

Hematologiska maligniteter

Richard Lerner, Hematologiskt Centrum,
Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm

Inledning

Till hematologiska maligniteter (blodmaligniteter) hör akuta och kroniska leukemier, myelodysplastiska syndrom, lymfom, myelom och myeloproliferativa sjukdomar (polycytemia vera, essentiell trombocytemi och myelofibros). De olika sjukdomarna skiljer sig avsevärt åt vad gäller förlopp och allvarlighetsgrad – från urakuta och direkt livshotande till kroniska, som ibland enbart behöver följas eller kan kontrolleras med en enkel behandling.

De senaste årens utveckling inom hematologin har resulterat i förbättrade behandlingsresultat och därmed ökad överlevnad för stora patientgrupper. Verktyg har skapats för att bättre kunna indela de maligna blodsjukdomarna i olika prognosgrupper och kunna ge vägledning för mer individanpassad behandling. För att kunna göra detta på bästa sätt bör patienter med ovanstående diagnoser handläggas av, eller i samråd med, specialist inom hematologi.

Generellt är kurativt syftande behandling möjlig för de mer maligna högproliferativa tillstånden (akuta leukemier, högmaligna lymfom), medan man vid mer kroniska tillstånd i första hand inriktar sig på att förlänga överlevnaden, minska symtom och förebygga komplikationer. Patienter som inte blir botade får inte sällan långa remissioner med fullständig symtomfrihet.

Sjukdomarnas förekomst

De hematologiska maligniteterna utgör ca 7% av alla nydiagnostiserade cancerfall i Sverige (Cancerregistret 2008), vilket betyder att ca 45 nya fall upptäcks per 100 000 invånare och år. Män har en något större risk att insjukna än kvinnor. Maligna lymfom, som är den största sjukdomsgruppen, visade en stigande incidens fram till början på 1990-talet och har därefter stabiliserats. Incidensen av övriga sjukdomar inom gruppen har legat relativt stabil över åren. Incidensen stiger med ökande ålder med två undantag. Akut lymfatisk leukemi (ALL) är vanligast hos barn (45 nya fall/år i åldern 0 till 19 år – ca 60% av alla ALL-fall). Hodgkins sjukdom är den vanligaste hematologiska maligna diagnosen i åldern 15–40 år (knappt 50% av alla Hodgkinfall). För incidenssiffror se Tabell 1, s 552.

Etiologi och patogenes

De maligna blodsjukdomarnas etiologi är i likhet med andra cancersjukdomar inte fullständigt känd och riskanalyser pekar ut flera olika faktorer. Den patogenetiskt primära förändringen sker sannolikt i en progenitorcell, där en DNA-skada orsakar okontrollerad tillväxt av celler som tappat förmågan att mogna ut. Dessa celler formar den maligna klonen. Ofta kan man urskilja den maligna klonen genom cytogenetisk undersökning (abnorm kromosom- eller genuppsättning) eller genom cellernas fenotyp. Några typexempel är kronisk

Tabell 1. Incidens och prevalens av hematologiska maligniteter (Cancerregistret 2008)

Sjukdom	Incidens		Prevalens ^a
	Per 100 000 inv	Antal nya fall 2008	
Non-Hodgkin-lymfom	16	1 517	4 860
Hodgkins sjukdom	2	188	767
Lymfatisk leukemi ^b	6	548	2 312
Myelom	7	605	1 718
Myelodysplastiskt syndrom (MDS)	ca 5	ej uppgivet	ej uppgivet
Akut myeloisk leukemi ^c	5	424	966
Akut lymfatisk leukemi (ALL) ^b	ca 1	77	ej uppgivet
Polycytemia vera (PV)	1,4	130	543
Essentiell trombocytemi (ET), myelofibros ^d	1,3	120	489
Kronisk myeloisk leukemi (KML) ^c	ca 1	81	ej uppgivet
Härcellsleukemi (HCL)	0,4	42	ej uppgivet

a. Prevalens för diagnosåren 2004–2008.

b. Lymfatisk leukemi (sannolikt KLL + ALL – majoriteten dock KLL).

c. Myeloisk leukemi (sannolikt AML, KML och enstaka MDS – majoriteten dock AML).

d. Endast uppgift om myelofibros (sannolikt har de flesta ET-fallen ej rapporterats).

myeloisk leukemi (KML), som karakteriseras av förekomst av s k Philadelphia-kromosom, akut promyelocytleukemi och Burkitts lymfom.

Faktorer som visats öka risken för malign utveckling är genetiska faktorer (ökad risk för akut leukemi hos barn med trisomi 8 eller Downs syndrom), miljöfaktorer (joniserande strålning, kemikalier som pesticider, bensen och andra petroleumprodukter), tidigare cytostatikabehandling eller immunbristtillstånd. Infektionsagens har visat sig kunna ha betydelse för uppkomsten av vissa lymfom, såsom *Helicobacter pylori* för vissa former av ventrikellymfom, Epstein-Barrvirus för posttransplantationslymfom och Burkitts lymfom samt HTLV-1-virus för en typ av T-cellslymfom.

Symtom och diagnostik

Klinisk bild

Tumörcellsinfiltration i benmärgen hämmar den normala benmärgsproduktionen med åtföljande anemi, trombocytopeni och granulocytopeni. Detta yttrar sig som trötthet, blödningsbenägenhet och ökad infektionskänslighet. Ökad infektionsbenägenhet kan även vara orsakad av sekundär

immunglobulinbrist, som ofta förekommer vid kronisk lymfatisk leukemi, härcellsleukemi och myelom. Vid Hodgkins sjukdom och även andra lymfom uppträder en T-lymfocytdefekt som kan ge ett speciellt infektionspanorama. Behandling av blodmaligniteter ökar dessutom ofta infektionskänsligheten temporärt.

Vid kronisk lymfatisk leukemi (KLL) är det vanligt med samtidig förekomst av autoimmuna komplikationer som hemolytisk anemi eller trombocytopeni.

Vid polycytemia vera (PV) ökar antalet erythrocyter och blodvolymen, vilket kan ge trötthet och huvudvärk. Klåda, speciellt vid varma bad, är vanligt förekommande. Blodets reologiska egenskaper är försämrade, vilket ökar risken för både venösa och arteriella trombosor. Den trombocytos som ofta ses både vid polycytemia vera och essentiell trombocytemi ökar trombosrisken. Vid mycket höga trombocytvärden ($> 1\,500 \times 10^9/L$) ökar även, paradoxalt nog, blödningsrisken.

Stora lymfkörtelpaket i buken vid lymfom kan stänga avflödet från njurarna eller ge ileusbild. I övre torax kan sådana paket påverka den venösa cirkulationen och ge s k vena cava superior-syndrom. Likaså kan lymfcirkulationen störas med lymfstas,

pleuravätska eller ascites som följd. Mjältförstoring är relativt vanlig vid hematologiska sjukdomar och kan ge fyllnadskänsla i buken. Cirkulationsstörningar (infarkter) i den förstörade mjälten kan ge upphov till akuta smärttillstånd. Snabbt prolifererande malign sjukdom åtföljs inte sällan av aktivering av cytokiner, vilket kan yttra sig i allmänna symtom som viktnedgång, feber och nattliga svettningar. Dessa kallas hos patienter med lymfom och KLL för B-symtom.

