

Senast reviderat: 2024-03-22 Rev 10
Dokumentet gäller för: Sektionen för Hematologi och Koagulation
Innehållsansvarig: Jan-Erik Johansson, Överläkare
Godkänd av: Martin Stenson, Sektionschef

C2-7 ATG Behandling

Revideringar i denna version

Premedicinering ändrad till att ge **en** dos Solu-Medrol på 125 mg 30 min före ATG
Ny mall

Revisionshistoria

rev	Giltig från	Förändring	Författare
9	2024-03	kap 6: uppdatering av infusionshastighet	J-E Johansson
8	2023-05	Kapitel 6: Premedicinering med Inj. Klemastin 1 mg/ml 2 ml iv, är ändrat till T. Desloratadin 5 mg po. Kapitel 3, 4, 5: Spädningsinstruktioner för Thymoglobulin, Grafalon och ATGAM är uppdaterade Kapitel 3, 4, 5: Information om blandbarhet, hållbarhet är tillagd Kapitel 3, 4: Inline-filter ska även användas också vid infusion av Thymoglobulin Kapitel 4, 5: Tillagd att även farmaceuter kan kontrollera att rätt antal ampuller för ordinerad dos, ev. inklusive sterilt vatten för lösning, samt rätt mängd spädningsvätska används. Kapitel 6: Kontroller är uppdaterade. Kapitel 6: Uppdatering av infusionshastighet	Jan-Erik Johansson
7	2022-10-24	Översyn av dokumentet, inga förändringa gjorda	J-E Johansson
6	2019-06	Endast materiel för den aktuella beredningen får finnas i säkerhetsbänken. Två sjuksköterskor ska kontrollera att rätt antal ampuller för ordinerad dos, ev. inklusive sterilt vatten för lösning, samt rätt mängd spädningsvätska används. Kontrollen "dubbelsigneras" i fältet Utdelningskommentar i Melior läkemedelsmodul.	Jan-Erik Johansson
5	2019-02	Vid ATG-behandling med Atgam för aplastisk anemi (AA) är infusionstiden mellan 12-18 timmar. Infusionstiden ska ordineras av läkare i samband med administrering. Första dagen: Starta med infusionshastighet 10 mL/h i 5 min. Stäng av infusionen i 5 min Starta igen med 10 mL/h i 10 min Öka till 25 mL/h i 10 min Öka till 50 mL/h i 10 min Ställ sedan in hastigheten så den stämmer överens med ordinerad infusionstid. OBS! Glöm inte att dra bort de 40minuter som redan har infunderats Andra till fjärde dagen ställs den totala infusionstiden in direkt utan höjningar.	Jan-Erik Johansson
4	2017-12	Modifierad rutin avseende läkarnärvaro vid ATG-infusion. Ny formulering: "Ansvarig läkare eller hematologbakjour skall kontaktas när infusionen påbörjas och kunna nås under hela infusionstiden. Vid behov utlöses MIG-larm (2 88 88) eller vid behov av omedelbar bedömning vanligt larm (3 90 90), enligt gängse rutiner." • ATG-Fresenius® har bytt namn till Grafalon®. • Vid misstanke om kanin- eller hästallergi bör allergolog konsulteras i god tid före ATG behandling. • Behöver ej använda filter vid beredning av Atgam • Användning av inline-filter vid infusion av Thymoglobuline och Atgam. • Uppdaterade referenser	Jan-Erik Johansson
3	2015-11	Inga ändringar är gjorda jämfört med tidigare version.	Mats Brune
2.1	2012-12	Före start av Thymoglobulin® (Thymo) ges inte testdos. • Ingen intrakutantest före start av ATG-Fresenius® (ATG-F) eller ATGAM. • Glukos och heparin kan ges samtidigt som ATG men inte i samma skänkel. • Åtgärder vid allergisk reaktion har fått ett eget kapitel, C2-7g. • Planerad infusionshastighet och rutiner vid biverkningar (tillfälligt avbruten infusion; sänkning av dropphastighet) är gemensamt för alla ATG-preparat. • Lymphoglobuline har utgått ur sortimentet	Mats Brune
1.1	2010-05	Första utgåvan av dokumentet	Mats Brune

