

Årets fortbildningsdagar i Hematologi

Årets sammanträde bjöd på flera nyheter och uppdateringar inom det hematologiska området. Inbjuden världsledande expert var professor Morie Gertz från Mayo Clinic, USA som föreläste om AL amyloidos. **Maria Creignou**, läkare, Hematologiskt Centrum, Karolinska sjukhuset i Huddinge deltog och berättar nedan.

Efter fjolårets sammanträde i Linköping bjöd svensk Förening för Hematologi i år in till fortbildningsdagar i Borås. Cirka 200 medlemmar deltog på denna uppskattade årliga mötesplats för hematologer, onkologer och hematopatologer.

AL AMYLOIDOS

Förmötet inleddes med professor Morie Gertz från Mayo Clinic, USA för en uppdatering om AL amyloidos. På grund av en ospecifik symptomatologi vid denna sjukdom fördröjs inte sällan utredningen och diagnosen är dessutom inte alltid lätt att säkerställa. Kombinationen av myelom eller MGUS samt atypiska fynd som exempelvis polyneuropati, hjärtsvikt, nefrotiskt syndrom, hepatomegali eller leverpåverkan bör föranleda misstanke om amyloidos.

Immunofixation har länge varit en viktig diagnostisk undersökning men numera anses mass-spektrofotometri vara ett bättre verktyg för att skilja mellan AL- och TTR (transthyretin) amyloidos. Vad gäller utvärderingen av den hematologiska behandlingseffekten är FLC-analys förstahandsval.

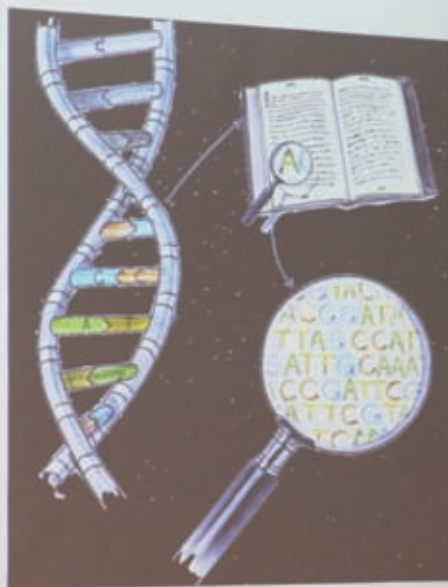
Amyloidinlagring kan ske i flertal organ men hjärtengagemang är det som påverkar prognosen mest. Ett prognosstratifieringssystem baserat på NT-ProBNP- och TnT-nivåer har utvecklats. Professor Morie Gertz poängterade att dessa markörer, utöver i prognostiskt syfte, även är värdefulla i utvärderingen av behandlingseffekten.

En ny lovande icke invasiv radiologisk metod med DPD Tm99-scan har visat sig ha förmågan att påvisa TTR inlagring och kan





The hunt has begun!



därför blir ett viktigt instrument i att skilja mellan AL- och senil eller andra TTR relaterad hjärtamyloidos.

DEN SVENSKA HANDLÄGGNINGEN AV AL AMYLOIDOS

Dr Ulf Henrik Melkvist, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, kompletterade Morie Gertz föreläsning med en presentation av den svenska handläggningen av AL amyloidos. Alla vävnadsbiopsier med amyloidosfrågeställning rekommenderar man ska skickas till Dr Westermarks laboratorium i Uppsala, som i nuläget äger expertisen inom området. Vid övriga diagnostiska svårigheter kan kontakt tas med det europeiska referenscentret National Amyloidosis Center in London (NAC).

Svenska rekommendationer hos yngre patienter är att tidigt överväga högdosbehandling och autolog stamcellstransplantation (SCT). Antingen direkt via en

mobiliseringskur om plasmacellsandelen är låg, alternativt efter 2-3 induktionsbehandlingar.

Patienter med hjärtsvikt och NYHA grad 3-4 är inte kvalificerade för högdosbehandling om inte hjärttransplantation är aktuell. Hos hjärttransplanterade patienter ska högdosbehandling och autolog SCT planeras 3 månader efter operationen.

För äldre patientgrupper är kombination Bortezomib/Dexametason förstahandsval, försiktighet bör tas hos patienter med hjärtpåverkan. Andra behandlingsalternativ är Imid och MP (Melfalan/steroider).

