

# Hematologiska maligniteter

Richard Lerner  
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 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 2007), vilket betyder att ca 40 nya fall upptäcks/100 000 invånare och år. Män har 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 (70 nya fall/år i åldern 0–15 år – ca 60% av alla ALL-fall). Hodgkins sjukdom är den vanligaste hematologiska maligna diagnosen i åldern 15–40 år (drygt 50% av alla Hodgkinfall). För incidenssiffror se Tabell 1, s 508.

## 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 genupsättning) eller genom cellernas fenotyp. Några typexempel är kronisk myeloisk leukemi (KML), som karakterise-

**Tabell 1. Incidens och prevalens av hematologiska maligniteter (Cancerregistret 2007)**

Sjukdom	Incidens /100 000 invånare	Prevalens i Sverige <sup>a</sup>
Non-Hodgkin lymfom	16	4 500
Hodgkins sjukdom	2	745
Kronisk lymfatisk leukemi (KLL)	5	1 271 <sup>b</sup>
Myelom	6	1 604
Myelodysplastiskt syndrom (MDS)	5	ej uppgivet
Akut myeloisk leukemi (AML)	4	929 <sup>c</sup>
Akut lymfatisk leukemi (ALL)	1	se nedan <sup>b</sup>
Polycytemia vera (PV)	1,5	561
Essentiell trombocytemi (ET), myelofibros	1,5	601 <sup>d</sup>
Kronisk myeloisk leukemi (KML)	1	se nedan <sup>c</sup>
Härcellsleukemi (HCL)	0,35	ej uppgivet

a. Prevalens för diagnosåren 2002–2006. Diagnosklassifikation enligt ICD 7.

b. Lymfatisk leukemi (sannolikt KLL + ALL).

c. Myeloisk leukemi (sannolikt AML och KML).

d. Endast uppgift om myelofibros.

ras av förekomst av s k Philadelphia-kromosom, akut promyelocytleukemi och Burkitts lymfom.

Faktorer som visats öka risken för malign utveckling är ärftlighet (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 ventrikel-lymfom, 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, vilka 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 njuren 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 akuta smärttillstånd. Snabbt prolifererande malign sjukdom åtföljs inte sällan av aktivering av cytokiner, vilket kan yttra sig i allmänna symtom som viktneidgång, feber och nattliga svettningar. Dessa kallas hos patienter med lymfom och KLL för B-symtom.

Vid myelom producerar tumörcellerna, förutom en M-komponent, även en osteoklaststimulerande faktor, vilken orsakar ökad bennedbrytning med skelettdestruk-

tion, 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 (amyloidosis, myelomnjure), utfällning av lätta kedjor i njurtubuli, hyperkalcemi eller hyperuricemi. Njurskadan kan utlösas eller försämrats av dehydrering, intravenös röntgenkontrast eller av 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 grundläggande 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 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 bättre. 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 och lymfkörtelmaterial.

Vid lymfomdiagnostik är det viktigt att fastställa tumörutbredningen vid diagnos, vilket görs med röntgenologiska metoder, oftast datortomografi. Vid myelom görs skelettröntgen. De osteolytiska myelomförändringarna syns ofta inte på skelettscintigräfi. Förändringar i skelett eller CNS kan närmare kartläggas med MR (magnetisk resonanstomografi). För utvärdering av behand-

lingseffekt 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 kurerna 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 och alemtuzumab) eller fungera som målsökande robot med en påkopplad toxisk substans (gemtuzumab – endast på licens) eller radioaktiv isotop (ibritumomabtiuxetan). Imatinib, dasatinib och nilotinib hämmar det tyrosinkinasa som driver den maligna cellproliferationen vid kronisk myeloid leukemi. Bortezomib inhiberar s k proteasomer som är cellens rengöringssystem. Läkemedlet används för behandling av multipelt myelom, men studeras även vid andra tillstånd som t ex vissa lymfom.

Talidomid, som har visat sig vara mycket värdefullt vid behandling av myelom, har en sammansatt verkningsmekanism som inbegriper 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.

Cytostatikabehandling vid icke hematologiska cancrar har som regel benmärgstoxicitet som dosbegränsande faktor och man dosreducerar behandlingar 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 är därför av största vikt och utveckling av denna har i hög grad bidragit till de förbättrade behandlingsresultaten under de senaste åren. Anemin kan påverkas genom användandet av olika erytropoietinpreparat (erytropoietin, darbepoetin, metoxi-polyetylenglykol-epo) och neutropenin genom granulocyttillväxtfaktor G-CSF (filgrastim, lenograstim, peg-filgrastim). 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 kunnat avsevärt förbättra prognosen för patienter med myelom och aggressiva lymfom.

