



**Fortbildningsdagarna  
bjöd på ny kunskap och  
välkomnade även hematologi-  
sjuksköterskor**

De nationella fortbildningsdagarna i hematologi arrangerades i år i ett vackert Västerås i höstskrud. Mötet ägde rum på Aros Congress Center och lokalt ansvarig var Maria Eckerrot, överläkare och hematolog vid Västmanlands sjukhus i Västerås. Dagarna lockade cirka 300 deltagare och nytt för i år var att även hematologisjuksköterskor, som nu ingår i nätverket Sjuksköterskor i cancervård, var välkomna att delta. Omkring hälften av föreläsningarna var gemensamma för läkare och sjuksköterskor. Här sammanfattas det lyckade arrangemanget av Josefin Hidman, ST-läkare vid Västmanlands sjukhus.

**A**rets fortbildningsdagar bjöd på ett intressant och varierande program. Mötet inleddes traditionsenligt med en högtidsföreläsning av en internationell föreläsare. I år fick vi höra Veronique Leblond, från sjukhuset Pitié Salpêtrière i Paris, uppdatera oss om Morbus Waldenström. Leblond, som uttryckte glädje över att få föreläsa i Waldenströms födelseland, bjöd oss på en bra bakgrund om sjukdomen som endast utgör två procent av de maligna blodsjukdomarna. Den monoklonala IgM-ökningen ger ett flertal för Waldenström typiska symtom. Hyperviskositets-symtom ses hos 16 procent av patienterna. Hos 20–40 procent av patienter med Mb Waldenström ses en perifer, vanligen sensorisk, neuropati då IgM-antikroppar reagerar mot myelinantigener. Diagnos ställs genom ENG-undersökning. Behandling vid långsam progress av neuropati är rituximab. Vid snabb progress rekommenderas rituximab i kombination med kemoterapi. Kryoglobulinemi, då IgM precipiterar vid temperaturer under 37 grader, ger symtom som acrocyanos, sår, ledvärk och njurpåverkan. Behandling vid Mb Waldenström inleds först vid symtomgivande sjukdom, samt vid förekomst av cytopenier (Hb <100, TPK <100). De flesta patienter blir föremål för immunokemoterapi. Plasmaferes är effektivt vid hyperviskositetssymtom. Vid relaps kan behandling med Ibrutinib övervägas.

Maria Eckerrot, överläkare och hematolog vid Västmanlands sjukhus, var lokalt ansvarig för Fortbildningsdagarna och höll ihop trådarna i Västerås.





Ole Weis Bjerrum, Odense Universitetssjukhus, bjöd deltagarna på ny kunskap om eosinofili.



Linda Fogelstrand, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, föreläste om AML och vitsen med att undersöka genetiska förändringar. Hon uppmantrades deltagarna att tänka på AML som flera olika sjukdomar där de genetiska förändringarna är avgörande för diagnostik, behandling, riskstratifiering och uppföljning.

En genetisk predisposition verkar finnas, då man har funnit familjära kluster med förekomst av Waldenström. Några genetiska avvikelser som förekommer vid sjukdomen berördes. Kromosomavvikelse del6q och trisomi 4 är vanligt förekommande, men påverkar ej prognosen. TP53-deletion och trisomi 12 förknippas däremot med minskad progressionsfri överlevnad. Mutation i genen MYD88 (myeloid differentiation factor 88) ses hos över 90 procent av patienter med Waldenström. Denna patientgrupp har i studier visat sig svara bra på behandling med Ibrutinib.

Torsdagsmorgonen inleddes med tre olika så kallade "meet the expert"-föreläsningar. Honar Cherif, Akademiska sjukhuset, föreläste om sickelcellanemi, Stig Lenhoff, Skånes universitetssjukhus Lund, informerade om aplastisk anemi och Maria Bruzelius, Karolinska Universitetssjukhuset, fördjupade våra kunskaper om förvärvad hemofili.

#### **LMH - FORTSATT FÖRSTAHANDSVAL VID CYTOSTATIKAINDU CERAD TROMBOCYTOPENI**

Torsdag förmiddag fortsatte med råd om antikoagulationsbehandling vid hematologiska maligniteter från Anders Sjä-

lander, Sundsvalls sjukhus. Cancer är en betydande riskfaktor för venös tromboembolism (VTE) och en femtedel av all venös tromboembolism har ett samband med cancer. Cancerpatienter har även en dubblerad risk för allvarlig blödning vid antikoagulationsbehandling.