Årets program erbjöd tre olika ämnen inom « Meet the expert » kategorin. Dr Peter Johansson, Uddevallas sjukhus, berättade om svenska PNH-gruppen samtidigt som Dr Gunnar Juliusson, Skånes Universitetssjukhus, föreläste om nyheter inom hårcellsleukemi. Den tred-

je presentationen handlade om levernära trombosor och genomfördes av Dr Per Sangfeldt, gastroenterolog och docent på Akademiska Sjukhuset.

"NEXT GENERATION SEQUENCING"

Torsdag förmiddag ägnades delvis åt Dr Richard Rosenquist Brandells föreläsning om "Next Generation Sequencing". Det har skett stora framgångar i området de senaste åren. Förbättring av tekniken tillåter numera en djupare sekvensering. En betydande reduktion av priset förväntas göra metoden tillgänglig för den kliniska vardagen i en nära framtid. Flera genpaneler är under pågående utveckling med syfte att frambringa exempelvis en myeloid panel som screenar de viktigaste mutationerna inom denna subgrupp av hematologiska sjukdomar. Alla laboratorier med tillgång till metoden har möjligheten att formge egna paneler. Dr Rosenquist Brandell under-



”Årets avhandling handlade om patienter och besläktade donatorers upplevelser i samband med allogen stamcellstransplantation. Den berörde även känslorna hos både patienter och donatorer inför alloSCT.”

strök dock vikten av en europeisk standardisering. Tekniken anses vara ett lovande verktyg med direkta kliniska applikationer i den diagnostiska vardagen. Den enorma kvantiteten data som genereras av metoden väcker samtidigt frågan om hur mängd, säkerhet och sekretess ska hanteras.

Dr Rosenkvist Brandell avslutade sin föreläsning med en presentation av Science för Life (www.scilifelab.se) som är

ett multidisciplinärt och nationellt center för biomolekylär forskning. Science för Life har till uppgift att förenkla samarbetet mellan grundforskning, sjukvård, näringsliv och myndigheter. Uppsala universitet, Karolinska Institutet, Stockholms universitet och Kungliga Tekniska högskolan samverkar redan i olika projekt, Göteborg och Lund kommer att ansluta vid årsskiftet.

UPPDATERING OM MYELOM

Förmiddagen avslutades med en uppdatering om myelom av Dr Hareth Nahi, Karolinska Universitetssjukhuset i Huddinge och Dr Markus Hansson, Lunds Universitetssjukhuset.

Dr Nahi började föreläsningen med fokus på behandling hos unga patienter.

Induktionsbehandling med Carfilzomib och Revlimid anses lovande och kommer sannolikt introduceras i en nära framtid. I väntan på det rekommenderar Hareth Nahi fortfarande en Bortezomib baserad regim: Bortezomib/Cyklofosfamid/Dexametason (VCD), Bortezomib/Talidomid/ Dexametason (VTD) eller Bortezomib/Revlimid/Dexametason (VRD). Mätning av plasma- och urin-M-komponent samt fria lätta kedjor (FLC) bör utföras efter varje cykel och månadsvis efter avslutad behandling. FLC är ett viktigt verktyg som visar tidiga förändringar i sjukdomens förlopp och stiger



ibland flera månader innan förändringar i P- och U-elfores observeras.

Konsoliderings- och underhållsbehandling kan övervägas om patienter inte uppnår komplett remission under induktions-/högdosbehandling. Konsolidering kan utföras med novelagents / Thalidomid, Bortezomib, Lenalidomid), med eller utan steroider. Thalidomid har visat högre PFS i studier men biverkningar gör att behandlingen ofta avbryts.

Återfall efter första autoSCT kan hanteras på olika sätt. Dr Nahi förordar att gå vidare med en andra högdosbehandling. Ett alternativ är behandling med Imid eller PI om patienten inte kvalificeras för en ny autologSCT. Pågående studier om Daratumumab (antiCD38) visar lovande resultat hos recidiverande patienter.

AlloSCT finner sin plats i behandlingen av yngre patienter men ska göras vid 1:a eller 2:a remissionen för bästa effekt.

