	358 000	35 000
Epoetin-theta (Eporatio)	488 000	22 000
Epoetin-zeta (Retacrit)	1 785 000	1 256 000
Darbepoetin (Aranesp)	24 691 000	6 748 000
Metoxipolyetylglykol-epoetin-beta (Mircera)	50 000	0

Omvandlingsfaktor: beroende på administrationssätt motsvarar 250–300 enheter epoetin- $\alpha/\beta/z$ cirka 1 μ g darbepoetin vid optimal användning av respektive preparat (Sternier, Nephrol Dial Transpl 2008, Nephrol Dial Transpl 2013).

Välj avtalade preparat på rekvisition

Sedan 2013 finns avtal med Amgen, **Aranesp**, för långverkande ESL och för kortverkande ESL där Region Skåne from 1 januari 2021 har avtal med Teva, **Eporatio**. Rabatten är betydande (se tabell 2) varför rekvisition ska användas för alla patienter som behandlas på vårdinrättning. Avtalet på kortverkande Retacrit som Region Skåne haft i många år upphör att gälla 31 december 2020. Därför ska Retacrit inte användas efter 1 januari 2021 - använd istället **Eporatio** from 1 januari 2021.

Tabell 2. Lista över de varor som har upphandlingsavtal from 1 januari 2021 inom läkemedelsgruppen ESL - erytropoesstimulerande läkemedel

Substans	Preparatnamn	Beredningsform	Styrka	Förpackningsstorlek	AIP/ listpris per förpackning	Avtalat Nettopris per förpackning	Rabattsats %	Kommentar
Erytropoietin	Eporatio	förfylld spruta	1 000 IE	6x0,5 ml	367,88	40,00	89%	Nytt avtal
Erytropoietin	Eporatio	förfylld spruta	2 000 IE	6x0,5 ml	465,92	80,00	83%	Nytt avtal
Erytropoietin	Eporatio	förfylld spruta	3 000 IE	6x0,5 ml	704,16	110,00	84%	Nytt avtal
Erytropoietin	Eporatio	förfylld spruta	4 000 IE	6x0,5 ml	942,39	148,00	84%	Nytt avtal
Erytropoietin	Eporatio	förfylld spruta	5 000 IE	6x0,5 ml	1904,16	160,00	92%	Nytt avtal
Erytropoietin	Eporatio	förfylld spruta	10 000 IE	6x1 ml	3581,61	312,00	91%	Nytt avtal
Erytropoietin	Eporatio	förfylld spruta	20 000 IE	4x1 ml	4720	443,00	91%	Nytt avtal
Erytropoietin	Eporatio	förfylld spruta	30 000 IE	4x1 ml	7200	550,00	92%	Nytt avtal
Darbepoetin alfa	Aranesp	Injektionsvätska, lösning, förfylld spruta	10 µg	4	828,8	188,16	77%	Har på avtal sedan tidigare
Darbepoetin alfa	Aranesp	Injektionsvätska, lösning, förfylld spruta	20 µg	4	1657,6	376,32	77%	Har på avtal sedan tidigare
Darbepoetin alfa	Aranesp	Injektionsvätska, lösning, förfylld spruta	30 µg	4	2450,33	556,29	77%	Har på avtal sedan tidigare
Darbepoetin alfa	Aranesp	Injektionsvätska, lösning, förfylld spruta	40 µg	4	3170,9	719,88	77%	Har på avtal sedan tidigare
Darbepoetin alfa	Aranesp	Injektionsvätska, lösning, förfylld spruta	50 µg	4	3948,83	896,49	77%	Har på avtal sedan tidigare
Darbepoetin alfa	Aranesp	Injektionsvätska, lösning, förfylld spruta	60 µg	4	4722,13	1 072,05	77%	Har på avtal sedan tidigare
Darbepoetin alfa	Aranesp	Injektionsvätska, lösning, förfylld spruta	80 µg	4	6129,98	1 391,67	77%	Har på avtal sedan tidigare
Darbepoetin alfa	Aranesp	Injektionsvätska, lösning, förfylld spruta	100 µg	4	7492,5	1 701,00	77%	Har på avtal sedan tidigare
Darbepoetin alfa	Aranesp	Injektionsvätska, lösning, förfylld spruta	130 µg	4	9740,24	2 211,30	77%	Har på avtal sedan tidigare
Darbepoetin alfa	Aranesp	Injektionsvätska, lösning, förfylld spruta	150 µg	4	11238,75	2 551,50	77%	Har på avtal sedan tidigare
Darbepoetin alfa	Aranesp	Injektionsvätska, lösning, förfylld spruta	300 µg	1	5605,5	1 272,60	77%	Har på avtal sedan tidigare
Darbepoetin alfa	Aranesp	Injektionsvätska, lösning, förfylld spruta	500 µg	1	8432,3	1 914,36	77%	Har på avtal sedan tidigare