Vid cytostatikainducerad trombocytopeni och behov av antikoagulantabehandling, bör Waran och NOAK undvikas. Istället väljs LMH (låg molekylärt heparin) som dosreduceras enligt FASS. Vid akut VTE rekommenderar Själander LMH i 50 procent av full dos vid TPK 20–50. LMH bör ej ges vid TPK under 20. Vid cancerassocierad trombos rekommenderas LMH framför Waran på grund av minskad risk för återfall av VTE. Fas III-studier som utvärderar NOAK jämfört med LMH pågår.

Vid nyinsättning av antikoagulantia till följd av förmaksflimmer hos patienter med cancer rekommenderas Waran, enligt guidelines från ESC, på grund av lång erfarenhet av detta preparat. Pågående NOAK-behandling kan fortsätta om patienten endast erhåller behandling som är måttligt benmärgshämmande. Behandling med LMH har ingen indikation för strokeprofylax vid förmaksflimmer, men god

## ••• hematologi

erfarenhet finns för LMH-användning under cytostatika-behandling.

### AML – FLERA OLIKA SJUKDOMAR

Därefter föreläste Åsa Derolf, Karolinska Universitetssjukhuset och Linda Fogelstrand, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, om AML och vitsen med att undersöka genetiska förändringar. Vi uppmuntrades att tänka på AML som flera olika sjukdomar där de genetiska förändringarna är avgörande för diagnostik, behandling, riskstratifiering och uppföljning. Cytogenetik, som påvisar förluster eller fusioner av kromosomer, samt molekyलगenetik, som med PCR eller NGS (next generation sequencing) påvisar mutationer på DNA-nivå, är avgörande för klassificering av AML och gruppen AML NOS där inga specifika genetiska förändringar hittats blir allt mindre. Riktad behandling utifrån genetisk avvikelse används redan idag vid APL då t(15;17) påvisas. På intågande är flertalet FLT3-hämmare, en typ av proteinkinashämmare, så som midostaurin, som vid monoterapi har setts ge övergående hematologiskt svar men få CR. Kombinationsbehandling har bättre effekt. FLT3-mutation finns hos upp till 40 procent av AML-patienter. Studier pågår också med hämmare av IDH1 och IDH2. Muterad IDH1 och -2 leder till att differentiering av hemtopoetiska stamceller blockeras och är vanligt förekommande vid AML. Riskstratifiering i låg-, intermediär- och högrisk AML utifrån genetik är väl etablerat och denna justeras successivt. Analys av MRD (minimal residual disease), vilket är ett viktigt prediktivt värde vid AML, görs vanligen genom flödescytometri. Molekylära MRD-analyser (RT-qPCR och qPCR) är dock känsligare och kommer troligen i framtiden att vara avgörande för behandlingsbeslut.

### EOSINOFILI SES VID ETT

#### FLERTAL SJUKDOMSTILLSTÄND

Torsdagen fortsatte sedan med att Ole Weis Bjerrum, Odense Universitetssjukhus, informerade om eosinofili. Eosinofilen vars primära funktion är att skydda mot parasitsjukdomar spelar en roll vid flertalet sjukdomar och påverkar flera organsystem, till exempel lungor, hjärta, hud, hjärna samt mag- och tarmkanalen. Vi särskiljer primär/klonal- samt sekundär eosinofili. Primär eosinofili som associeras med myeloiska sjukdomar ses vid bland annat AML, KML, MDS, polycytemia vera och kronisk eosinofil leukemi. Hypereosinofili med rearrangerad PDGFR-gen (platelet derived growth factor receptor) är en särskilt viktig grupp som svarar mycket bra på behandling med tyrosinkinashämmare. Sekundär eosinofili förekommer vid bland annat allergi, infektioner och autoimmuna sjukdomar men kan också orsakas av maligna sjukdomar som Hodgkins lymfom, T-cellslymfom och icke-hematologiska cancersjukdomar. Det är av största vikt att ställa korrekt diagnos, genom anamnes, status och riktade undersökningar. Vid misstänkt primär eosinofili görs benmärgsundersökning med flödescytometri, samt genetiska analyser för att påvisa klonalitet. Om ingen klonalitet påvisas och ingen misstanke om sekundär eosinofili föreligger, talar man om ett idiopatiskt hypereosinofilt syndrom vilket är en uteslutningsdiagnos. Behand-



”Det finns många utmaningar inom myelombehandling”, erinrade Cecilie Hveding Blimark, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, under sin föreläsning om nya läkemedel. Det handlar bland annat om nya kombinationer av redan dyra läkemedel och att fler av de nya läkemedlen vid myelom inte ingår i läkemedelsförmånen.

lingen riktas mot orsaken till eosinofilin (kemoterapi, interferon, antibiotika mm). Akuta symtom som klåda, utslag eller hjärt- och lungpåverkan behandlas med prednisolon.