Vid myelom producerar tumörcellerna, förutom en M-komponent, även osteoklaststimulerande faktorer, vilka orsakar ökad bennedbrytning med skelettdestruktion, patologiska frakturer och hyperkalcemi som följd. Fraktur i en ryggkota eller tumörväxt utgående från kotan kan orsaka en tvärsnittslesion av ryggmärgen. Njurskada är vanligt förekommande vid myelom och kan orsakas av inlagring av delar av M-komponenten i njurglomeruli (amyloidos, myelomnjure), utfällning av lätta kedjor i njurtubuli, hyperkalcemi eller hyperuricemi. Njurskadan kan utlösas eller försämrats av dehydrering, intravenöst röntgenkontrastmedel eller NSAID-preparat.

Idag är det vanligt att avvikelser i blodbilden upptäcks vid rutinkontroller. Man kan då finna en anemi eller ett högt Hb-värde, leukopeni, leukocytos, trombocytopeni, trombocytos, hög SR eller M-komponent utan att patienten egentligen uppvisar några symtom. Dessa patienter kan behöva remitteras för en hematologisk bedömning, om inte sedvanlig utredning klargör diagnosen.

Diagnostiska undersökningar

Benmärgsanalys är en grundläggande undersökning vid de flesta hematologiska sjukdomar. I de fall där sjukdomen inte engagerar benmärgen primärt (som vid många maligna lymfom) krävs analys av prov från engagerade organ. I vissa fall räcker det med en analys av perifert blod för diagnosen, men även då kan benmärgsundersökning tillföra ytterligare viktig information.

Den morfologiska undersökningen kompletteras ofta med s k flödescytometri (FACS), genom vilken tumörcellers fenotyp kan fastställas varmed akuta leukemier eller maligna lymfom kan klassificeras bätt-

re. En känd tumörcellsfenotyp gör det också möjligt att finna en kvarvarande liten mängd tumörceller, s k MRD (minimal residual disease). Flödescytometri kan utföras både på benmärg, perifert blod, lymfkörtelmaterial, cerebrospinal-, pleura- eller ascitesvätska.

Vid lymfomdiagnostik är det viktigt att fastställa tumörutbredningen vid diagnos, vilket görs med röntgenologiska metoder, oftast datortomografi. Vid myelom görs slät-röntgen eller datortomografi av skelettet. De osteolytiska myelomförändringarna syns ofta inte på vanlig skelettscintigrafi men nya isotopmetoder är under införande. MRT används för bättre kartläggning av vissa förändringar, framför allt vid neurologiska symtom. För utvärdering av behandlingseffekten vid lymfom, framför allt Hodgkins sjukdom, kan PET (positrone emission tomography)-undersökning användas.

Lumbalpunktion görs ofta vid akut leukemi (framför allt ALL) och aggressiva lymfom för att fastställa eller utesluta CNS-engagemang.

De cytogenetiska metoderna har under senare år fått en allt större betydelse inom hematologin. Förekomst av en viss kromosomal eller molekylär avvikelse kan bestämma diagnosen eller ge en viktig prognostisk information samt användas för att monitorera behandlingseffekten. De vanligaste cytogenetiska metoderna är (i ökande känslighetsgrad) kromosomanalys med karyotypning, FISH (fluorescence in situ hybridization) och PCR (polymerase chain reaction).

Behandling

Cytostatika utövar en toxisk effekt på snabbt prolifererande celler genom att störa celldelningsprocessen. Med undantag för kroniska tillstånd med låg malignitetsgrad ges cytostatika i form av kurer. I kurer kombineras medel med olika verkningsmekanismer för att uppnå en maximal effekt vid acceptabel toxicitet.

De senaste årens viktiga tillskott till behandlingen är läkemedel med andra verkningsmekanismer än traditionella cytostatika. Antikroppar riktade mot tumörcellsantigen kan ha en direkt toxisk effekt på dessa celler (rituximab, ofatumumab och

alemtuzumab) eller fungera som målsökande robot med en påkopplad toxisk substans (gemtuzumab – endast på licens) eller radioaktiv isotop (ibrutumomabtiuxetan). Imatinib, dasatinib och nilotinib hämmar det tyrosinkinaset som driver den maligna cellproliferationen vid kronisk myeloisk leukemi. Bortezomib inhiberar sk proteasomer som är cellens rengöringssystem. Läkemedlet används för behandling av multipelt myelom, men studeras även vid andra tillstånd som till exempel vissa lymfom.

Talidomid, som har visat sig vara mycket värdefullt vid behandling av myelom, har en sammansatt verkningsmekanism som innebär hämning av angiogenes (kärlnybildning), tumörcellsadherens, modulering av cytokinnivåer m m. Talidomid har flera besvärande biverkningar som trötthet och neuropati. Lenalidomid är en strukturell analog till talidomid och har betydligt mindre biverkningar. Det används vid behandling av myelom och studeras vid myelodysplastiska syndrom och lymfom.

Cytostatikabehandling vid icke hematologiska cancer har som regel benmärgstoxicitet som dosbegränsande faktor och man dosreducerar behandlingarna redan vid mycket måttlig leukopeni eller trombocytopeni. Vid maligna blodsjukdomar måste man ofta acceptera en mycket höggradig benmärgspåverkan för att uppnå avsedd behandlingseffekt. Understödjande behandling med blodkomponenter samt effektiv diagnostik och behandling av infektioner är av största vikt och utvecklingen inom dessa områden har i hög grad bidragit till de förbättrade behandlingsergebnaten under de senaste åren. Anemin kan påverkas genom användandet av olika erytropoietinpreparat (erytropoietin, darbepoetin, metoxi-polyetylenglykol-epoetin beta, epoetin theta) och neutropeni genom granulocytillväxtfaktor G-CSF (filgrastim, lenograstim, pegfilgrastim). G-CSF möjliggör också en mer intensiv cytostatikabehandling vid framför allt aggressiva lymfom.

Autolog stamcellstransplantation innebär att man hos patienter med bra behandlingsrespons samlar stamceller (oftast från perifert blod) för att kunna ge tillbaka dem efter behandling med mycket höga cytostatikadoser (konditionering). Tack vare denna

behandling har man avsevärt kunnat förbättra prognosen för patienter med myelom och aggressiva lymfom. Användandet av nya läkemedel som bortezomid, talidomid och lenalidomid kan förändra indikationerna för autolog stamcellstransplantation vid myelom.

Allogen stamcellstransplantation innebär att patienten får stamceller från en donator (syskon eller obesläktad). Med denna behandling kan en inte obetydlig andel av patienter med framför allt akut leukemi bli botade. Åldersgränsen, som motiveras av behandlingens toxicitet, har man med nya skonsammare behandlingsstrategier (mini-transplantation, RIC – reduced intensity conditioning transplantation) gradvis kunnat flytta uppåt och ligger idag på ca 60 år. Vid mini-transplantation utnyttjas transplantatets immunologiska effekt mot mottagarens eventuella kvarvarande sjukdomsceller.