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 (s k mini-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 stamcellsförråd, 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 leukope-

nin 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 cytarabin, ibland i högdos, den bäst dokumenterade kombinationen (evidensnivå Ib<sup>1</sup>). 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 understödjande 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, 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

1. För förklaring till evidensnivåer använda i detta kapitel hänvisas till [www.cebm.net/index.aspx?o=1011](http://www.cebm.net/index.aspx?o=1011) (red. anmärkning)

Terapirekommendationer – Akut leukemi	
<b>Induktionsbehandling</b>	
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.
<b>Konsolideringsbehandling</b>	
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
<b>Underhållsbehandling</b>	
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 cytostatika.

veckovisa doser under lång tid. Underhållsbehandlingen med cytostatika tillför inte något hos AML-patienter som genomgått en fulldos konsolidering (evidensnivå Ib). Där emot har immunterapi med kombinationen av histamin och interleukin-2 (IL-2) given efter konsolideringsbehandling visat sig minska risken för återfall (evidensnivå Ib).

En speciell form av AML är akut promyelocytleukemi (APL), vars patogenetiska markör är en cytogenetisk förändring omfattande A-vitaminreceptorgenen. 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 recidivbehandling 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 induktionsbehandling vid ALL styrs av kliniska prognosfaktorer och leukemicellernas fenotyp. Som vid andra lymfatiska maligniteter har steroider en given plats. De cytostatika som används är antra-

cykliner (daunorubicin, doxorubicin), mitoshämmaren 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 leukemicellers överlevnad i CNS använder man sig av intratekal administration av cytostatika (oftast antimetaboliten metotrexat). I vissa protokoll ges metotrexat eller cytarabin i högdos 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.

#### 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, leukemicellernas 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 försämrade 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 karakteristika.

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. Regelbundna transfusioner med erythrocyter och trombocyter bidrar till en förbättrad livskvalitet hos dessa patienter.

### **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 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 Philadelphia-kromosomen eller dess molekylära motsvarighet. Tidigare använd behandling med interferon-alfa kunde ibland få andelen Philadelphia-positiva celler att minska och i enstaka fall få de Philadelphia-positiva cellerna

att försvinna helt. Hos dessa patienter har man kunnat visa att övergången i blasttransformation fördröjdes.

Med imatinib blir ca 80% av patienterna Philadelphia-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 mutationsanalys 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 har kvar en plats i behandlingen av äldre personer utan prognosfaktorer som tyder på en relativ kort tid till blasttransformation.

Allogen stamcellstransplantation används vid behandling av de yngsta patienterna, av de med otillfredsställande svar på tyrosinkinashämmare eller vid hotande blasttransformation.

### **Myelodysplastiska syndrom (MDS)**

MDS är en grupp sjukdomar vars gemensamma nämnare är en störd utmognad av en eller flera pooser 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. Allogen transplantation är för enstaka yngre patienter enda möjligheten till bot.

För många patienter med MDS är blodtransfusioner fortfarande det enda behand-

Terapirekommendationer – Myeloproliferativa sjukdomar	
<b>Polycytemia vera</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ASA 75 mg/dag</li> <li>• Blodtappningar – målsättning: EVF &lt; 0,45</li> <li>• Benmärgshämmande behandling vid alla grader av trombocytos hos patienter med tidigare trombos, asymtomatiska patienter med TPK &gt; 1 500 x 10<sup>9</sup>/L, oacceptabel tappningsfrekvens, uttalad splenomegali:               <ul style="list-style-type: none"> <li>– patienter &lt; 60 år – interferon-alfa</li> <li>– patienter &lt; 60 år med enbart trombocytos som inte tolererar interferon – anagrelid</li> <li>– patienter &gt; 60 år eller vid intolerans för interferon, anagrelid – hydroxikarbamid</li> <li>– gamla med svårigheter att följa ordinationer – <sup>32</sup>P</li> </ul> </li> </ul>
<b>Essentiell trombocytemi</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ASA 75 mg/dag</li> <li>• Patienter &lt; 60 år som inte haft tidigare trombos och har TPK &lt; 1 500 x 10<sup>9</sup>/L ska inte behandlas med benmärgshämmande medel. Indikationer för sådan behandling är alla grader av trombocytos hos patienter &gt; 60 år och/eller med tidigare trombos, samt vid TPK &gt; 1 500 x 10<sup>9</sup>/L hos asymtomatiska patienter. Val av preparat är samma som vid PV.</li> </ul>
<b>Myelofibros</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Blodbristen vid myelofibros kan behandlas med erytropoietin, danazol, 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.</li> </ul>

lingsalternativet. Der är viktigt med väl genomtänkta transfusionsprogram och behandling av den oundvikliga järninlagringen (se kapitlet Anemier, s 205).