Markus Hansson fortsatte föreläsningen med en genomgång av behandling hos äldre.

Tidigare studier har visat att VMP (Bortezomib, Melfalan, Prednisolon) ger bättre Overall Survival (OS) än MP. Liknande slutsats om OS drogs också från jämförelserna VMP vs MPT (MP + Thalidomid) och VMP vs VTP. Ett observationer är dock att patienterna i VMP vs MPT gruppen ofta var yngre än 75 år. Bortezomib subkutant en gång i veckan rekommenderas i första hand i denna patientgrupp.

En nyligen publicerad studie för primär behandling visar att kontinuerlig behandling med Revlimid och Dexametason (Rd) hade bättre PFS och OS än MPT. Jämförelser mellan VMP och Rd hos äldre finns ej i dagsläget.

Två nya proteasom-inhibitorer (PI), Ixasomib och Carfilzomib (K) förväntas ge större behandlingsmöjligheter hos patienter som inte är aktuella för högdosbehandling. Fem studier pågår just nu i landet med Ixasomib i mono- eller kombinationsterapi.

Två nya jämförande studier har visat lovande resultat för Carfilzomib i monoterapi eller i kombination med Revli-

mid. En märkbar ökning av hjärtsvikt har dock påvisats, varför behandling med Carfilzomib inte rekommenderas hos patienter med hjärtsvikt eller samtidigt riskfaktorer som exempelvis tidigare strålning mot bröstkorgen eller tidigare antracyclinbehandling.

ÅRETS AVHANDLING

Priset för årets avhandling tilldelades Annika M Kisch, Lunds Universitetssjukhus, för hennes arbete om patienter och besläktade donatorers upplevelser i samband med allogen stamcellstransplantation.

I sin första delstudie visade Annika M. Kisch bland annat att försämrad livskvalitet hos transplanterade patienter hade samband med kvinnligt kön, besläktad transplantation, förekomst av infektioner och recidiv av sjukdomen.

Flera parametrar påverkade beslutet huruvida någon skulle bli donator eller inte. Dessa faktorer var bland annat respekt av integritet, omfattande information, stöd och bra bemötande från personalen liksom stöd från övriga anhöriga.



Avhandlingen berörde även känslorna hos både patienter och donatorer inför alloSCT.

Torsdagen erbjöd avslutningsvis på en presentation av hematologi hos zoo-djur av Dr Therese Hård, veterinär på Borås Djurpark.

KALL HEMOLYS

Fredagen började med en föreläsning om kall hemolys av Dr Rolf Billström, Skaraborgs Sjukhus.

Primär kall autoimmun hemolytisk anemi är också kallad cold agglutinin disease (CAD) eller kronisk kall AIHA. Sekundära CAD har sin genes i en polyklonal produktion av IgM och har ofta samband med infektioner (Mykoplasma), maligniteter eller kollagenoser. Primär CAD orsakas i sin tur av en produktion av monoklonal Ig, oftast kappa, som har maximal aktivitet vid < 37 °C. Extravaskulär hemolys brukar dominera. Intravaskulär hemolys kan dock förekomma och leder ofta till en okontrollerbar hemolys med hemoglobinuri.

Hemolys i kombination med typiska symtom såsom livedo, acrocyanos, Raynaud fenomen leder misstanken till CAD. Coombs test utfaller oftast positivt för C3d. Sänkan (SR) varierar beroende på rumstemperatur och kan utnyttjas i diagnostiken.

Värmeråd är en av de viktigaste behandlingsrekommendationerna. Ur farmakologisk synvinkel anses Rituximab (R) inte ha lika bra effekt som vid varm AIHA. R + Fludarabin har visat sig vara en fungerande regim, dock med risk för neutropeni hos upp till hälften av patienterna.

Association R + cyklofosfamid är ett alternativ hos framförallt äldre patienter. Plasmaferes och Eculizumab (C5 inhibitor) reserveras för de mest allvarliga situationerna som vid okontrollerbar hemolys eller behov av akut kirurgi.

UPPDATERING AV MANTELCELLS-LYMFOM

Näst på programmet var en uppdatering om mantelcellslymfom (MCL) av Dr

Anna Laurell, Akademiska sjukhuset och Dr Birgitta Sander, Karolinska Sjukhuset.