Intensiv cytostatikabehandling utarmar patientens stamcellsreserv, varför en lätt leukopeni, trombocytopeni och lägre Hb-värden än före behandling ibland kan ses i flera år efter avslutad terapi. Vid allvarliga bakteriella infektioner reagerar vissa av dessa patienter inte med leukocytos (och trombocytos). Tvärtom kan ibland leukopenin och trombocytopenin fördjupas till följd av perifer konsumtion.

Ju aggressivare terapi desto större är risken för efterföljande sterilitet. Nedfrysning av spermier före behandlingsstart erbjuds därför rutinmässigt. Hos yngre kvinnor kan ovariebiopsi eller äggdonation övervägas, men dessa åtgärder är ofta svåra att genomföra pga behov av snabb behandlingsstart. Bibehållen förmåga till normal barnalstring kan dock förekomma även efter de mest intensiva behandlingarna.

Akut leukemi

Akut myeloisk leukemi (AML)

Vid akut leukemi syftar den initiala behandlingen (remissionsinduktion) till en snabb reduktion av antalet leukemiceller, vilket skapar förutsättningar för en normal benmärgsfunktion. Vid induktionsbehandling av AML är antracyclin (oftast daunorubicin eller idarubicin) och antimetaboliten

Terapirekommendationer – Akut leukemi	
Induktionsbehandling	
AML	Daunorubicin (idarubicin) + cytarabin (vid akut promyelocytleukemi tillägg av tretinoin)
ALL	Olika protokoll till barn och vuxna, beroende på sjukdomens fenotyp och riskgrupp. CNS-profylax.
Konsolideringsbehandling	
AML	2–3 behandlingar med samma beståndsdelar som vid induktion, med minst en innehållande cytarabin i högdos (inte vid APL)
ALL	Olika protokoll – se även underhållsbehandling
Underhållsbehandling	
AML (ej APL)	Immunterapi med histamin/IL-2 (efter fulldos konsolidering) kan övervägas
APL	2 års behandling med merkaptopurin (dagligen), metotrexat (1 gång i veckan) och tretinoin (14 dagar var 3:e månad)
ALL	2 års kombinerad underhålls- och konsolideringsbehandling (olika protokoll). Merkaptopurin och metotrexat ingår oftast enligt ovan. Här används även s k sen intensifiering med parenterala cytotatika.

cytarabin, ibland i högdos, den bäst dokumenterade kombinationen (evidensnivå Ib¹). Tillägg av andra cytostatika har inte kunnat visa en övertygande förbättring av behandlingsresultaten.

Induktionsbehandlingen påverkar alla celler med snabb delningshastighet (benmärg, slemhinna i munhåla och tarm), vilket i sin tur kräver en understödande behandling för att förhindra och lindra de åtföljande infektions- och blödningskomplikationerna. Beroende på behandlingseffekten upprepar man samma behandling eller byter terapi och introducerar andra cytostatika i behandlingen som t ex amsakrin, etoposid och fludarabin. Dåligt svar på induktionsbehandlingen är en prognostiskt negativ faktor.

För att komma åt de leukemiceller som finns kvar efter uppnådd remission ges konsolideringsbehandling med upprepade cytostatikakurer av liknande typ som vid induktionsbehandling. Här har cytarabin givet i högdos visat sig öka sannolikheten för varaktig remission (evidensnivå Ib).

Underhållsbehandling syftar till att ytterligare minimera antalet kvarvarande leukemiceller med cytostatika i dagliga eller veckovisa doser under lång tid. Underhållsbehandlingen med cytostatika tillför

inte något hos AML-patienter som genomgått en fulldos konsolidering (evidensnivå Ib). Immunterapi med kombinationen av histamin och interleukin-2 (IL-2) givna efter konsolideringsbehandling kan minska risken för återfall.

En speciell form av AML är akut promyelocytleukemi (APL), vars patogenetiska markör är en cytogenetisk förändring omfattande A-vitaminreceptorgen. I behandlingen används en A-vitaminanalog tretinoin (ATRA – all-trans retinoic acid – licenspreparat) som inducerar differentiering i leukemicellerna. Tretinoin används i kombination med den vanliga AML-behandlingen. Tretinointillägget har ändrat prognosen vid denna sjukdom som idag är bättre än för AML generellt (evidensnivå Ib). Arseniktrioxid är ett värdefullt tillskott i recidivbehandlingen av denna leukemiform. Till skillnad från övrig AML har underhållsbehandling visat sig här vara av värde. Den ges under 2 år med cytostatika (merkaptopurin och metotrexat) samt tretinoin.

Akut lymfatisk leukemi (ALL)

Valet av behandlingsprotokoll vid ALL styrs av kliniska prognosfaktorer (ålder, riskgrupp) och leukemicellernas fenotyp. Som vid andra lymfatiska maligniteter har steroider en given plats. De vanligaste cytostatika som används är antracykliner (daunorubicin, doxorubicin, idarubicin), mitos-

1. För förklaring till evidensnivåer använda i detta kapitel hänvisas till www.cebm.net/index.aspx?o=1025 (red. anmärkning)

hämmaren vinkristin, alkyleraren cyklofosfamid och L-asparaginas. Vid ALL är risken för sjukdomsengagemang utanför blod-benmärg, som CNS eller testiklar, betydligt större än vid AML. För att förhindra leukemiacellers överlevnad i CNS använder man sig av intratekal administration av cytostatika (oftast antimetaboliten metotrexat). I vissa protokoll ges metotrexat eller cytarabin i högdos intravenöst av samma anledning.

Till skillnad från AML är underhållsbehandling viktig vid ALL. Förutom kontinuerlig peroral behandling med merkaptopurin och metotrexat intensifieras terapin med återkommande intravenösa cytostatikakurer.

Förekomst av Philadelphiakromosom eller dess molekylära motsvarighet (bcr-abl) innebär en kraftigt försämrad prognos vid ALL. Frekvensen av detta fynd ökar med stigande ålder. Vid s k Philadelphiapositiv ALL används tyrosinkinashämmare (i första hand imatinib) kontinuerligt under hela behandlingen.

Prognos

Behandlingsresultaten vid akut leukemi skiljer sig mycket mellan olika patientgrupper. Generellt är resultaten bättre ju yngre patienten är. Man räknar med att ca 80% av barn med ALL och ca 60% av AML-patienter som får sin diagnos före 40 års ålder blir långtidsöverlevare. Viktiga prognostiska faktorer är ålder, leukemiacellernas cytogenetik och behandlingsrespons. Allogen stamcellstransplantation bör övervägas hos yngre patienter med negativa prognostiska faktorer eller vid sjukdomsrecidiv.

