

**Innføring av DocMap som felles elektronisk  
ledelses- og kvalitetssikringssystem i  
Helse Nord RHF –  
med hovedvekt på hematologisk seksjon, UNN**



**5. års oppgave i Stadium IV-  
medisinstudiet ved Universitetet i Tromsø**

**Ida Terese Myrnes Olsen og Inga Marie Røyset, kull 2001**

**Veileder: Inger Marie S. Dahl**

**Tromsø 15.09.06**

## INNHOLDSFORTEGNELSE

<b>1. Resymé</b>	side 4
<b>2. Innledning</b>	side 5
<b>3. Materiale og metode del 1</b>	side 7
3.1 Jernmangelanemi	side 7
3.2 Megaloblastanemi	side 8
3.3 Sekundær anemi	side 10
3.4 Hemolytisk anemi	side 11
3.5 Aplastisk anemi	side 12
3.6 Hemokromatose	side 13
3.7 Leukemi	side 15
3.7.1 Akutt lymfatisk leukemi	side 15
3.7.2 Akutt myelogen leukemi	side 17
3.7.3 Kronisk lymfatisk leukemi	side 18
3.7.4 Hårceleleukemi	side 20
3.8 Myelodysplastisk syndrom	side 20
3.9 Maligne lymfomer	side 22
3.9.1 Hodgkins lymfom	side 22
3.9.2 Non Hodgkins lymfom	side 24
3.9.3 Burkitts lymfom	side 25
3.10 Monoklonal gammopati	side 26
3.10.1 Myelomatose	side 27
3.10.2 Makroglobulinemi/ Morbus Waldenstrøm	side 29
3.10.3 Amyloidose	side 30
3.11 Idiopatisk trombocytopenisk purpura	side 32
3.12 Myeloproliferative sykdommer	side 33
3.12.1 Kronisk myelogen leukemi	side 33
3.12.2 Essensiell/ primær trombocytemi	side 34
3.12.3 Polycytemia vera	side 35
3.12.4 Myelofibrose	side 37
3.13 Dyp venøs trombose	side 38
3.14 Lungeemboli	side 40
3.15 Blødningstendes	side 41
3.15.1 Hemofili A og B	side 42

3.15.2 von Willebrands sykdom	side 43
<b>3. Materiale og metode del 2</b>	side 45
<b>4. Resultater</b>	side 48
<b>5. Diskusjon</b>	side 49
<b>6. Kilder</b>	side 52
<b>7. Vedlegg</b>	side 55
- Tabell 1:Oversikt over dokumenter som per 28.05.06 er lagt ut i DocMap fra hematologisk seksjon, UNN	side 55
- Eksempler på dokumenter som er lagt ut i DocMap fra hematologisk seksjon, UNN	side 57

## **1. RESYMÉ**

### ***Bakgrunn***

Frem til i dag har det ikke eksistert noe gjennomgående elektronisk kvalitetssikringssystem i Helse Nord Regionale Helseforetak (RHF). Vi har sett på hva som er konsekvensen av å ha et slikt system, og hvordan DocMap har blitt innført ved hematologisk seksjon ved Universitetssykehuset i Nord- Norge (UNN).

### ***Materiale og metode***

Som en del av kvalitetssikringsprogrammet i Helse Nord RHF ble DocMap innkjøpt sommeren 2003. Dette er et gjennomgående elektronisk ledelses- og kvalitetssikringssystem som skal bidra til økt kvalitet på helsetjenester og bedre pasientsikkerhet. Alt av rutiner, protokoller og annen dokumentasjon skal gjøres lett tilgjengelig gjennom denne databasen. Vi har arbeidet med den praktiske innføringen av DocMap ved hematologisk seksjon, UNN. I tillegg har vi satt oss grundig inn i hematologiske sykdommer for å få en bedre forståelse for hvilke dokumenter som er aktuelle for publisering i DocMap.

### ***Resultater***

Under vårt arbeid ved Hematologisk seksjon, UNN, fikk vi lagt ut 23 dokumenter i DocMap. Av disse er ni linker til handlingsprogrammer som ligger på nettsidene til Norsk selskap for Hematologi og den Nordisk Myelomatosegruppen.