Granskare

Krista Vaht, överläkare
Ielaf Alwan, leg. Apotekare
Elin Drevik, leg. Sjuksköterska
Nelly Johansson, leg. Sjuksköterska

Innehåll

1	Inledning	3
2	Dokumentationen	3
3	ATG-behandling med Thymoglobulin® (Thymo)	3
3.1	Ordination av Thymo	3
3.2	Dosering	4
3.3	Beredning av Thymoglobulin	4
3.4	Exempel på spädning	4
3.5	Blandbarhet	4
4	ATG-behandling med Grafalon®	4
4.1	Ordination av Grafalon®	4
4.2	Dosering	5
4.3	Beredning av Grafalon®	5
4.4	Blandbarhet	5
5	ATG-behandling med Atgam	6
5.1	Hantering	6
5.2	Ordination av Atgam	6
5.3	Dosering	6
5.4	Spädningsinstruktion	6
5.5	Beredning av Atgam	7
5.6	Blandbarhet	7
5.7	Hållbarhet	7
6	Premedicinering och infusion av ATG	8
6.1	Allmänt	8
6.2	Premedicinering	8
6.3	Kontroller	8
6.4	Infusion ATG	8
6.4.1	Första dagen ATG behandling (thymoglobulin, Grafalon och ATGAM (blandad i 500 ml)	8
6.4.2	Andra dagen och eventuellt påföljande dag ATG behandling	9
6.4.3	Första dagen ATGAM dos > 2000 mg blandad i 1000 ml	9
6.5	Infusion Aplastisk Anemi	9
6.5.1	Första dagen ATGAM	9

7	Allergisk chock	9
7.1	Mild reaktion	9
7.1.1	Vid mild allergisk reaktion	9
7.1.2	Ordineras av läkare	10
7.2	Allvarlig allergisk reaktion	10
7.2.1	Vid allvarlig allergisk reaktion	10
7.2.2	Ordineras av läkare	10
7.3	Sena biverkningar	10
8	Alternativ till ATG-behandling	10
9	Referenser	11

1 Inledning

ATG är en sammanfattande beteckning för Anti-T-lymfocytglobulin, som innehåller antikroppar mot mänskliga T-lymfocyter. Ursprunget är kanin (Thymoglobulin[®] och Grafalon[®]), eller häst (Atgam[®]). ATG-behandling ges främst som immunhämmande behandling av aplastisk anemi, samt inför allo- HSCT för att minska risken för rejektion och GvHD. Atgam är förstahandsmedel vid aplastisk anemi, men kan användas även inför allo-HSCT till patienter med kaninallergi. Vid känd eller misstänkt allergi mot kanin och/eller häst bör allergolog konsulteras (mätning av specifika IgE-ak) innan beslut om preparatval tas.

Grafalon[®] är i dagsläget det enda ATG-preparat som i FASS har indikation för användning vid stamcellstransplantation men det finns även lång erfarenhet av Thymoglobulin[®] till denna patientgrupp. Det saknas jämförande studier mellan preparaten avseende effekt, biverkningar och dosering.

2 Dokumentation

Dokumentation sker med ordination i Meliors läkemedelsmodul. Anteckning om behandlingsförlopp och eventuella biverkningar görs i Melior.

3 ATG-behandling med Thymoglobulin[®] (Thymo)

Thymoglobulin[®] är ett registrerat läkemedel som finns med i FASS.

3.1 Ordination av Thymo

- Fråga patienten om kaninallergi. Dokumentera i Melior. Vid känd kaninallergi ska Thymo ej ges om inte allergologkonsult gett klartecken.
- Aktuell dos framgår av behandlingsprotokoll för konditionering inför allo-HSCT (sk rutnät), eller av annat behandlingsprotokoll, t ex vid aplastisk anemi, även i konditioneringsbehandling inför auto-HSCT i vissa Multipel Skleros (MS).
- Ordinationen skrivs in i Melior läkemedelsmodul med dosering angiven i mL. Avrunda till närmaste 5 mL.