Chansen att bli botad från akut leukemi när man insjuknar vid hög ålder (> 70 år) är obefintlig. Anledningen är flerfaktoriell. Cytogenetiska förändringar som innebär bättre prognos än den genomsnittliga är vanligare vid lägre åldrar och sådana förändringar som bär med sig försämrad prognos ökar med stigande ålder. Äldre patienter har också svårare att tolerera aggressiv behandling och induktionsbehandling är därför mycket påfrestande och riskfylld. Även hos äldre innebär emellertid en intensiv behandling och uppnådd remission en längre överlevnad och bättre livskvalitet jämfört med om patienten inte får remissionsinducerande

behandling från starten (evidensnivå Ib). Behandlingsbeslut vid akut leukemidiagnos hos äldre innebär därför ett komplicerat ställningstagande där man måste ta hänsyn till patientens allmänna kondition, eventuella andra sjukdomar och leukemins specifika karaktäristika.

För patienter som inte bedöms vara lämpliga för induktionsbehandling finns möjlighet att försöka minska progressionstakten av sjukdomen med palliativ cytostatikabehandling som ges med obetydlig risk för behandlingskomplikationer – lågdosbehandling med cytostatika som ges peroralt som tioguanin, melfalan, hydroxikarbamid (hydroxyurea) eller subkutant som cytarabin. En viktig del av behandlingen är en adekvat transfusionsbehandling med blodkomponenter.

Kronisk myeloisk leukemi (KML)

Naturalförloppet av KML består av en kronisk fas med leukocytos, trombocytos och anemi och en akut fas (blasttransformation). Den akuta fasen liknar akut leukemi, men är mycket behandlingsrefraktär och därmed behäftad med en mycket dålig prognos. I den kroniska fasen kunde man med den tidigare tillgängliga behandlingen (hydroxikarbamid, busulfan) lätt få patientens blodvärden att normaliseras, men utan att påverka den oftast oundvikliga övergången i blasttransformationen. KML karakteriseras av förekomst av den s k Philadelphiakromosomen eller dess molekylära motsvarighet. Tidigare använd behandling med interferon-alfa kunde ibland få andelen Philadelphia-positiva celler att minska och i enstaka fall få dessa celler att försvinna helt. Hos dessa patienter har man kunnat visa att övergången i blasttransformation fördröjdes.

Med tyrosinkinashämmaren imatinib blir ca 80% av patienterna Philadelphia-kromosom-negativa och därmed förändras sjukdomens naturalförlopp med en betydande förlängning av överlevnaden (evidensnivå Ib). Imatinibbehandlingen har därför blivit standard trots en mycket hög behandlingskostnad och en del biverkningar. Hos en del patienter utvecklas resistens mot imatinib. I dessa fall kan en s k muta-

tionsanalys avslöja om den maligna klonen är känslig för behandling med de nyare tyrosinkinashämmarna som dasatinib eller nilotinib. Dessa läkemedel kan också användas vid intolerans mot imatinib.

Hydroxikarbamid eller busulfan kan ha en plats i behandlingen av äldre personer utan prognosfaktorer som tyder på en relativt kort tid till blaststransformation.

Allogen stamcellstransplantation, som tidigare var standardbehandling för yngre patienter, används nu endast för de med otillfredsställande svar på tyrosinkinashämmare eller för patienter i blaststransformation.

Myelodysplastiska syndrom (MDS)

MDS är en grupp sjukdomar vars gemensamma nämnare är en störd utmognad av en eller flera poeser i benmärgen, vilket kan leda till anemi, leukopeni, trombocytopeni eller kombinationer av dessa. Diagnosen baseras på benmärgsundersökning. MDS är ett preleukemiskt tillstånd, men risken att utveckla akut leukemi är olika stor för olika MDS-subtyper. Med hjälp av kliniska data, andelen omogna celler i benmärgen samt eventuella cytogenetiska förändringar kan man relativt väl uttala sig om prognosen.

Anemiska patienter med låg risk för akut leukemiutveckling kan bli transfusionsfria med hjälp av erytropoietin (evidensnivå Ib), eventuellt med tillägg av G-CSF (som här kan verka synergistiskt med erytropoietinet) (evidensnivå Ib).

För patienter med hög risk för leukemiutveckling övervägs cytostatikabehandling. Det kan bli aktuellt med induktionsbehandling ad modum AML eller behandling med azacitidin. Allogen transplantation är för enstaka yngre patienter enda möjligheten till bot.

För många patienter med MDS är blodtransfusioner fortfarande det enda behandlingsalternativet. Det är viktigt med väl genomtänkta transfusionsprogram och behandling av den oundvikliga järninlagringen.

Myeloproliferativa sjukdomar

Till denna grupp hör polycytemia vera (PV), essentiell trombocytemi (ET) och myelofi-

bros. Myelofibros kan vara primär eller ett sent stadium av de andra två tillstånden. Vid dessa sjukdomar föreligger risk för utveckling av akut leukemi och denna risk kan vara ökad vid behandling med vissa läkemedel.

Vid utredning av patienter med högt Hb är analys av endogent erytropoietin (EPO) av stort värde. EPO-nivån är låg vid PV men normal eller hög vid andra orsaker till högt Hb. Mutation av s k JAK-2-genen förekommer hos drygt 95% av patienterna med PV och hos 50% av patienterna med ET och myelofibros.

Vid PV ses ofta, förutom det höga Hb-värdet, även trombocytos och viss leukocytos. Polycytemin behandlas i första hand med blodtappningar för att förbättra blodets reologi och därmed minska risken för tromboemboliska komplikationer. Man eftersträvar ett EVF-värde < 0,45 (evidensnivå IIa). Blodtappningarna framkallar järnbrist, vilken inverkar begränsande på erytropoesen. Järnbristen bör därför inte behandlas. Vid mycket uttalade sideropena symtom (se kapitlet Anemier, s 239) kan en försiktig behandling med peroralt järn (60 mg 1–2 gånger/vecka) prövas under noggrann övervakning. Vid alla grader av trombocytos hos patienter > 60 år (evidensnivå IIa) och/eller med tidigare trombos rekommenderas benmärgshämmande behandling (evidensnivå III). Andra skäl för sådan medicinering är trombocyter > 1 500 x 10⁹/L (evidensnivå IIa), mycket stort tappningsbehov, smärtor från förstora mjälte eller när järnbrist ger oacceptabla besvär.

Essentiell trombocytemi karakteriseras av framför allt trombocytos, men 30–50% av patienterna kan även ha viss leukocytos. Även vid ET kan benmärgshämmande behandling vara aktuell (se Terapirekommendationerna s 558).

Alkylerande preparat (klorambucil, busulfan) har vid myeloproliferativa sjukdomar ökat risken för transformation till akut leukemi på lång sikt. Detsamma gäller behandling med radioaktivt fosfor (³²P). Intermitterande behandling med busulfan eller enstaka dos av ³²P kan framkalla en remission på upp till 2 år, varför det ändå kan vara ett behandlingsalternativ för äldre patienter (> 70 år) (evidensnivå Ib).