### NYA LÄKEMEDEL VID MYELOM

Torsdagen avslutades med att Cecilie Hveding Blimark, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, föreläste om nya läkemedel vid myelom. Flertalet utmaningar finns inom myelombehandling, till exempel nya kombinationer av redan dyra läkemedel, det finns få head-to-head studier om vilka kombinationer som är bäst, samt att flera nya läkemedel ligger utom läkemedelsförmånen. Proteasomhämmaren Carfilzomib (Kyprolis), ges i kombination med dexametason och eventuellt lenalidomid (Revlimid), hos patienter som tidigare fått minst en behandling. Till skillnad från vid behandling med Bortezomib (Velcade) ses inga neuropatibiverkningar. Isaxomib (Ninlaro) är den första orala proteasomhämmaren på marknaden. Flertalet monoklonala antikroppar verksamma vid myelom är på intågande. CD38-antikroppen Daratumumab (Darzalex) kan ges i monoterapi eller i kombination med Len/Dex eller Vel/Dex hos

patienter med recidiverande myelom. Elotuzumab (Empliciti) är en antikropp mot SLAMF7 (signaling lymphocytic activation molecule F7), ett glykoprotein som uttrycks på myelomcellens yta. Läkemedlet har ingen signifikant egen-effekt och måste kombineras med andra läkemedel, till exempel Bortezomid eller Lenalidomid. Carfilzomib i kombination med dexametason är det enda nya läkemedlet som i nuläget rekommenderas av NT-rådet.

I framtidens myelombehandling kommer underhållsbehandling att vara av vikt. Underhåll med Lenalidomid bör ges till alla standardriskpatienter medan högriskpatienter bör underhållsbehandlas med Bortezomib eller Ixazomib, eventuellt med tillägg av monoklonal antikropp. Vid relapsbehandling kommer troligen trippelbehandling rekommenderas. Monoklonala antikroppar bör inte ges som singeldrog till relapserande då 70 procent ej svarar.

### **INTRESSANT UPPTÄCKT AV HORMONET ERYTROFERRON**

Fredagen började med att Gunnar Birgegård, Akademiska sjukhuset, gav oss en intressant överblick av erytrocyten och dess livsviktiga funktioner. Bakgrunden till upptäckten av erythropoetin av Erslev år 1953 berördes. Hur kroppens syrgassensor fungerar och var den finns har länge varit ett ämne för diskussion. Flera teorier har presenterats så som glomuscaroticum-hypotesen och haem-protein-hypotesen. Ingen av dessa har dock visat sig stämma. Den enligt Birgegård viktigaste fysiologiska upptäckten på decennier gjordes 2001 i och med upptäckten av HIF1-proteinet (hypoxia inducible factor) som inducerar transkription av Epo. HIF1 bryts ned av HIF-hydroxylaser, som alltså fungerar som kroppens syrgassensorer. Denna nedbrytning hämmas vid hypoxi. Studier pågår med läkemedel som inhiberar HIF-hydroxylaserna och på så sätt ger en ökad bildning av Epo.

Proteinet hepcidin som bildas i levern vid inflammation nedreglerar järntransportören ferroportin. Järn ackumuleras då i makrofagerna och vi får en funktionell järnbrist med minskad transferrinmättnad. Ett nytt intressant hormon, erytroferron (ERFE) har nyligen upptäckts. Erytroferron nedreglerar hepcidin och gör att mer järn blir tillgängligt för benmärgen.

### **SKRÄDDARSYDD BEHANDLING VID HODGKINS LYMFOM**

Vi fortsatte därefter med en spännande posterwalk, innan Johan Linderoth, Skånes universitetssjukhus Lund, tog vid med sin föreläsning om Hodgkins lymfom. Sjukdomen delas in i klassiskt Hodgkins lymfom (CHL) och nodulärt lymfocyttdominerat Hodgkins lymfom (NLPHL), där den senare endast utgör fem procent av alla Hodgkins lymfom. I utredningen ingår kirurgisk biopsi samt FDG-PET/DT för stadiindelning, som görs enligt Ann Arbor.

Målet vid behandling av Hodgkins är att skraddarsy terapin efter stadium och att inte ge för mycket (risk för toxicitet och senkomplikationer) eller för lite (sämre behandlingssvar) behandling. Linderoth rekommenderade den nationella telekonferensen för Hodgkins lymfom som hålls varannan vecka, där man kan dra patientfall och få råd om behandling.