### ***Diskusjon***

En åpenbar verdi med DocMap er økt standardisering i tilnærmingen til kliniske problemstillinger, noe som er en forutsetning for forskning og pasientsikkerhet, og dermed for bedre kvalitet i helsetjenesten. Samtidig er det et ressurskrevende prosjekt, både økonomisk og i forhold til det arbeid som må utføres av personell i en allerede travel arbeidshverdag.

## 2. INNLEDNING

Grunnpilaren i alt som gjøres i helsevesenet må være basert på faglig kvalitet. Dette omfatter både hensynet til den enkelte pasient, etiske aspekter og samfunnsøkonomi. Kontinuerlig arbeid for å fremme kvalitet og øke pasientsikkerhet er nødvendig for å skape og bevare et helsevesen som tilfredsstiller dagens krav til diagnostikk og behandling basert på dokumenterte metoder og kunnskaper. Et viktig aspekt i denne sammenheng er å følge standardiserte systemer for utredning, behandling og oppfølging av pasienter. Helsepersonell må derfor ha enkel tilgang på oppdatert informasjon for hva som er optimalt innen diagnostikk, behandling og oppfølging av ulike lidelser. Nasjonale og internasjonale rutiner bør følges uavhengig av om man behandles ved et større universitetssykehus eller et mindre lokalsykehus. Ideelt sett bør også pasientene inkluderes i kliniske forskningsprotokoller slik at resultatene kan dokumenteres og sammenlignes med resultater fra øvrige sykehus i Norge og verden for øvrig.

Dagens pasienter forventer å møte en helsetjeneste av høy kvalitet. Det stilles stadig høyere krav til kunnskap om hvordan pasienter skal tas hånd om, noe som blant annet reflekteres i den store økningen i antall meldte saker til Norsk Pasientskadeerstatning. I årene 2003, 2004 og 2005 ble det meldt henholdsvis 2334, 3163 og 3366 skader. Det vil si at det i perioden 2003- 2004 var en økning på 36 % i det totale antallet mottatte saker, og i perioden 2004-2005 en økning på 6 %. De tilsvarende tallene for Helse Nord var henholdsvis 42 % og 9 %. Det forventes at antallet meldte saker i 2006 vil bli ca 3500. I 2005 ble det utbetalt totalt ca 440 millioner kroner i pasientskadeerstatninger; av dette ble 45 millioner kroner utbetalt i Helse Nord (1).

Ved å lage et gjennomgående elektronisk kvalitetssystem vil man sikre helsepersonells tilgang til oppdatert kunnskap. Dette vil både forenkle det daglige arbeidet, og samtidig bidra til økt sikkerhet for den enkelte pasient. Vi skal i denne oppgaven delta i innføringen av DocMap ved hematologisk seksjon ved UNN, og diskutere hensikten med dette systemet.

Våren 2003 utlyste Helse Nord RHF en anbudsrunde på et elektronisk informasjonssystem som skulle understøtte kvalitetsarbeidet i de enkelte helseforetak. Man ønsket et gjennomgående kvalitetssystem for hele det regionale helseforetaket, noe man ikke hadde hatt tidligere. Tilbudsforespørselen ble kunngjort i Norsk Lysningsblad, TED- databasen og i DOFFIN- databasen, og fristen for innlevering ble satt til 30.05.03. Helse Nord er et av fem