3.2 Dosering

Beroende på indikation. Se respektive konditioneringschema. Ges vanligen 2 mg /kg minst 2 dagar i följd. Varje ampull innehåller 25 mg anti-T-lymfocytglobulin.

3.3 Beredning av Thymoglobulin

- Endast materiel för den aktuella beredningen får finnas i säkerhetsbänken.
- Två sjuksköterskor eller farmaceuter ska kontrollera att rätt antal ampuller för ordinerad dos, inklusive sterilt vatten för lösning, samt rätt mängd spädningvätska används.
- Kontrollen "dubbelsigneras" i fältet Utdelningskommentar i Melior läkemedelsmodul.
- Innehållet (pulver) i varje ampull löses med 5 mL sterilt vatten till styrkan 5 mg/ml. Dvs varje ampull innehåller efter beredning 25 mg Thymo.
- För att minimera skumbildning luta ampullen och tillsätt vattnet försiktigt genom att låta det droppa på ampullens vägg och rinna ned till pulvret. OBS: Skaka inte utan rotera injektionsflaskan till pulvret är löst.
- Kontrollera att vätskan är klar och färglös, kan vara svagt opalskimrande.
- Späd ordinerad dos Thymoglobulin med 500 ml NaCl infusionsvätska. Fyll inte infusionsaggregatet förrän allt thymoglobulin är tillsatt i NaCl-påsen. Blanda genom att vända påsen max två gånger.
- Använd 0,2µm inline-filter vid infusionen
- Förbered akutbricka inne på patientrummet, se kapitel 7 "Allergisk chock"
-

3.4 Exempel på spädning

Dos	Volym ATG	Slutvolym
150 mg	30 ml	530 ml
250 mg	50 ml	550 ml

3.5 Blandbarhet

Skall ges ensamt i egen skänkel. Undvik samtidig infusion med blod, blodderivat eller parenteral nutrition.

4 ATG-behandling med Grafalon®

Grafalon® är ett registrerat läkemedel som finns med i FASS.

4.1 Ordination av Grafalon®

- Fråga patienten om kaninallergi. Dokumentera i Melior.
- Vid känd kaninallergi ska Grafalon® ej ges om inte allergologkonsult gett klartecken.
- Aktuell dos framgår av behandlingsprotokoll för konditionering inför allo-HSCT (sk rutnät i patientens pärm), eller av annat behandlingsprotokoll, t ex vid aplastisk anemi (se patientens pärm).
- Ordinationen skrivs in i Melior läkemedelsmodul med dosering angiven i mL. Avrunda till närmaste 5 mL.

4.2 Dosering

10-15 mg/kg (v.g. se respektive konditioneringschema) ges tre dagar i följd under konditioneringsbehandlingen. Totaldosen fördelas över dagarna så att dagsdosen motsvarar helt antal ampuller. Varje ampull innehåller 100 mg anti-T-lymfocytglobulin (koncentrat till infusionsvätska 20 mg/ml, 5 ml).

Dos	Volym ATG	Slut volym
1000 mg	50 ml	550 ml
1100 mg	55 ml	555 ml
1200 mg	60 ml	560 ml
1500 mg	75 ml	575 ml

4.3 Beredning av Grafalon®

- Endast materiel för den aktuella beredningen får finnas i säkerhetsbänken.
- Två sjuksköterskor eller farmaceuter ska kontrollera att rätt antal ampuller för ordinerad dos samt rätt mängd spädningsvätska används.
- Kontrollen "dubbelsigneras" i fältet Utdelningskommentar i Melior läkemedelsmodul.
- Ampullerna är på 5 mL, styrkan är 20 mg/mL, dvs varje ampull innehåller 100 mg Grafalon®
- Fyll inte infusionsaggregatet förrän allt thymoglobulin är tillsatt i NaCl-påsen.
- Kontrollera att vätskan är klar och färglös, kan vara svagt opalskimrande.
- Späd ordinerad dos Grafalon med 500 mL NaCl 9mg/mL.
- Blanda lösningen genom att långsamt vända påsen (undvik skumbildning)
- Pga. risk för partikelbildning ska lösningen administreras genom ett filter på 0,2 µm
- Förbered akutbricka inne på patientrummet, se kapitel 7 "Allergisk chock".