### Myeloproliferativa sjukdomar

Till denna grupp hör polycytemia vera (PV), essentiell trombocytemi (ET) och myelofibros. Myelofibros kan vara primär eller ett sent stadium av de andra två tillstånden. Vid dessa sjukdomar föreligger en 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 90% 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 205) 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 10<sup>9</sup>/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 ovan).

Alkylerande preparat (busulfan, klorambucil) har vid myeloproliferativa sjukdomar ökat risken för transformation till akut leukemi på lång sikt. Detsamma gäller behandling med radioaktivt fosfor (<sup>32</sup>P). Enstaka dos av <sup>32</sup>P kan framkalla en remission på upp till 2 år, varför det ändå kan vara ett behandlingsalternativ för gamla patienter (> 75 år) (evidensnivå Ib).

Förstahandsmedlet för patienter > 60 år med PV och ET är hydroxikarbamid (hydroxyurea) (evidensnivå Ib). Doseringen styrs med regelbunden provtagning. Behandlingen tolereras som regel väl. Hydroxikarbamid-

behandling 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 megakaryocyters utmognad och används därför mer vid ET än vid PV (evidensnivå IV). Även här kan biverkningar försvåra genomförande av behandlingen. Inte heller anagrelid ökar leukemiriskerna 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 stå på 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 10<sup>9</sup>/L bör man vänta med insättandet av ASA till dess att benmargshämmande behandling haft effekt på trombocytantalet.

### 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 benmarg 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 behandling, 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 års överlevnad på ca 50% mot tidigare 30%) (evidensnivå Ib) och några procent av patienterna blev långtidsöverlevare (botade?). Denna behandling används upp till ca 70 års ålder om patientens allmänna kondition tillåter. Förutsättningen för stamcellstransplantation är bra respons på initial behandling. Denna baseras ofta på kombinationen bortezomib eller talidomid med högdos steroider. ”Behandlingsrespons” uppnås hos de flesta patienter efter 6–8 veckors behandling. 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) och därför har denna kombination 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 ökad risk för venös tromboembolism är trombosprofylax 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), med eller utan steroider, övervägas. Kombi- nation med steroider ger högre andel behandlingsresponser men även en ökad biverkningsrisk. Behandling med bortezo-

Terapirekommendationer – Behandlingskrävande myelom	
<p>Patienter &lt; 70 år där autolog stamcellstransplantation planeras</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Initialbehandling med bortezomib eller talidomid + dexametason/betametason</li> <li>• Autolog stamcellstransplantation efter konditionering med högdos melfalan</li> </ul>
<p>Patienter &gt; 70 år där autolog stamcellstransplantation inte planeras</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Melfalan + prednison i 4 dagar var 6:e vecka med tillägg av talidomid</li> </ul>
<p>Recidiv efter autolog stamcellstransplantation</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Melfalan + prednison var 6:e vecka (kan vara svårt att ge 4 dagars behandling)</li> <li>• Som nedan</li> </ul>
<p>Sviktbehandling</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bortezomib + dexametason/betametason</li> <li>• Talidomid med eller utan dexametason/betametason</li> <li>• Lenalidomid med eller utan dexametason/betametason</li> </ul>

mib, lenalidomid eller talidomid kan användas hos patienter som recidiverar efter stamcellstransplantation.

Lokal strålbehandling av skelettförändringar kan användas i smärtlindrande syfte eller vid frakturrisik (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, pamidronat, ibandronat och zoledronat i intravenösa infusioner. 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 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 sjukdom 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 (kutant T-cellslymfom) är dock ett kroniskt lågmalignt tillstånd.

Behandlingsstrategin vid Hodgkins sjukdom och vid högmaligna non-Hodgkin lymfom är en aggressiv 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 sjukdom än med non-Hodgkin lymfom.

Cytostatikabehandlingen är sammansatt av flera preparat (beteckningar – se Terapirekommendationerna, s 516) 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, eventuellt med tillägg av etoposid (CHOEP) för yngre patienter med mest aggressiva lymfom (evidensnivå Ib). Fem-års-överlevnaden 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) till CHOP/CHOEP gett längre överlevnad och rekommenderas därför trots kostnaden (evidensnivå Ia). Även

## Terapirekommendationer – Maligna lymfom och kronisk lymfatisk leukemi

### Hodgkins sjukdom

- ABVD (doxorubicin, bleomycin, vinblastin, dakarbazin)
- BEACOPP-varianter (bleomycin, etoposid, doxorubicin, cyklofosfamid, vinkristin, prokarbazin, prednison)
- CHOP – se nedan (äldre)

### Non-Hodgkin lymfom

**Aggressiva**

- CHOP/CHOEP (cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin, prednison / + etoposid) var 14:e dag med G-CSF-stöd. Rituximab-tillägg till CD20-positiva B-cells lymfom.