Terapirekommendationer – Myeloproliferativa sjukdomar	
Polycytemia vera	<ul style="list-style-type: none"> • ASA 75 mg/dag • Blodtappningar – målsättning: EVF < 0,45 • Benmärgshämmande behandling vid alla grader av trombocytos hos patienter med tidigare trombos eller ålder > 60 år, asymtomatiska patienter med TPK > 1 500 x 10⁹/L, oacceptabel tappningsfrekvens, uttalad splenomegali: <ul style="list-style-type: none"> – patienter < 60 år – förstahandsval: interferon-alfa, andrahandsval: hydroxikarbamid, tredjehandsval: anagrelid – patienter 60–75 år – förstahandsval: hydroxikarbamid, andrahandsval: interferon-alfa, tredjehandsval: anagrelid – patienter > 70 år – förstahandsval: hydroxikarbamid, andrahandsval: överväg kombinationsbehandling (hydroxikarbamid + anagrelid eller hydroxikarbamid + interferon-alfa), tredjehandsval: intermittent busulfan, fjärdehandsval: ³²P
Essentiell trombocytemi	<ul style="list-style-type: none"> • ASA 75 mg/dag • Patienter < 60 år som inte haft tidigare trombos och har TPK < 1 500 x 10⁹/L ska inte behandlas med benmärgshämmande medel. Indikationer för sådan behandling är alla grader av trombocytos hos patienter > 60 år och/eller med tidigare trombos, samt vid TPK > 1 500 x 10⁹/L hos asymtomatiska patienter. En sådan behandling övervägs hos patienter < 60 år vid förekomst av kardiovaskulära riskfaktorer, mikrovaskulära rubbningar eller leukocytos. Val av preparat är samma som vid PV.
Myelofibros	<ul style="list-style-type: none"> • Blodbristen vid myelofibros kan behandlas med erytropoietin, danazol (licenspreparat), eller talidomid kombinerat med steroider. Symtomgivande splenomegali kan försiktigt behandlas med hydroxikarbamid eller interferon. Splenektomi kan bli aktuell. Yngre patienter med myelofibros bör bedömas avseende allogen stamcellstransplantation.

Förstahandsmedlet för patienter > 60 år med PV och ET är hydroxikarbamid (hydroxyurea) (evidensnivå Ib). Doseringen styrs med utgångspunkt från regelbunden provtagning. Behandlingen tolereras som regel väl. Hydroxikarbamidbehandling ger eventuellt en liten riskökning för leukemisk transformation, varför behandling med andra medel (interferon-alfa, anagrelid) rekommenderas till patienter < 60 år. Interferonbehandling (evidensnivå III), som väljs i första hand, ökar inte risken för akut leukemi, men är tyvärr ofta svår att genomföra pga biverkningar. Anagrelid sänker endast trombocytnivån genom selektiv hämning av megakaryocytens utmognad och används därför mer vid ET än vid PV (evidensnivå IV). Även här kan biverkningar försvåra genomförandet av behandlingen. Inte heller anagrelid ökar leukemirisken men tycks ha en sämre effekt än hydroxikarbamid när det gäller att motverka fibrosutveckling i benmärgen. Både interferon och anagrelid är mycket dyrare än hydroxikarbamid.

Alla patienter med PV och ET bör erhålla behandling med 75 mg acetylsalicylsyra (ASA)/dag (även vid normala TPK-värden) om kontraindikationer saknas (evidensnivå Ib för PV, evidensnivå IIa för ET). Vid TPK

> 1 500 x 10⁹/L bör man vänta med insättandet av ASA till dess att benmärgshämmande behandling haft effekt på trombocytantalet.

Patienter med primär myelofibros eller myelofibros sekundär till PV eller ET kan behöva cytoreduktiv behandling och då används samma medel som vid PV och ET. Vid anemi kan androgenterapi med danazol (licenspreparat) provas. Hos ca 50% av patienterna kan behandling med erytropoietin höja hemoglobinnivån.

Myelom

Benign M-komponent (BMG eller MGUS – monoklonal gammopati av oklar signifikans) har åldersrelaterad prevalens (1% vid > 40 år, 3% vid > 70 år). Vid utredning finner man oftast ingen sänkning av normala immunglobuliner (Ig) i plasma, ingen eller obetydlig utsöndring av lätta Ig-kedjor i urinen, normal skelettröntgen och benmärke utan plasmacellsökning. Risken att utveckla myelom vid MGUS uppskattas till ca 10% vid 10 års observation. Även myelom upptäcks ibland accidentellt utan att sjukdomen gett några symtom. I de fall där man inte kan se tecken på benmärgs-, skelett- eller njurpåverkan kan man avvakta med be-

Terapirekommendationer – Behandlingskrävande myelom	
Patienter < 70 år där autolog stamcellstransplantation planeras	<ul style="list-style-type: none"> • VCD (bortezomib + cyklofosfamid + steroider) alternativt CTD (cyklofosfamid + talidomid + steroider) alternativt PAD (bortezomib + doxorubicin + steroider), 2–3 kurer • Bortezomib – dexametason/betametason vid njursvikt, 2–3 kurer • Autolog stamcellstransplantation efter konditionering med högdos melfalan
Patienter > 70 år där autolog stamcellstransplantation inte planeras	<ul style="list-style-type: none"> • MP/MPT (melfalan + prednison +/- talidomid) • MPV (melfalan + prednison + bortezomib)
Recidiv efter autolog stamcellstransplantation	<ul style="list-style-type: none"> • MP alternativt MPT alternativt MPV • Som nedan
Sviktbehandling	<ul style="list-style-type: none"> • Bortezomib + dexametason/betametason • Talidomid med eller utan dexametason/betametason • Lenalidomid med eller utan dexametason/betametason

handling, som då startas först vid sjukdomsprogress.

Under flera decennier har man inte kunnat finna någon myelombehandling som på sikt visat sig vara bättre än kombinationen av peroralt melfalan och steroider som ges under 4 dagar var 6:e vecka. Försök med mer intensiva behandlingar ledde till större andel ”behandlingsresponser”, men medelöverlevnadstiden förblev oförändrad. Introduktionen av autolog stamcellstransplantation förlänger avsevärt överlevnadstiden (5 årsöverlevnad på ca 50% mot tidigare 30%) (evidensnivå Ib) och några procent av patienterna blev långtidsöverlevare (bota-de?). Denna behandling används upp till ca 70 års ålder om patientens allmänna kondition tillåter. Förutsättningen för stamcellstransplantation är bra respons på initial behandling. Denna består oftast av en kombination av steroider med ett traditionellt cytostatikum och bortezomib, lenalidomid eller talidomid. Behandlingsrespons uppnås hos de flesta patienter efter 2–3 sådana kurer. Stamceller (oftast från perifert blod) skördas efter cyklofosfamidbehandling (s k mobiliseringskur) som åtföljs av G-CSF-behandling. De skördade stamcellerna infunderas tillbaka efter en konditionering med högdos melfalan.