4.4 Blandbarhet

Skall ges ensamt i egen skänkel. **Grafalon är inkompatibelt med Glukos 50 mg/ml.**
Även inkompatibelt med blod, blodderiverade produkter, lipidinnehållande läkemedel (t.ex. TPN, Propofol) och heparin.

4.5 Hållbarhet

Skall användas omedelbart.

5 ATG-behandling med Atgam

ATGAM[®] är ett registrerat läkemedel som finns med i FASS.

5.1 Hantering

Förvaras i kylskåp. Låt ampullen bli rumsvarm innan blandning. Blandas aseptiskt. Hanteras enligt

Se Rutin för "Hantering av cytostatika och cytotoxiska läkemedel" (se sidan 8 i detta dokument)

5.2 Ordination av Atgam

- Glöm inte att fråga patient om känd hästallergi föreligger. Dokumentera i Melior. Vid känd hästallergi ska Atgam ej ges om inte allergologkonsult gett klartecken.
- Aktuell dos framgår av behandlingsprotokoll för konditionering inför allo-HSCT (sk rutnät se patientpärm), eller av annat behandlingsprotokoll, t ex vid aplastisk anemi (se patientpärm).
- Vid aplastisk anemi är infusionstiden mellan 12-18 timmar. Infusionstiden ska ordinerars av läkare i samband med administrering.
- Ordinationen skrivs in i Melior läkemedelsmodul med dosering angiven i mL. Avrunda till närmaste 5 mL.

5.3 Dosering

40 mg/kg/dag. Ges 4-5 dagar i följd. Totaldosen fördelas över dagarna så att dagsdosen motsvarar helt antal ampuller. 1 ampull innehåller 250 mg antitymocyoglobulin.

5.4 Spädningsinstruktion

- Rekommenderad koncentration av utspätt Atgam är 1 mg/ml i 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning.
- Koncentrationen ska inte överstiga 4 mg/ml Atgam.
- OBS: Vid tillsats av koncentratet till infusionsvätskan ska infusionspåsen hållas upp och ner för att minimera kontakt med luften och infusionspåsen får inte skakas utan roteras för att blanda. Blanda genom att vända påsen max två gånger.

5.5 Beredning av Atgam

- Endast materiel för den aktuella beredningen får finnas i säkerhetsbänken.
- Två sjuksköterskor eller apotekare ska kontrollera att rätt antal ampuller för ordinerad dos samt rätt mängd spädningsvätska används.
- Kontrollen "dubbelsigneras" i fältet Utdelningskommentar i Melior läkemedelsmodul.
- Ampullerna är på 5 mL, styrkan är 50 mg/mL, dvs varje ampull innehåller 250 mg Atgam.
- Kontrollera att vätskan i ampullen är klar och färglös, kan vara svagt opalskimrande. Skaka inte!
- Atgam ska inte komma i kontakt med luft.
- Högsta tillåtna koncentration är 4 mg/mL. ..
- Blanda Atgam NaCl 9mg/mL. 1 ampull 50 mg/mL à 5 mL = 250 mg. Man kan avrunda dosen per dag till hela ampuller, bara den totala dosen över 4 dygn blir så nära den beräknade dosen som möjligt. För att få en koncentration på 4 mg/mL ska hela ampullen spädas med 57,5 mL NaCl 9 mg/mL till en totalvolym på 62,5 mL.
- Utspädd Atgam får förvaras i kylskåp, infusionen måste vara avslutad inom 24 timmar från beredningen. Låt lösningen få rumstemperatur innan den infunderas, skaka inte.
- Använd 0,2-filter vid infusion.
- Förbered akutbricka inne på patientrummet, se nedan under kapitel 7 "Allergisk chock".