– Vid recidiv

- MIME (mitoguazon, ifosfamid, metotrexat, etoposid)
- DHAP (cisplatin, cytarabin, dexametason/betametason)
- ICE (ifosfamid, karboplatin, etoposid)
- Överväg autolog stamcellstransplantation

**Lågmaligna**

- Exspektans
- rituximab
- FC (fludarabin, cyklofosfamid) eventuellt med tillägg av rituximab
- Klorambucil (äldre patienter)

– Vid transformation

- Som vid aggressiva lymfom

### Kronisk lymfatisk leukemi

- Exspektans
- FC (fludarabin och cyklofosfamid)
- Fludarabin
- Alemtuzumab
- Klorambucil

intensifiering av behandlingen från var 3:e 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 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 kurerna, eventuellt ges behandling med 3 veckors mellanrum.

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

Lågmaligna non-Hodgkin lymfom är oftast generaliserade vid diagnosen. Då de

flesta av dessa patienter inte är möjliga att kurera 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 lymfomet 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 lågmaligna non-Hodgkin lymfom varierar beroende på patientens ålder, allmäntillstånd, takten av sjukdomsprogress och sjukdomens utbredning. En mild behandling, som klorambucil (alkylerare) i lågdos, kan ges varannan vecka och ge symptomfrihet men sällan remission.

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 högmaligna lymfom.

Mantelcellslymfom som tidigare ansetts höra till den lågmaligna gruppen kan ofta ha ett mycket aggressivt förlopp. I dessa fall får man ofta ett bra behandlingssvar men sjukdomen recidiverar snabbt och överlevnadstiden är kort.

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 kladribin (purinanalog) 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. Vid symtomgivande sjukdom ges i första hand FC-behandling. Hos mycket gamla eller sköra patienter kan klorambucil provas. Vid dålig respons, framför allt hos patienter utan uttalad lymfadenopati, kan behandling med alemtuzumab resultera i remission i en stor andel av fallen. Preparatet har en betydande T-cellstoxicitet, vilket återspeglas i en ökad risk för en rad allvarliga infektioner som cytomegalovirusviremi, Pneumocystis jirovecipneumoni och andra systemiska svampinfektioner. Andra medel som utmärker sig för sin T-lymfocytotoxicitet är purinanalogen såsom fludarabin och kladribin.

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 mera aggressivt och om deras ålder, allmäntillstånd och tillgång på lämplig givare tillåter kan allogen stamcellstransplantation övervägas.

Både lågmaligna non-Hodgkin lymfom och KLL kan transformera till högmaligna lymfom. Patienter med transformerat lymfom kan erbjudas autolog stamcellstransformation efter respons på intensiv behandling.

Allogen stamcellstransplantation kan bli aktuell för enstaka yngre patienter med Hodgkin, högmaligna eller transformerade lymfom som recidiverar efter autolog stamcellstransplantation. Man använder sig oftast av en s k minitransplantation. För unga patienter med symtomgivande indolenta lymfom och KLL kan allogen transplantation vara enda sättet att uppnå bot.

---

## Preparat<sup>1</sup>

### Glukokortikoider

#### Betametason

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

**Celeston bifas** Schering-Plough, injektionsvätska 6 mg/ml

#### Dexametason

**Dexacortal** Organon, tabletter 1,5 mg

#### Prednison

**Deltison** Recip, tabletter 50 mg

#### Övriga kortikosteroider

Se kapitlet Kortikosteroider och hypofyshormoner, s 602.