Äldre patienter har traditionellt behandlats med perorala kurer med melfalan-prednison, som givits var 6:e vecka. Tillägg av dagliga talidomidkapslar ökar både responsfrekvens, responsduration och överlevnad (evidensnivå Ib) varför denna kom-

bination blivit standardbehandling för denna patientgrupp. Behandlingen ges tills man inte längre erhåller ytterligare tumörregress (platåfas), och behandlingen kan återinsättas vid försämring. Talidomid har flera allvarliga biverkningar. Läkemedlet ges helst till natten för att minimera påverkan på det dagliga livet av den trötthet som de flesta patienter upplever. Progressiv neuropati är den vanligaste orsaken till att talidomidbehandling måste avbrytas. På grund av en ökad risk för venös tromboembolism är tromboprofylax (låg molekyllärt heparin) att rekommendera.

Vid utebliven respons på den initiala behandlingen provas bortezomib, oftast i kombination med steroider i hög dos, vilket ökar responsfrekvensen. Behandlingen är effektiv hos en stor andel av i övrigt resistent patienter, men den är mycket kostsam. Som alternativ till bortezomib kan behandling med lenalidomid eller talidomid (om läkemedlet inte använts i den initiala behandlingen) övervägas. Kombination med steroider ger högre andel behandlingsresponser men även en ökad biverkningsrisk.

Lokal strålbehandling av skelettförändringar kan användas i smärtlindrande syfte eller vid frakturrisk (eventuellt efter operativ fixering). Försämring av befintliga eller tillkomst av nya skelettförändringar kan fördröjas med bisfosfonater (klodronat, pamidronat, ibandronat, zoledronat) (evidensnivå Ib). Klodronat och ibandronat ges dagligen peroralt medan pamidronat, ibandronat och zoledronat ges som intravenösa infusio-

ner. Zoledronat är betydligt dyrare än de andra substanserna. Effekten är sannolikt likvärdig.

Hos cancerpatienter som behandlats med bisfosfonater har fall av osteonekros i käken beskrivits. Denna komplikation förefaller vara vanligast vid myelom och risken kan vara större vid behandling med zoledronat än vid pamidronatbehandling. Då osteonekrosen oftast uppträder efter invasiva tandingrepp rekommenderas stor återhållsamhet med tandextraktioner och dylikt hos patienter som erhållit bisfosfonatbehandling.

Maligna lymfom och kronisk lymfatisk leukemi

Maligna lymfom indelas i Hodgkins lymfom och non-Hodgkin-lymfom. Non-Hodgkin-lymfom indelas i sin tur i två grupper beroende på malignitetsgrad – högmaligna (aggressiva) och lågmaligna (kronisk lymfatisk leukemi ingår i den här gruppen). Non-Hodgkin-lymfom kan vara av B- eller T-cellsursprung. B-cellslymfom är betydligt vanligare än T-cellslymfom. T-cellslymfom är ofta mycket aggressiva. Mycosis fungoides (kutan T-cellslymfom) är dock ett kroniskt lågmalignt tillstånd.

Behandlingsstrategin vid Hodgkins sjukdom och vid högmaligna non-Hodgkin-lymfom är en intensiv behandling med kurativt syfte. Vid begränsad sjukdom kan cytostatikabehandling med tillägg av strålbehandling komma i fråga. Det är betydligt vanligare med begränsad sjukdom vid diagnos hos patienter med Hodgkins lymfom än med non-Hodgkin-lymfom.

Cytostatikabehandlingen är sammansatt av flera preparat (beteckningar – se Terapirekommendationerna, s 561) och ges regelbundet varannan till var 3:e vecka. Vanligen ges 6–8 behandlingar primärt. Steroider är ett vanligt tillägg.

De cytostatikakombinationer som oftast används vid Hodgkins sjukdom är ABVD och varianter på BEACOPP. Med denna behandling räknar man med att upp till 90% av patienter i de yngre åldersgrupperna blir botade.

Vid aggressiva non-Hodgkin-lymfom ges den klassiska kombinationen CHOP (evi-

densnivå Ib). Femårsöverlevnaden för patienter (< 60 års ålder) med aggressiva non-Hodgkin-lymfom ligger idag på ca 60%.

För CD20-positiva B-cellslymfom har tillägg av rituximab (anti-CD20 antikropp) till CHOP gett längre överlevnad i många studier och rekommenderas (evidensnivå Ia). Även intensifiering av behandlingen från var tredje till varannan vecka har gett förbättrade resultat (evidensnivå Ib). För att en så dosintensiv behandling ska kunna genomföras ges G-CSF för att förkorta neutropenitiden. Filgrastim eller lenograstim ges som subkutana injektioner dagligen under 5–8 dagar, oftast från 4:e eller 5:e dagen i behandlingscykeln. Pegfilgrastim ges som ”singel” subkutan injektion 24 timmar efter cytostatika. Pegfilgrastim ges, till skillnad från de övriga preparaten, i en fast dos och kostnaden blir därför betydligt högre för de flesta patienter (utom för dem med hög kroppsvikt). För äldre eller allmänt sjuka patienter dosreduceras kurerne, eventuellt ges behandling med 3 veckors mellanrum.

Vid behandlingsresistens eller recidiv används andra cytostatikakombinationer som IME, DHAP eller ICE. Efter respons på recidivbehandlingen planeras dessa patienter för autolog stamcellstransplantation om deras ålder och allmänkondition så tillåter.

Indolenta non-Hodgkin-lymfom är oftast generaliserade vid diagnosen. Då de flesta av dessa patienter inte är möjliga att kureras ges behandling först vid symtomgivande sjukdom. Behandlingen varierar mellan olika lymfomtyper. Follikulära lymfom kan primärt svara på singelbehandling med rituximab. Vid ventrikellymfom är det viktigt att utesluta *Helicobacter pylori*infektion eftersom eradikeringsbehandling kan få det indolenta ventrikellymfomet (av MALT-typ) att gå tillbaka. Även vissa lågmaligna lymfom kan ge en mycket allvarlig sjukdomsbild med utbredd sjukdom och påverkan på andra organfunktioner. Den behandling som är aktuell vid indolenta non-Hodgkin-lymfom varierar beroende på patientens ålder, allmäntillstånd, takten med vilken sjukdomen progredierar och sjukdomens utbredning. En mild behandling, som klorambucil (alkylerare) i lågdos, kan ges varannan vecka och ge symptomfrihet men sällan remission.

Terapirekommendationer – Maligna lymfom och kronisk lymfatisk leukemi	
Hodgkins sjukdom	
	<ul style="list-style-type: none"> • ABVD (doxorubicin, bleomycin, vinblastin, dakarbazin) • BEACOPP-varianter (bleomycin, etoposid, doxorubicin, cyklofosfamid, vinkristin, prokarbazin, prednison) • CHOP – se nedan (äldre)
Non-Hodgkin-lymfom	
Aggressiva	<ul style="list-style-type: none"> • CHOP (cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin, prednison) var 14:e dag med G-CSF-stöd. Rituximabtillägg till CD20-positiva B-cellslymfom.
– Vid recidiv	<ul style="list-style-type: none"> • IME (ifosfamid, metotrexat, etoposid) • DHAP (cisplatin, cytarabin, dexametason/betametason) • ICE (ifosfamid, karboplatin, etoposid) • Överväg autolog stamcellstransplantation
Indolenta	<ul style="list-style-type: none"> • Exspektans • Rituximab • FC (fludarabin, cyklofosfamid) eventuellt med tillägg av rituximab • Klorambucil (äldre patienter)
– Vid transformation	<ul style="list-style-type: none"> • Som vid aggressiva lymfom
Kronisk lymfatisk leukemi	
	<ul style="list-style-type: none"> • Exspektans • FC (fludarabin och cyklofosfamid) • FCR (som ovan + rituximab) • Alemtuzumab • Klorambucil

Vid allvarligare sjukdomsbild ges kombinationen av purinanalogen fludarabin och cyklofosfamid (FC) (peroralt eller intravenöst), eventuellt i kombination med rituximab. Denna behandling ger relativt ofta remission. Vid snabbt progredierande sjukdom behöver man ibland tillgripa samma typ av behandling som vid aggressiva lymfom.