norske regionale helseforetak, og omfatter seks lokale helseforetak med totalt 11 605 ansatte. Man ønsket et tilbud som skulle omfatte både aktuell programvare, en plan for innføring og en plan for tilpasning i de respektive foretakene, samt avtale om vedlikehold. Programvaren skulle blant annet omfatte systemer for produksjon, organisering, gjenfinning og presentasjon av dokumenter, melding om endrede dokumenter til brukere og muligheter for utveksling av dokumenter med andre systemer. Videre måtte det være opplegg for avviksregistrering i forhold til etablerte rutiner og prosedyrer, samt for registrering av pasientskader. Systemet skulle også gi mulighet for registrering av lokale kvalitetsindikatorer og ha verktøy som muliggjør generering og presentering av rapporter over relevante data fra systemet. I forbindelse med utlysningen ble det utarbeidet egne kravtabeller og prismatriser som de respektive søkerne måtte fylle ut. Det man la vekt på i vurderingen var i hvilken grad de ulike leverandørene oppfylte disse kravtabellene, i tillegg til systemenes brukervennlighet. Endelig gjorde man også en vurdering av de økonomiske aspektene, samt evne til å levere innen tidsfrister (2).

Sommeren 2003 endte anbudsrunderen med at Helse Nord valgte det webbaserte datasystemet DocMap som felles ledelses- og kvalitetssikringssystem. Leverandøren er ErgoEphorma, som er et datterselskap av Postens IT- selskap ErgoGroup. Alt av helseforetakets styrende dokumentasjon skal legges inn i DocMap slik at man til enhver tid kan finne oppdatert informasjon om hva som er gjeldende innen prosedyrer, rutiner, lover og forskrifter. Innkjøpsprisen på Doc Map var 2,1 millioner kroner og implementeringsprisen kr 650 000. I tillegg beregnes årlige kostnader til drift og vedlikehold til henholdsvis kr 334 000 og kr 450 000 (3). De andre regionale helseforetakene i Norge har på grunn av ulike prioriteringer valgt andre kvalitetssikringssystemer.

### 3. MATERIALE OG METODE

For å få en forståelse for hvilke dokumenter som kunne være aktuelle å legge ut til allmenn benyttelse i DocMap, var det nødvendig å sette oss grundig inn i hvilke sykdommer som tilhører det hematologiske fagfelt. Nedenfor følger en gjennomgang av disse lidelsene. Vi har sett på etiologi/ patogenese, insidens/ prevalens, symptomer, diagnostikk og behandling/ prognose.

#### 3.1 Jernmangelanemi

##### Definisjon

Jernmangel er definert som mangel på lagringsjern (hemosiderin) i makrofager. Hemoglobinkonsentrasjonen (Hb) er mer enn to standardavvik under gjennomsnittet for vedkommendes kjønn og alder. WHO's definisjon er Hb under 13 g/dl for menn og under 12 g/dl for kvinner.

##### Etiologi/ patogenese

Den vanligste årsaken til jernmangel er blodtap, for eksempel ved menstruasjon eller gastrointestinal blødning. Det kan også skyldes redusert opptak i mage-tarm på grunn av sykdom eller operasjoner, eller at gravide og små barns raske vekst gir større jernbehov enn det som dekkes gjennom kosten. Når jernlagrene er tømt kan ikke makrofagene lenger frigjøre jern til blodet, og følgen blir at fallet i serumjern hemmer hemoglobinsyntesen. Etter hvert som Hb faller blir erytrocyttene mindre og blekere. Man sier derfor at dette er en mikrocytær hypokrom anemi (4).

##### Insidens/ prevalens

Tilstanden er svært vanlig. WHO's estimat fra 2002 anslår at ca to milliarder mennesker rammes årlig (5).

##### Symptomer/ funn

Symptomene ved anemi varierer med alvorlighetsgraden, utviklingshastigheten og pasientens kardiovaskulære status. Yngre friske personer får gjerne ingen symptomer med mindre anemien er svært uttalt. Hos eldre hjertesyke pasienter er symptomene tydeligere. Generelle symptomer på anemi er blekhet i hud og slimhinner, takykardi, hodepine, økt tretthet, svimmelhet med besvimelsestendens, og eventuell veksthemming hos barn. I tillegg til dette

kan man i uttalte tilfeller se bisarre spisevaner (pica), glatt tunge og sårannelser i munnvikene, samt skjøre negler (6).