Den patologiska diagnostiken av MCL är i de flesta fall enkel med ett typiskt morfologiskt utseende och en klassisk CD 20+, CD5+, CD23-, CD10-, CD200-, cyklinD1+ immunfenotyp. Nya immunhistokemiska markörer som SOX11 och LEF1 kan komma till nytta för att kunna skilja MCL från kronisk lymfatisk leukemi (KLL). FISH kan vara indicerat vid ett fåtal negativa cyklin D1 MCL för analys av CCND1 rearrangering.

Behandlingsval grundas på stadiindelning och MIPIscore (MCL international Prognostic Index).

Vid indolent och asymtomatisk MCL rekommenderar man expektans och regelbundna kontroller. Strålning kan vara ett alternativ vid lokaliserad sjukdom. Alla andra kvalificeras för systemisk behandling med rituximab och kemoterapi.

Förstahandsval för primär behandling hos yngre patienter är R- maxiCHOP al-



ternerande R - HiDAC-regimen och högdosbehandling med BEAM, följt av autologSCT. Ingen underhållsbehandling rekommenderas i dagsläget efter autoSCT. TRIANGELstudien som startade våren 2015 kommer att testa Ibrutinib och jämföra högdosbehandling +/- underhållsbehandling kontra enbart underhållsbehandling.

Hos äldre patienter är R-Bendamustin första linjens behandling.

Vid återfall kan AlloSCT vara aktuellt hos yngre patienter medan byte till

R-Arac eller R-Chop kan vara ett alternativ hos äldre.

Idelalisib, Ibrutinib och Venetoclax är kommande läkemedel för behandling av MCL framför allt vid recidiv.

LEVNADSREGLER VID NEUTROPENI

Prof Per Ljungman och Dr Stig Lennox fortsatte dagen med att tillsammans berätta om levnadsregler vid neutropeni. De talade bland annat om att ombyggnadsområden, kontakt med jord liksom större folksamlingar ska undvi-

kas. Vaccination rekommenderas till all sjukvårdspersonal samt anhöriga. Vikten av en noggrann handhygien bör understrykas för alla patienter och anhöriga. Gällande kost ska bland annat rå mat undvikas, däribland icke pastöriserade mjölkprodukter. Vattenkvaliteten är viktig och temperaturen i vattensystemet bör regelbundet kontrolleras. Utöver de fasta reglerna poängterade föreläsarna vikten av att individanpassa rekommendationerna utifrån patientens immunosuppressionsgrad och exponering för infektkällor.

Sammanträdet avslutades med en genomgång av parvovirus B19 av Dr Anders Lundqvist, från Infektionskliniken i Borås.

Detta enkelsträngade DNA virus som många smittas av under livet kan ge många olika kliniska bilder. I vissa fall kan viruset leda till allvarliga komplikationer såsom spontan abort vid graviditet eller aplastisk kris vid hemolytisk anemi.

Ur hematologisk synvinkel kan PVB19 påverka alla cellinjer. Hos individer med nedsatt immunförsvar kan viruset ligga bakom en kronisk anemi. I dessa fall har studier visat att anemigraden är korrelerad till antalet CD4 lymfocyter, ju lägre CD4 antal desto lägre Hb.

Hos transplanterade patienter (solidorgan eller benmärg) är anemi den vanligaste manifestationen av PVB19 infektion. I den patientgruppen är falsknegativa serologier inte ovanliga och utredningen bör därför kompletteras med PCR i blod eller andra vävnader (benmärg med flera).

PVB19 kan hos vissa immunkompetenta patienter leda till ett kroniskt tillstånd som liknar autoimmuna sjukdomar med symtom som trötthet, hudutslag, ledsnärtor och varierande cytopenier. Dessa patienter anses ha en selektiv immunbrist avseende just PVB19. I denna grupp var HLA-A9 vanligare än hos friska och högre nivåer av gamma-interferon i serum noterades.

Nästa års utbildningsdagar kommer att äga rum i Uppsala 5-7 oktober.

MARIA CREIGNOU, LÄKARE, HEMATOLOGISKT CENTRUM, KAROLINSKA SJUKHuset I HUDDINGE.
MARIA.CREIGNOU@KAROLINSKA.SE