Mantelcellslymfom kan ofta ha ett aggressivt förlopp med korta responser på standardterapi. Speciella behandlingsprogram med rituximab, intensifierad kemoterapi samt högdosbehandling (autolog stamcellstransplantation) har gett förbättrad respons och överlevnad.

En ovanlig form av indolent non-Hodgkin-lymfom är hårcellsleukemi. Sjukdomen karakteriseras av pancytopeni med benmärgsfibros och ofta splenomegali. Tumör-celler i blodutstryk är försedda med utskott (hårighet). En veckolång behandlingskur med kladrinin (purinalog) resulterar i regel i remission som kan bestå i flera år. Vid recidiv är oftast förnyad behandling lika effektiv.

Vissa patienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) kan förbli symtomfria under många år, även decennier. Hos andra progredierar sjukdomen snabbt med uttalad leukocytos, anemi, trombocytopeni, lymfkörtelförstoring eller B-symtom. För prognostiska överväganden och terapival är cytogenetisk analys med FISH av stort värde. Vid symtomgivande sjukdom ges i första hand FC- eller FCR (fludarabin-cyklofosfamid eventuellt med rituximab)-behandling. Hos mycket gamla eller sköra patienter kan klorambucil vara ett bra alternativ. Vid förekomst av 17p-deletion i KLL-celler används alemtuzumabbehandling i första hand. Denna behandling kan också övervägas vid dålig respons eller recidiv, framför allt hos patienter utan uttalad lymfadenopati. Alemtuzumab har en betydande T-cells-toxicitet, vilket återspeglas i en ökad risk för en rad allvarliga infektioner som cytomegalovirus-viremi, Pneumocystis jirovecipneumoni och andra systemiska svampinfektioner. Andra medel som utmärker sig för sin T-lymfocytotoxicitet är purinanaloger.

Vi kan idag med hjälp av flödescytometri och cytogenetiska analyser urskilja KLL-patienter med risk för snabbt sjukdomsförlopp och dålig prognos. Dessa patienter kan primärt behandlas mer aggressivt och om deras ålder, allmäntillstånd och tillgång till lämplig givare tillåter kan allogen stamcells-transplantation övervägas.

Både indolenta non-Hodgkin-lymfom och KLL kan transformera till aggressiva lymfom. Patienter med transformerat lymfom kan erbjudas autolog stamcellstransplantation efter respons på intensiv behandling.

Allogen stamcellstransplantation bör övervägas hos yngre patienter med KLL och korta behandlingssvar på standardterapi samt hos patienter med Hodgkins sjukdom, aggressiva eller transformerade lymfom som recidiverar efter autolog stamcells-transplantation. Man använder sig oftast av en s k minitransplantation.

Referenser

För vidare läsning

Se det inledande förordet till avsnittet om onkologi och under rubriken Hematologisk onkologi, s 532.

Preparat¹

Glukokortikoider

Betametason

Betapred Swedish Orphan Biovitrum, injektionsvätska 4 mg/ml, tabletter 0,5 mg

Dexametason

Dexacort MSD, tabletter 1,5 mg

Prednison

Deltison Recip, tabletter 50 mg

Övriga kortikosteroider

Se kapitlet Kortikosteroider och hypofyshormoner, s 653.

1. Aktuell information om parallellimporterade läkemedel och generika kan fås via apotek. För information om miljömärkning, se kapitlet Läkemedel i miljön, s 1182, samt www.janusinfo.org

Cytostatika

Alkylerande substanser

Busulfan

Busilvex Pierre Fabre, koncentrat till infusionsvätska 6 mg/ml

Myleran Aspen, tabletter 2 mg

Cyklofosamid

Sendoxan Baxter, pulver till injektionsvätska, tabletter 50 mg

Dakarbazin

Dacarbazine Medac Medac, pulver till infusionsvätska 500 mg, 1 000 mg, pulver till injektions-/infusionsvätska 100 mg, 200 mg

Ifosfamid

Holoxan Baxter, pulver till injektions-/infusionsvätska

Klorambucil

Leukeran Aspen, tabletter 2 mg

Melfalan

Alkeran Aspen, pulver och vätska till injektionsvätska 50 mg, tabletter 2 mg

Antimetaboliter

Azacitidin

Vidaza Celgene, pulver till injektionsvätska, suspension 25 mg/ml

Cytarabin

Arabine Hospira, injektions-/infusionsvätska 100 mg/ml

Cytarabine Pfizer Pfizer, injektions-/infusionsvätska 20 mg/ml, 100 mg/ml

DepoCyt Mundipharma, injektionsvätska 50 mg

Fludarabin

Fludara Bayer, pulver till injektions-/infusionsvätska 50 mg, tabletter 10 mg

Fludarabin Flera fabrikat, pulver till injektions-/infusionsvätska 50 mg, koncentrat till infusionsvätska 25 mg/ml

Kladribin

Leustatin Janssen-Cilag, koncentrat till infusionsvätska 1 mg/ml

Litak Lipomed, injektionsvätska 2 mg/ml

Klofarabin

Evoltra Genzyme, koncentrat till infusionsvätska 1 mg/ml

Merkaptopurin

Puri-nethol Aspen, tabletter 50 mg

Metotrexat

Methotrexate Flera fabrikat, injektions-/infusionsvätska 25 mg/ml, koncentrat till infusionsvätska 100 mg/ml, tabletter 2,5 mg