---

### Cytostatika

#### Alkylerande substanser

##### Busulfan

**Busilvex** Pierre Fabre, koncentrat till infusionsvätska 6 mg/ml

**Myleran** GlaxoSmithKline, tabletter 2 mg

##### Cyklofosfamid

**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** GlaxoSmithKline, tabletter 2 mg

##### Melfalan

**Alkeran** GlaxoSmithKline, pulver och vätska till injektionsvätska 50 mg, tabletter 2 mg

---

#### Antimetaboliter

##### Cytarabin

**Arabine** Hospira, injektions-/infusionsvätska 100 mg/ml

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

---

1. Aktuell information om parallellimporterade förpackningar och generika kan fås via apotek.

**DepoCyte** Mundipharma, injektionsvätska 50 mg  
*Fludarabin*  
**Fludara** Schering Nordiska, pulver till injektions-/infusionsvätska 50 mg, tabletter 10 mg  
*Kladribin*  
**Leustatin** Janssen-Cilag, koncentrat till infusionsvätska 1 mg/ml  
**Litak** Lipomed, injektionsvätska 2 mg/ml  
*Klofarabin*  
**Evoltra** Bioenvision, koncentrat till infusionsvätska 1 mg/ml  
*Merkaptopurin*  
**Puri-nethol** GlaxoSmithKline, tabletter 50 mg  
*Metotrexat*  
**Methotrexate** Flera fabrikat, injektionsvätska och infusionskoncentrat 25 mg/ml, koncentrat till infusionsvätska 100 mg/ml, tabletter 2,5 mg  
*Tioguanin*  
**Lanvis** GlaxoSmithKline, 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  
**DaunoXome** Diatos, koncentrat till infusionsvätska 2 mg/ml  
*Doxorubicin*  
**Adriamycin** NordMedica, injektionsvätska 2 mg/ml  
**Doxorubicin** Flera fabrikat, injektionsvätska 2 mg/ml  
*Idarubicin*  
**Zavedos** Pfizer, kapslar 5 mg, 10 mg, 25 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 Meda** Meda, koncentrat till infusionsvätska 20 mg/ml  
**Vepesid** Bristol-Myers Squibb, koncentrat till infusionsvätska 20 mg/ml, 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 Mayne** 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  
**Paraplatin** Bristol-Myers Squibb, koncentrat till infusionsvätska 10 mg/ml

---

**Radiofarmaka**

*Ibritumomabtiuxetan*  
**Zevalin** Bayer, beredningsatts för radioaktivt läkemedel 1,6 mg/ml

---

**Proteinkinashämmare**

*Dasatinib*  
**Sprycel** Bristol-Myers Squibb, tabletter 20 mg, 50 mg, 70 mg  
*Imatinib*  
**Glivec** Novartis, tabletter 100 mg, 400 mg  
*Nilotinib*  
**Tasigna** Novartis, kapslar 200 mg

---

**Monoklonala antikroppar**

*Alemtuzumab*  
**MabCampath** Schering Nordiska, konc till infusionsvätska 30 mg/ml  
*Gemtuzumab*  
**Mylotarg** Wyeth, licensvara  
*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 (hydroxyurea)*  
**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  
*Mitoguazon*  
**Methyl GAG** (licenspreparat)  
*Prokarbazin*  
**Natulan** (licenspreparat)  
*Talidomid*  
**Thalidomide Pharmion** Pharmion, kapslar 50 mg

## Immunmodulation/celltillväxt m m

### Interferoner

#### *Interferon-alfa*

**IntronA (flierdospenna)** Schering-Plough, injektionsvätska 18, 30, 60 milj IU

**Multiferon** Swedish Orphan, injektionsvätska 6 milj IE/ml, injektionsvätska förfylld spruta 3 milj IE/ml

**Roferon-A** Roche, injektionsvätska i förfyllda sprutor 3 milj IE/dos, 4,5 milj IE/dos

### Cytokiner

#### *Filgrastim (G-CSF)*

**Neupogen** Amgen, injektionsvätska 0,3 mg/ml

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

#### *Lenograstim*

**Granocyte** sanofi-aventis, pulver och vätska till injektions-/infusionsvätska 13,4 milj IE (= 0,105 mg), 33,6 milj IE (= 0,263 mg)

#### *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 1 000 IE, 2 000 IE, 3 000 IE, 4 000 IE, 5 000 IE, 6 000 IE, 10 000 IE, 20 000 IE, 30 000 IE

**NeoRecormon Multidos** Roche, pulver och vätska till injektionsvätska 100 000 IE

**NeoRecormon Reco-Pen** Roche, pulver och vätska till injektionsvätska, cylinderampull 10 000 IE, 20 000 IE, 60 000 IE

#### *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-polyetylenglykol-epoetin beta*

**MIRCERA** Roche, injektionsvätska förfylld spruta 50 mikrog/0,3 ml, 75 mikrog/0,3 ml, 100 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, kapslar 0,5 mg

#### *Acetylsalicylsyra, lågdos*

Se kapitlet Ischemisk hjärtsjukdom, s 258.

#### *Bisfosfonater*

Se kapitlet Rubbningar i kalciumomsättningen – osteoporos och frakturprevention, s 577.

#### *Järnpreparat*

Se kapitlet Anemier, s 213.

#### *Tretinoin (all-trans vitamin A-syra)*

**Vesanoid** Roche, licensvara