Dos	Volym NaCl
>2000 mg	500
2001-4000 mg	1000

5.6 Blandbarhet

Ska ges ensamt i egen skänkel. Undvik samtidig infusion med blod, blodderivat eller parenteral nutrition.

5.7 Hållbarhet

Ska användas omedelbart. Efter iordningställande: 24 tim i rumstemperatur.

6 Premedicinering och infusion av ATG

6.1 Allmänt

- Premedicinering och handläggning av biverkningar sker enligt identiska rutiner oberoende av preparat
- Infusionstid med Atgam vid aplastisk anemi ska ordineras av läkare.
- ATG skall infunderas i egen skänkel.

6.2 Premedicinering

- T Desloratadin 5 mg po en timme före ATG.
- Inj metylprednisolon (Solu Medrol) **125 mg iv 30 min före ATG**
- T paracetamol 1 gram 1 timme före ATG.

6.3 Kontroller

Sjuksköterska/Undersköterska stannar hos patienten första 15 min. BT, puls, pox tas inför varje ökning av infusionshastighet, därefter var 30:e min och vid symtom.

Fortsätt kontrollerna till 30 min efter att infusionen är avslutad.
Höjningar enligt instruktioner under infusion.

6.4 Infusion ATG

All behandling med ATG är förenad med risker, framför allt allergiska reaktioner, och skall därför inledas på en vardag.

Ansvarig läkare eller hematologbakjour skall kontaktas när infusionen påbörjas och kunna nås under hela infusionstiden.

Vid behov utlöses MIG-larm (2 88 88) eller vid behov av omedelbar bedömning vanligt larm (3 90 90), enligt gängse rutiner.

6.4.1 Första dagen ATG behandling (thymoglobulin, Grafalon och ATGAM (blandad i 500 ml)

- Starta med infusionshastighet 5 ml/tim i 5 min
- Stäng av infusionen i 5 minuter.
- Starta igen med 5 ml/tim i 10 min
- Öka till 12,5 ml/tim i 10 min
- Öka till 25 ml/tim i 10 min
- Öka till 50 ml/tim i 10 min
- Öka till 100 ml/tim (efter 10 min ev. ytterligare ökning till 150 ml/tim efter diskussion med läkare)

6.4.2 Andra dagen och eventuellt påföljande dag ATG behandling

Påföljande dagar påbörjas upptrappning av infusionshastigheten på ungefär halva den maximala infusionshastigheten från första infusionsdagen.

- Påbörjas infusion med 75ml/h
- Efter 15 min dosökning till 150ml/h. Infusionstiden bli då drygt 4 timmar.

6.4.3 Första dagen ATGAM dos > 2000 mg blandad i 1000 ml

- Planeras infusionstid 6 timmar (gäller ej Atgam vid AA)
- Starta med infusionshastighet 10 mL/h i 5 min.
- Stäng av infusionen i 5 min
- Starta igen med 10 mL/h i 10 min
- Öka till 25 mL/h i 10 min
- Öka till 50 mL/h i 10 min
- Öka till 100 mL/h i 10 min'
- Öka till 200 mL/h

6.5 Infusion Aplastisk Anemi

Vid behandling av aplastisk anemi ska infusionstiden ordinerars av läkare, se kapitel 5.2.

6.5.1 Första dagen ATGAM

- Starta med infusionshastighet 10 mL/h i 5 min.
- Stäng av infusionen i 5 min
- Starta igen med 10 mL/h i 10 min
- Öka till 25 mL/h i 10 min
- Öka till 50 mL/h i 10 min
- Ställ sedan in hastigheten så den stämmer överens med ordinerad infusionstid.

OBS! Glöm inte att dra bort de 40minuter som redan har infunderats.

- Andra till fjärde dagen ställs den totala infusionstiden in direkt utan höjningar.