### Diagnostikk

Foruten hemoglobin under referansegrensen er også serumjern, serumferritin, MCV og MCH lave. TIBC er høy og morfologisk undersøkelse viser små, bleke erythrocytter (5). Videre er det selvsagt nødvendig å utrede for årsaken til jernmangelanemien, blant annet ved å utelukke eventuell gastrointestinal malignitet som kan gi okkult blødning.

### Behandling/ prognose

Eventuell underliggende sykdom behandles så langt dette er mulig. I tillegg gis jerntilskudd for å korrigere selve anemien og for å fylle tomme jernlagre (7).

## **3.2 Megaloblastanemi**

### Definisjon

Denne typen anemi skyldes mangel på vitamin B12- eller folat. Beinmargen er preget av hyperplasi med økt forekomst av erythrocyttforstadier. Erythrocyttene er unormalt store (MCV > 95fl)

### Patogenese

Vitamin B12 og folat er viktige byggesteiner i DNA- syntesen. Mangel på en eller begge fører til usynkron modning av erythroblastenes kjerne og cytoplasma, der kjernen modnes langsommere enn normalt

### Etiologi/ patogenese

I Vesten skyldes vitamin B12- mangel oftest pernisiøs anemi, en autoimmun sykdom som fører til atrofi av ventrikkelen og nedsatt sekresjon av intrinsic faktor. Feilernæring kan også føre til mangel på vitamin B12. Det er vegetarianere som er mest utsatt. Andre årsaker til vitamin B12- mangel er atrofisk gastritt, ventrikkelreseksjon, ileumreseksjon, Crohns sykdom, cøliaki, stråleskadet tarm og kronisk pankreatitt.

Folatmangel skyldes vanligvis nedsatt opptak i tarm på grunn av malabsorpsjon som følge av Crohn sykdom, cøliaki eller gastrektomi. Årsaken kan også være et økt behov for folsyre, for



eksempel under graviditet, hos premature barn, ved neoplasme og tilstander med hemolyse. Feil- eller underernæring kan også føre til folatmangel.

### Insidens/ prevalens

Prevalensen av B12- mangel varierer mellom 0,1 % og 14 % i ulike studier. Tilstanden er vanligst hos eldre og svært sjelden hos barn. Forekomsten av pernisiøs anemi er ca. 1 % i befolkningen over 60 år (8). Folatmangel er en sjelden årsak til anemi i Norge. Utsatte grupper er alkoholikere, eldre og anorektikere.

### Symptomer/ funn

Som ved andre typer anemi forekommer generelle symptomer som tretthet, dyspnoe, palpitasjoner og hodepine. Pasienten kan være lett ikterisk. Glatt og øm tunge, sprekker i munnvikene og milde symptomer på malabsorpsjon kan sees. Purpura og hudpigmenteringer er mindre vanlig. Alvorlig vitamin B12-mangel kan gi nevrologiske symptomer i form av parestesier i underekstemitene og redusert gangfunksjon. Folatmangel gir derimot ingen nevrologiske symptomer. I sjeldne tilfeller kan vitamin B12-mangel føre til psykisk treghet, depresjon og psykose. Folatmangel kan gi diaré og pasienten er ofte kakektisk.

### Diagnostikk

#### 1. Laboratorieprøver

Makrocytær anemi med MCV > 95 fl. Reticulocytallet er lavt. Trombocytter og leukocytter kan også være redusert, spesielt i alvorlige tilfeller. Ukonjugert bilirubin, hydroksybuturat og laktat dehydrogenase er alle forhøyet. Ved vitamin B12- mangel er vitamin B12 i nedre del av eller under referanseområdet. I blodutstryk sees store erytrocytter som ofte kan være ovale i formen og hypersegmenterte nøytrofile. Ved folatmangel er der redusert folsyrenivå i erytrocytter. Serum homocystein er økt ved begge typer megaloblastanemi. Methylmalonsyre er i tillegg økt ved vitamin B12-mangel.

#### 2. Beinmargsutstryk/ biopsi

Hypercellulær marg med store erytroblaster som viser tegn til feil i modningen av kjernen.