ESL vid njursvikt

Indikation för behandling med ESL är s k renal anemi. Denna typ av anemi uppstår i regel först när njurfunktionen är reducerad till 20–30 procent av den normala. Patienter med diabetesnefropati och nedsatt njurfunktion kan utveckla renal anemi tidigare än övriga patienter. Den viktigaste orsaken till renal anemi är nedsatt förmåga till bildning av EPO i de sjuka njurarna. Behandling av uttalad renal anemi medför bättre fysisk och psykisk prestationsförmåga, högre livskvalitet och minskad utveckling av vänsterkammarmhypertrofi.

Behandlingsstrategi

Andra orsaker till anemin än nedsatt syntes av EPO bör utredas innan man överväger behandling med ESL, bland annat genom kontroll av MCV retikulocyter, Fe, TIBC, ferritin, B12, folsyra och F-Hb. Adekvata järndepåer och järnfrisättning är nödvändiga förutsättningar för rationell användning av ESL. Försök med järnbehandling (intravenös eller oral) rekommenderas innan ESL ges vid anemi.

Riktlinjer för behandling

Såväl kortverkande ESL (Eporatio, Eprex, NeoRecormon, Retacrit) som långverkande (Aranesp, Mircera) kan ges antingen iv eller sc. Intravenös behandling med kortverkande ESL kräver generellt något högre dos än subkutan behandling. Dosering och doseringsintervall framgår för respektive preparat i FASS. Järnstatus ska kontrolleras regelbundet. I princip behöver alla ESL-behandlade patienter järntillskott. Patienter i hemodialys behandlas oftast med regelbunden tillförsel av parenteralt järn. På grundval av kliniska studier och samlad erfarenhet har det under senare år formulerats detaljerade rekommendationer för behandling med ESL vid renal anemi, till exempel i KDIGO anemia work group och European renal best practice position statement. Svenska kommentarer finns att läsa via Svensk Njurmedicinsk Föreningshemsida njurmed.se

Det finns inget eget kvalitetsregister för ESL vid kronisk njursjukdom, men ESL dos, Hb och järn data registreras i Svenskt Njurregister för alla patienter i dialys vilket därmed ger god insyn i ordination i relation till effekt och järnbehandling hos dialyspopulationen i Sverige.

Nedsatt terapivar

Effekten av insatt behandling och av ändrad dos kan utvärderas först efter 4–6 veckor. Om Hb inte stiger som förväntat bör bidragande orsak till anemin beaktas, som järnbrist (även funktionell), blödning, inflammation, infektion, malignitet eller andra orsaker.