I nya vårdprogrammet behandlas låga stadier av Hodgkins på samma sätt som tidigare, det vill säga med ABVD samt strålbehandling. För patienter i 60–70 års ålder ges aldrig mer än två cykler Bleomycin då toxiciteten för detta preparat ökar med åldern. Bleomycin ska inte ges till patienter över 70 år. Vid avancerade stadier styr IPS samt PET-bild efter två kurer behandlingen. BEACOPP används till yngre patienter vid IPS >2 och avancerad sjukdom samt till yngre vid IPS 0–2, om dåligt svar efter två ABVD-kurer. NLPHL liknar indolenta B-cellslymfom och recidiverar ofta efter långa remissioner. De svarar bra på rituximab samt strålbehandling. Internationellt ges ofta klassisk Hodgkinsbehandling men i nya vårdprogrammet har man övergått till att behandla mer som ett indolent lymfom. CD30-antikroppen brentuximabvedotin (Adcetris) är indicerad vid återall, vid refraktär sjukdom eller som underhåll efter ASCT vid högrisksjukdom. Kombinationsbehandling med BV + Bendamustin har visat mycket höga ORR hos refraktära patienter.

### **”KVALITETSSÄKRA PATIENTSAMTALEN”**

Fredagseftermiddagen inleddes med att Emmanuel Ezra, kirurg vid Akademiska sjukhuset, höll en entusiasmerande föreläsning om det svåra samtalet. Budskapet i Ezras föreläsning var att vi som läkare inte ska underskatta betydelsen av patientmötet. Han menar att de svåra samtalen ofta blir svåra för att de inte är samtal mellan två jämbördiga parter



Det var ett vackert Västerås i högsskrud som tog emot deltagarna vid årets Fortbildningsdagar. Här en stämningsfull soluppgång från Asköviken, inte långt från kongresshallen.

utan en informationsleverans från läkare till patient och betonar vikten av att möta patienten där han/hon mentalt befinner sig vid tidpunkten för samtalet. Detta konkretiserades genom berättelser om patientmöten ur Ezras yrkesliv. Att stärka patientens känsla av meningsfullhet genom att vara inlyssnande, samt att tillåta patienten att vara delaktig i sin vård, är av stor vikt. Vi kvalitetssäkrar inte våra patient-samtal och Ezra uppmuntrade till så kallade sit-ins med kollegor för att få återkoppling på våra patientmöten. Övning ger färdighet! För de som vill läsa mer om detta ämne har Ezra skrivit en bok ”Det goda mötet”.

#### **APL – ”THE SUCCESS STORY”**

Sist ut var Anna Eriksson, Akademiska sjukhuset, med sin föreläsning om APL. Tillståndet är ovanligt och utgör endast tre procent av AML-fallen i Sverige. Den tidiga dödligheten (inom 30 dagar) är närmare 30 procent. Därefter är prognosen sedan dock mycket god med CR på hela 97 procent och man talar enligt Eriksson om APL–”the success story” sedan införandet av behandling med arseniktrioxid. Den initiala dödligheten orsakas av koagulopati med kraftig fibrinolys och blödningskomplikationer är vanliga. Koagulopatin förbättras prompt på ATRA (Vesanoid)-behandling och tidigt insättande av behandling är av stor vikt. Behandling med ATRA bör inledas vid misstanke om APL och fortgå tills detta har uteslutits. Primärbehandling med arseniktrioxid (ATO) i kombination med ATRA har i stu-

dier gett mycket goda resultat och rekommenderas till alla patienter i låg- och intermediärriskgruppen. För högriskpatienter rekommenderas behandling enligt AIDA-protokollet (ATRA, idarubicin, Ara-C). Högriskpatienter kan också inkluderas i den europeiska APOLLO-studien, som undersöker behandling med ATO vid högrisk APL. Differentieringssyndrom med symptom som feber, lunginfiltrat, perikardvätska, njursvikt, dyspné, pleuravätska och viktuppgång ses hos 6–26 procent av patienterna. Profylax mot detta ges med prednisolon om LPK >5, samt till alla högriskpatienter.

Nya läkemedel på gång inom APL-behandlingen är den syntetiska retinoiden Tambibarotene som är tio gånger mer potent än ATRA och även har effekt vid ATRA-resistens. Oral arsenikbehandling har börjat användas bland annat i Kina. Studier med kombinationen ATO samt Bortezomib pågår.

Fortbildningsdagarna 2018 kommer att anordnas i Umeå och vi hälsades välkomna till Umeå nästa år av den lokala samordnaren Cecilia Isaksson.

Vi i Västerås tackar alla inblandade för trevliga och lärorika dagar! För intresserade finns föreläsarnas presentationer upplagda på sfhem.se.

JOSEFIN HIDMAN, ST-LÄKARE,  
VÄSTMANLANDS SJUKHUS VÄSTERÅS, JOSEFIN.HID-  
MAN@REGIONVASTMANLAND.SE



FOTO: NICLAS AHLBERG