3. Ved pernisiøs anemi kan man påvise antistoffer mot intrinsic faktor og/eller parietalceller.

#### Behandling/ prognose

Behandling rettes mot grunnsykdom, eventuelt kostforbedring. Vitamin B12 finnes i animalsk kost og folat i de fleste frukter og grønnsaker. Parenteral tilførsel av vitamin B12 gis som injeksjoner intramuskulært. Den første måneden settes ett mg ukentlig, deretter ett mg hver tredje måned. Dersom neurologiske symptomer er tilstede kreves mer intensiv behandling over lengre tid. Peroral tilførsel av vitamin B12 kan brukes som forebyggende behandling hos utsatte grupper. Transfusjonsbehandling er bare unntaksvis indisert (9).

Ved folatmangel gis tilskudd peroralt, ett mg en gang per dag er ofte tilstrekkelig. Ved samtidig vitamin B12- og folsyremangel kan folsyretilskudd forsinke diagnosen av vitamin B12- mangel ved at anemien korrigeres. Dette kan føre til irreversible neurologiske skader (9).

### **3.3 Sekundær anemi**

#### Definisjon

Kronisk sykdom kan føre til utvikling av sekundær anemi. Levetiden til erytrocyttene er da redusert og beinmargen klarer ikke å kompensere med økt produksjon.

#### Etiologi/ patogenese

Mange tilstander kan gi sekundær anemi. Eksempler på dette er kronisk inflammasjon og infeksjon, cancer, metastase, nyresykdom, bindevevssykdommer og vaskulitter, immunopatier, leversykdom og hypothyreose (10). Forhold som kan disponere for utvikling av sekundær anemi er blodtap, mangel på erythropoietin, nedsatt erytopoiese, økt plasmavolum, opphopning av jern i betent vev og dårlig resirkulering og absorpsjon av jern (9).

#### Insidens/ prevalens

Dette er den vanligste anemiformen hos eldre.

#### Symptomer/ funn

De fleste pasienter preges av symptomer på bakenforliggende sykdom. Anemien er ofte et bifunn, men pasienten kan ha generelle symptomer på anemi.

## Diagnostikk

### 1. Laboratorieprøver

Hb er ofte mellom 9-11 g/ dl. Ferritin er normal eller forhøyet. MCV er normal eller redusert. Serum jern og TIBC er begge redusert. I tillegg tas leverfunksjonsprøver, nyrefunksjonsprøver og senkningsreaksjon (SR). Vitamin B12 og folat tas for å utelukke eventuell andre årsaker til anemi.

2. Blodutstryk viser oftest normocytaere, normokrome erythrocytter.
3. Andre undersøkelser avhenger av grunnsykdom.

## Behandling/ prognose

Behandlingen bør ta utgangspunkt i å helbrede/ bedre grunnsykdommen. Anemien forbedres som oftest ved effektiv behandling av grunnsykdommen. I alvorlige tilfeller kan det være aktuelt med jerntilskudd, erythropoietin, vitamin B12-injeksjoner, folattilskudd eller blodtransfusjoner.

## **3.4 Hemolytisk anemi**

### Definisjon

Anemi som skyldes økt destruksjon av erythrocytter slik at beinmargen ikke klarer å kompensere for tapet.

### Etiologi/ patogenese

Etiologien er multifaktoriell. Blant de arvelige tilstandene finnes ulike former for membrandefekter (hereditær sphærocytose, hereditær elliptocytose), ulike metabolismeforstyrrelser (G6PD mangel, pyruvate kinase mangel) og forskjellige hemoglobinabnormaliteter. Blant de ervervede formene finnes blant annet hemolyse på grunn av infeksjoner (malaria), medikamentreaksjoner, autoimmunitet, samt sekundært til visse systemiske sykdommer. Videre sees hemolyse ved tilstander som disseminert intravaskulær koagulasjon (DIC), pre- eklampsi og meningokokksepsis.

### Insidens/ prevalens

Hemolytisk anemi er en sjelden tilstand. Vanlig hos en del innvandrergupper (9).