Nelarabin

ATRIANCE GlaxoSmithKline, infusionsvätska, lösning 5 mg/ml

Tioguanin

Lanvis Aspen, tabletter 40 mg

Topoisomerashämmare/cytotoxiska antibiotika

Bleomycin

Bleomycin Baxter Baxter, pulver till injektions-/infusionsvätska 15 000 IE

Daunorubicin

Cerubidin sanofi-aventis, pulver till infusionsvätska 20 mg

Doxorubicin

Caelyx Janssen-Cilag, koncentrat till infusionsvätska 2 mg/ml

Doxorubicin Flera fabrikat, injektionsvätska 2 mg/ml

Idarubicin

Zavedos Pfizer, kapslar 5 mg, 10 mg, pulver till injektionsvätska 5 mg, 10 mg

Mitoshämmare

Etoposid

Eposin Teva, koncentrat till infusionsvätska 20 mg/ml

Etopofos Bristol-Myers Squibb, pulver till infusionsvätska 100 mg

Etoposid Ebewe Meda, koncentrat till infusionsvätska 20 mg/ml

Vepesid Bristol-Myers Squibb, kapslar 50 mg

Vinblastin

Velbe STADApHarm, pulver till injektionsvätska 10 mg

Vindesin

Eldisine STADApHarm, pulver till injektionsvätska 5 mg

Vinkristin

Oncovin STADApHarm, injektionsvätska 1 mg/ml

Vincristine Hospira Hospira, injektionsvätska 1 mg/ml

Platinaföreningar

Cisplatin

Cisplatin Flera fabrikat, koncentrat till infusionsvätska 1 mg/ml

Karboplatin

Carboplatin Flera fabrikat, koncentrat till infusionsvätska 10 mg/ml

Radiofarmaka

Ibritumomabtiuxetan

Zevalin Bayer, beredningsats för radioaktivt läkemedel 1,6 mg/ml

Proteinkinashämmare

Dasatinib

Sprycel Bristol-Myers Squibb, tabletter 20 mg, 50 mg, 70 mg, 100 mg

Imatinib

Glivec Novartis, tabletter 100 mg, 400 mg

Nilotinib

Tasigna Novartis, kapslar 200 mg

Monoklonala antikroppar

Alemtuzumab

MabCampath Genzyme, koncentrat till infusionsvätska 30 mg/ml

Gemtuzumab

Mylotarg Wyeth (licensvara)

Ofatumumab

Arzerra GlaxoSmithKline, koncentrat till infusionsvätska 100 mg

Rituximab

Mabthera Roche, koncentrat till infusionsvätska 100 mg, 500 mg

Övriga cytostatika/cytotoxiska medel

Amsakrin

Amekrin NordMedica, koncentrat och vätska till infusionsvätska 75 mg/1,5 ml

Bortezomib

Velcade Janssen-Cilag, pulver till injektionsvätska 3,5 mg

Hydroxikarbamid (hydroxiurea)

Hydrea Bristol-Myers Squibb, kapslar 500 mg

Hydroxyurea Medac Medac, kapslar 500 mg

Lenalidomid

Revlimid Celgene, kapslar 5 mg, 10 mg, 15 mg, 25 mg

Prokarbazin

Natulan (licenspreparat)

Talidomid

Thalidomide Celgene Celgene, kapslar 50 mg

Immunmodulation/celltillväxt m m

Interferoner

Interferon-alfa

IntronA (flerdospena) MSD, injektionsvätska 18, 30, 60 milj IE

Multiferon Swedish Orphan Biovitrum, injektionsvätska förfylld spruta 3 milj IE/ml

Roferon-A Roche, injektionsvätska i förfyllda sprutor 3 milj IE

Cytokiner

Filgrastim (G-CSF)

Neupogen Amgen, injektionsvätska 0,3 mg/ml

Neupogen Novum Amgen, injektionsvätska förfylld spruta 0,6 mg/ml, 0,96mg/ml

Nivestim Hospira, injektions-/infusionsvätska

12 ME/0,2 ml, 30 ME/0,5 ml, 48 ME/0,5 ml

Ratiograstim ratiopharm, injektionsvätska/koncentrat till infusionsvätska, förfylld spruta 30 milj IE, 48 milj IE

Tevagrastim Teva, injektionsvätska/koncentrat till infusionsvätska, förfylld spruta 30 milj IU, 48 milj IU

Zarzio Sandoz, injektionsvätska, förfylld spruta 30 ME/0,5 ml, 48 ME/0,5 ml

Lenograstim

Granocyte sanofi-aventis, pulver och vätska till injektions-/infusionsvätska 13 milj IE/ml, 33 milj IE/ml

Pegfilgrastim

Neulasta Amgen, injektionsvätska förfylld spruta 6 mg

Darbepoetin alfa

Aranesp Amgen, injektionsvätska i förfylld injektionspenna 20 mikrog, 40 mikrog, 60 mikrog, 80 mikrog, 100 mikrog, 150 mikrog, 300 mikrog, 500 mikrog, injektionsvätska i förfylld spruta 10 mikrog, 20 mikrog, 30 mikrog, 40 mikrog, 50 mikrog, 60 mikrog, 80 mikrog, 100 mikrog, 130 mikrog, 150 mikrog, 300 mikrog, 500 mikrog

Erythropoietin (epoetin) alfa

Binocrit Sandoz, injektionsvätska förfylld spruta
1 000 IE/0,5 ml, 2 000 IE/1 ml, 3 000 IE/0,3 ml,
4 000 IE/0,4 ml, 5 000 IE/0,5 ml, 6 000 IE/0,6 ml,
8 000 IE/0,8 ml, 10 000 IE/1 ml

Eprex Janssen-Cilag, injektionsvätska förfylld
spruta 2 000 IE/ml, 4 000 IE/ml, 10 000 IE/ml,
40 000 IE/ml

Erythropoietin (epoetin) beta

NeoRecormon Roche, injektionsvätska förfylld
spruta 2 000 IE, 3 000 IE, 4 000 IE, 5 000 IE,
6 000 IE, 10 000 IE, 20 000 IE, 30 000 IE

Erythropoietin (epoetin) theta

Eporatio ratiopharm, injektionsvätska lösning,
förfylld spruta 1 000 IE/0,5 ml, 2 000 IE/0,5 ml,
3 000 IE/0,5 ml, 4 000 IE/0,5 ml, 5 000 IE/0,5 ml,
10 000 IE/1 ml, 20 000 IE/1 ml, 30 000 IE/1 ml

Erythropoietin (epoetin) zeta

Retacrit Hospira, injektionsvätska förfylld spruta
1 000 IE/0,3 ml, 2 000 IE/0,6 ml, 3 000 IE/0,9 ml,
4 000 IE/0,4 ml, 5 000 IE/0,5 ml, 6 000 IE/0,6 ml,
8 000 IE/0,8 ml, 10 000 IE/1 ml, 20 000 IE/0,5 ml,
30 000 IE/0,75 ml, 40 000/1 ml

Metoxi-polyetylen glykol-epoetin beta

MIRCERA Roche, injektionsvätska förfylld spruta
50 mikrog/0,3 ml, 75 mikrog/0,3 ml, 100 mikrog/
0,3 ml, 120 mikrog/0,3 ml, 150 mikrog/0,3 ml,
200 mikrog/0,3 ml, 250 mikrog/0,3 ml

Övriga läkemedel

Anagrelid

Xagrid Swedish Orphan Biovitrum, kapslar
0,5 mg

Acetylsalicylsyra, lågdos

Se kapitlet Ischemisk hjärtsjukdom, s 301.

Bisfosfonater

Se kapitlet Rubbningar i kalciumomsättningen –
osteoporos och frakturprevention, s 627.

Järnpreparat

Se kapitlet Anemier, s 251.

Tretinoin (all-trans vitamin A-syra)

Vesanoid Roche (licensvara)