7 Allergisk chock

Akutbricka ska finnas på rummet (hydrokortison, klemastin, adrenalin, teofyllin, salbutamol) samt syrgasmask.

7.1 Mild reaktion

Symptom som klåda och mild urtikaria kan behandlas med temporärt avstängd infusion minst 30 minuter.

Starta långsam infusion först när reaktionen klingat av helt och läkare har gett klartecken. Övervaka patienten noga.

7.1.1 Vid mild allergisk reaktion

Vid hög feber och/eller frossa, ibland andfåddhet eller spridd värk

- Stäng av ATG-infusionen i 30-60 min

7.1.2 Ordineras av läkare

- Ge klemastin, kortison, Morfin (2,5-5 mg iv) eller Petidin 12,5-25 mg iv (spädning 1 mL Petidin i 9 mL NaCl)
- Starta om ATG. Sänk infusionstakten med två steg

7.2 Allvarlig allergisk reaktion

(anafylaxi) kännetecknas av sjunkande blodtryck, takykardi, oro, nässelutslag (ofta tidig klåda i händer och fötter), andnöd, svullnad i ansiktet. Ibland cirkulationssvikt.

7.2.1 Vid allvarlig allergisk reaktion

- Stäng omedelbart av infusionen.
- Stanna hos patienten.
- Påkalla hjälp från i första hand den ansvarige läkaren
- Vid behov av omedelbar bedömning: larma (tel 3 90 90)
- Vid behov av snar bedömning: larma MIG-teamet (tel 288 88)
- Behandla med Epipen (Adernalin) intramuskulärt

7.2.2 Ordineras av läkare

- Behandla som anafylaktisk chock med adrenalin 0,1 mg/mL, 1-5 mL iv. Injektionstiden bör vara minst ett par minuter, och kan upprepas ca var 5-e minut.
- Ge syrgas, hydrokortison 200 mg iv, inj klemastin 1 mg/mL, 2 ml iv, vätska vid behov.
- Om bronkospasm dominerar ge förutom adrenalin även inhalation med t ex salbutamol inhalationsvätska 1 mg/mL, 2,5 mL (endosbehållare).

7.3 Sena biverkningar

- Efter ATG-behandling kan serumsjuka uppträda efter 1–2 veckor med feber, led- och muskelvärk, hudutslag, sjukdomskänsla, ansiktssvullnad. Ibland trombocytopeni och hemolys. Differentialdiagnos är främst GvHD, läkemedelsreaktion. Kortisonbehandling är oftast indicerad.
- Risken för opportunistinfektioner (svamp, herpes, pneumocystiis) är betydande

8 Alternativ till ATG-behandling

Patienter som bedöms ha stor risk för allvarliga allergiska reaktioner (t ex uttalad atopisk tendens med flera djurallergier) eller som tidigare reagerat med allvarlig allergisk reaktion på ATG både från kanin och häst bör diskuteras med allergolog.

I de fall där det bedöms som kontraindicerat med både kanin- och häst-ATG kan alemtuzumab (MabCampath®) 15-30 mg givet subkutant i engångsdos övervägas.

Inför allo-HSCT ges denna dos på dag -3. Kontroller i samband med detta, var god se Rutin Alemtuzumab (MabCampath).

9 Referenser

- Bacigalupo et al. Antithymocyte globulin for graft-versus-host disease prophylaxis in transplants from unrelated donors: 2 randomized studies from Gruppo Italiano Trapianti Midollo Osseo (GITMO).
- Blood.2001;98:2942-2947
- Finke et al. Standard graft-versus-host disease prophylaxis with or without anti-T-cell globulin in haematopoietic cell transplantation from matched unrelated donors: a randomised, open-label, multicentre phase 3 trial. Lancet Oncol 2009; 10: 855–64
- Kröger et al. Antilymphocyte Globulin for Prevention of Chronic Graft-versus-Host Disease. NEJM 2016; 374:43-53
- www.Fass.se
- Micromedex
- eped