### Symptomer/ funn

Symptombildet avhenger av årsaken. Anemitegn som økt tretbarhet, svimmelhet, blekhet, øresus og hjertebank sees hos de fleste pasientene. Gulten hudfarge, økt temperatur, rask puls og ikterus sees også. I tillegg kan milten være forstørret. Noen pasienter får gallestein (bilirubinsteiner) (11). Feber, frysninger, hodepine, hemoglobinuri og rygg- og magesmerter kan tyde på akutt, alvorlig hemolyse.

### Diagnostikk

Blodprøver viser tegn til økt nedbrytning av erythrocytter med økt serum bilirubin, lav haptoglobin og høy LD. Man finner også reticulocytose og erytroid hyperplasi i beinmargen, samt eventuelle morfologiske forandringer som elliptocytose og fragmenterte erythrocytter.

### Behandling/ prognose

Grunnsykdommen må behandles og anemien korrigeres. Generelt er behandlingsalternativene glukokortikoider, immunsuppresjon og splenektomi. Årsaken til anemien bestemmer hvilken behandling som velges.

## **3.5 Aplastisk anemi**

### Definisjon

Pancytopeni som følge av hel eller delvis atrofi av beinmargen (7). Sykdommen deles inn i primær og sekundær type.

### Etiologi/ patogenese

Reduksjon av hemopoietisk pluripotente stamceller og feil i resterende stamceller fører til at disse ikke deler og differensierer seg til ulike beinmargceller.

Primær aplastisk anemi skyldes sannsynligvis defekt DNA-reparasjon, og har en autosomal recessiv arvegang. Idiopatisk aplastisk anemi er den vanligste typen. Etiologien er ukjent, men autoimmun genese er sannsynlig. Sekundær aplastisk anemi skyldes direkte skade på beinmargen ved ioniserende stråling eller overdosering av cytostatika. Noen utvikler aplastisk anemi etter virusinfeksjon og idiosynkratiske reaksjoner på medikamenter, som sulfa og ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler. Kloramfenikol er også margtoksisk.

### Insidens/ prevalens

To til fem tilfeller per million per år. Høyere insidens i Sørøst-Asia (9). Tilstanden kan forekomme i alle aldre, men er hyppigst rundt 30 års alder og hos eldre over 60 år. Flere menn enn kvinner rammes (7).

### Symptomer/ funn

Sykdomsbildet kan utvikle seg raskt med symptomer på anemi, nøytropeni eller trombocytopeni. Pasienten kan være høyfebril og svært preget av systemiske infeksjoner, anemi og blødninger. Infeksjoner i munn og svelg er vanligst, men livstruende systemiske infeksjoner oppstår ofte. Trombocytopeni manifesterer seg som blødende tannkjøtt, neseblødning og menorrhagi. Lymfeknuter, lever og milt er ofte forstørret.

### Diagnostikk

#### 1. Laboratorieprøver

Blodprøver viser normokrom, normocytær anemi. Videre sees granulocytopeni, ofte under  $1,5 \times 10^9 /L$ , og trombocytopeni, i alvorlige tilfeller under  $10 \times 10^9 /L$ . I perifert blodutstryk sees ikke abnorme celler.

#### 2. Beinmargutstryk / biopsi

Hypoplastisk marg der hemopoietisk vev er erstattet med fettceller som utgjør 75 % av margen. Det sees spredte lymfocytter og plasmaceller (7).

### Behandling/ prognose

Dersom det er mulig bør utløsende årsak behandles. Initialt behandles tilstanden med transfusjon av erythrocytter og trombocytter, samt antibiotika. Hos noen pasienter kreves mer spesifikk behandling. Hos yngre med påvist resthemopoiese kan immunsupprimerende behandling med ciclosporin og antitymocyttglobin prøves. Ved komplett aplasi bør allogen stamcelltransplantasjon vurderes (12).

## **3.6 Hemokromatose**

### Definisjon

Sykdom som skyldes patologisk jernavleiring og som kan gi organskade (13).