Rekommendationer

- Överväg behandling när Hb <110 g/L i flera mätningar och annan genes till anemin är utesluten.
- Behandlingsmål: Detta kan variera mellan patienter beroende på den kliniska situationen. Det råder dock stor samstämmighet om att det inte finns vetenskapliga belegg för att generellt rekommendera högre mål för Hb än cirka 120 g/L för ESL-behandling. De objektiva påvisbara positiva effekterna av ESL-behandling har i huvudsak visats vid en stegring av Hb från 70–80 g/L till 100–110 g/L. Behandling till Hb nivåer över 130 g/L är kopplad till ökad kardiovaskulär morbiditet och mortalitet. Detta innebär att ett lämpligt behandlingsmål bör vara ett Hb 100 – 120 g/L.
- Vid för hög Hb stegringstakt, dvs >10g/L och månad ska dosen sänkas med 25–50%, alternativt kan man öka doseringsintervallet. Vid Hb > ca.130g/L bör man göra likadant. Speciell aktsamhet bör gälla för patienter med tidigare cerebrovaskulär sjukdom där Hb-nivån inte skall överstiga 120 g/L.
- Behandlingen pågår så länge patienten saknar njurfunktion. ESL ska sättas ut efter en lyckad njurtransplantation.

ESL vid malignitet

Målen för ESL-behandling vid malignitet är att undvika blodtransfusion och att öka patientens livskvalitet genom att minska anemiassocierad trötthet.

- Registrerade indikationer för de olika ESL-preparaten varierar något:
- Epoetin- α (Eprex): Anemi hos vuxna patienter som får kemoterapi mot solida tumörer, maligna lymfom eller multipelt myelom
- Epoetin- β (NeoRecormon): Behandling av symptomgivande anemi hos vuxna patienter med icke-myeloida maligniteter som behandlas med kemoterapi.
- Darbepoetin (Aranesp): Behandling av symptomgivande anemi hos vuxna cancerpatienter med icke-myeloida maligniteter som behandlas med kemoterapi.
- Epoetin theta (Eporatio): Behandling av symptomatisk anemi hos vuxna cancerpatienter med icke-myeloida maligniteter som behandlas med kemoterapi
- Epoetin zeta (Retacrit): Behandling av anemi och reducering av transfusionsbehovet hos vuxna patienter som genomgår kemoterapi för solida tumörer, malignt lymfom eller multipelt myelom och som bedöms löpa risk för behov av transfusion utifrån allmäntillståndet (till exempel hjärt-/kärlstatus eller anemistillstånd före kemoterapins början).

Dessutom ges ESL-preparat idag på icke-registrerade indikationer såsom symptomgivande anemi vid MDS (myelodysplastiska syndrom), se Nordiska MDS-gruppens riktlinjer via länken:

https://www.nmds.org/attachments/article/121/200120_Guidelines för detaljer och litteraturstöd.

Behandlingsstrategi

Symptomgivande anemi som är cytostatikainducerad med Hb <100 g/L kan behandlas. Stor försiktighet rekommenderas vid kurativt syftande behandlingar, där ESL endast bör ges efter särskilt beaktande av möjliga negativa effekter.

- Vid Hb 100–110 g/L får detta bedömas i det enskilda fallet med hänsyn till eventuella symtom, men kostnaden är hög och påverkan på överlevnad idag oklar.
- Behandla minst fyra veckor med dos enligt FASS. Om erhållen Hb stegring <10 g/L, fördubbla ESL-dosen. Om utebliven effekt efter ytterligare fyra veckor, avbryt behandlingen.
- För övrig justering av doser, se respektive preparat i FASS.

Eventuell förekomst av funktionell järnbrist bör beaktas även vid behandling med ESL vid malignitet.

Författare

Framtagen på uppdrag av Läkemedelsrådet:

Naomi Clyne, Njurkliniken, SUS Lund

Lars Nilsson, Hematologiska kliniken, SUS Lund

Gunnar Sterner, Njurkliniken, SUS Malmö

Reviderad december 2020 av:

Erik Fjellstedt Njurkliniken SUS Malmö, Njurkliniken, SUS Lund

Lars Nilsson, Hematologiska kliniken, SUS Lund

Referenser

<https://njurmed.se/>

https://www.nmds.org/attachments/article/121/200120_Guidelines%20for%20the%20diagnosis%20and%20treatment%20of%20MDS%20and%20CMML.pdf