### Etiologi/ patogenese

Autosomal recessiv sykdom som vanligvis skyldes mutasjon i genet HFE på kromosom 6. (C282Y). Andre typer mutasjoner kan også føre til klinisk hemokromatose, men i mindre grad enn C282Y mutasjonen (12). Tilstanden fører til økt jernabsorpsjon fra tarm og mulighet for patologisk opphopning av jern, spesielt i lever, hjerte, hypofyse, gonader og pankreas (14). C282Y mutasjonen finnes hos over 80 % av pasienter med arvelig hemokromatose (15).

### Insidens/ prevalens

I Norge er ca 0,7 % homocygote for C282Y mutasjonen, men det er usikkert hvor mange av disse som vil utvikle klinisk hemokromatose (16). Det er sannsynlig at sykdommen er underdiagnostisert, men graden av dette er ukjent.

### Symptomer/ funn

Sykdommen er ofte asymptomatisk hos menn til 30-40 års alder og hos kvinner til 50-60 års alderen (14). Svært få vil sannsynligvis få alvorlig jernavleiringssykdom, selv uten behandling (17). Tidlige symptomer er asteni, artralgi og hudpigmentering. Mange har i tillegg hodepine, slapphet og tretthet. Ved stor jernavleiring preges klinikken av levercirrhose, insulinkrevende diabetes mellitus, hypogonadisme, kardiomyopati, polyartritt og hudpigmentering (7). Hos de som dør av hemokromatose er dødsårsaken hepatocellulær cancer og levercirrhose.

### Diagnostikk

Forhøyet s- ferritin (> 200 µg/L hos kvinner, > 250 µg/L hos menn) og transferrinmetning (> 50 % hos kvinner og > 55 % hos menn) gir grunn for videre utredning (13). Prøvene må være tatt fastende og det bør tas flere prøvesett med noen ukers mellomrom. Hemokromatose diagnostiseres med en gentest som påviser C282Y mutasjonen. Sensitiviteten og spesifisiteten er henholdsvis 80 % og 100 %, men den prediktive verdien i forhold til klinisk sykdom er sannsynligvis lav. Pasienter med prøver som tyder på hemokromatose bør henvises til spesialist.

### Behandling/ prognose

Hemokromatose behandles med venesectio. I begynnelsen foretas ukentlige tappinger på 500 ml blod som fjerner 200- 250 mg jern per gang. Serum ferritin, TIBC og serum jern

monitoreres. Når serum ferritin er mindre enn 50 µg/L går man over til vedlikeholdtapping fire til fem ganger per år.

### **3.7 Leukemi**

Denne sykdomsgruppen karakteriseres ved akkumulering av maligne leukocytter i blod og beinmarg. Disse abnorme cellene gir symptomer i form av a) beinmargssvikt (anemi, neutropeni, trombocytopeni) og b) organinfiltrasjon (for eksempel i lever, milt, lymfeknuter, meninger, hjerne, hud eller testikler). Det finnes fire hovedtyper, akutt og kronisk form av lymfatisk og myelogen leukemi (7).

#### **3.7.1 Akutt lymfatisk leukemi (ALL)**

##### Definisjon

Sykdommen defineres som tilstedeværelse av mer enn 30 % lymfoblaster i beinmargen (18). Dette er vanligvis en aggressiv sykdom hvor malign transformasjon gir akkumulering av tidlige hematopoietiske celler, lymfoblaster. ALL klassifiseres etter French- American-British (FAB) i tre grupper:

- L1 Cytoplasmafattige små blaster
- L2 Varierende cellestørrelse og mer cytoplasma
- L3 Basofilt cytoplasma med vakuoler.

##### Etiologi/ patogenese

Etiologien er ukjent, men sykdommen forekommer hyppigere etter eksposisjon av ioniserende stråler, visse kjemikalier og alkylerende stoffer (19).

##### Insidens/ prevalens

Insidens er ca en per 100 000 (12). Tilstanden forekommer hyppigst i barnealder, insidensen er høyest i alderen tre til sju år. Barn rammes oftest av B- celle tumor, og jenter og gutter rammes i like stor grad. Insidensen faller fra ti års alder for så å øke igjen etter 40 års alder. T- celle tumor er mest vanlig hos menn (7).

##### Symptomer/ funn

Symptomene opptrer oftest subakutt og skyldes hovedsakelig beinmargssvikt. Pasienten er blek, trett og dyspnoisk på grunn av anemi. Trombocytopeni gir purpura, blødende tannkjøtt, spontane hematomer og menorragi. Feber og infeksjon skyldes neutropeni. Det oppstår også

symptomer på organinfiltrasjon, noe som forekommer hyppigere hos barn enn hos voksne (12). Ved klinisk undersøkelse finnes lymfoadenopati og hepatosplenomegali. Hodepine, kvalme, oppkast, uskarpt syn, dobbeltsyn og utslett kan også være tilstede hos noen pasienter.

### Diagnostikk

#### 1. Laboratorieprøver:

I de fleste tilfeller foreligger normokrom, normocytær anemi og trombocytopeni. Leukocytter kan være redusert, normal eller økt. I tillegg bør man ta differensialtelling, CRP, lysosym, elektrolytter, urinsyre, kreatinin, kalsium, albumin, laktat dehydrogenase, ALAT, ALP og gamma GT (19).

#### 2. Perifert blodutstryk:

Viser varierende antall av blastceller, men 2/3 av pasientene har ikke lymfoblaster i blodet.

#### 3. Benmargsundersøkelse:

Både beinmargsutstryk og biopsi er obligatorisk for å stille diagnosen. Beinmargen vil være hypercellulær med over 30 % lymfoblaster. Morfologisk bestemmes undergruppen etter FAB klassifikasjonen. I tillegg gjøres immunfenotyping og cytogenetikk, undersøkelser som kan si noe om prognosen.

#### 4. Spinalpunksjon:

Spinalvæsken skal undersøkes med celletelling og morfologisk undersøkelse av cellene. Ved akutt lymfatisk leukemi kan det være økt intracerebralt trykk og spinalvæsken kan inneholde leukemiceller (7).

#### 5. CT thorax ved T- celledsykdom (18).

### Behandling/ prognose

ALL behandles med intensiv kombinasjonsterapi de første måneder for å øke cytotoxisk effekt, forbedre remisjonsantall og redusere forekomsten av resistens mot cytostatika. I Norden brukes Hammersmith protokoll. De første 16 uker får pasienten en kombinasjon av Metrotrexat, Cyklofosamid, Doxorubicin, Daunorubicin, Asparaginase, Cytosar og Vinkristin. For å forhindre tumorlysesyndrom med hyperkalemi og hyperuricemi gis Merkaptopurin daglig under hele kuren. I tillegg får pasienten Prednison og Thioguanin (18).

Det er viktig med profylakse og behandling av infeksjoner. For å opprettholde remisjon kreves vedlikeholdsbehandling i et par år.



Strålebehandling og høydosebehandling med stamcellestøtte er også behandlingsmetoder som kan vurderes.

### **3.7.2 Akutt myelogen leukemi (AML)**

#### Definisjon

AML er definert som mer enn 30 % myeloblaster (forstadier til granulocytter) i beinmargen. Selv om den neoplastiske proliferasjonen sitter i den myeloide cellerekke, vil man ikke sjelden se samtidige forandringer i andre cellerrekker. Dette gir grunnlag for en morfologisk underinndeling i 8 grupper (M0- M7) etter FAB- klassifikasjonen (20).

- M0 Udifferensiert
- M1 Uten modningstegn
- M2 Med modningstegn (granula)
- M3 Hypergranulær promyelocyt- leukemi
- M4 Akutt myelomonocytteleukemi
- M5 Akutt monocytteleukemi
- M6 Akutt erytroleukemi
- M7 Akutt megakaryocytteleukemi

#### Etiologi/ patogenese

Etiologien er ukjent.

#### Insidens/ prevalens

Det diagnostiseres årlig ca 100 nye tilfeller av AML i Norge. Av disse er 80 % voksne og 20 % barn (20).

#### Symptomer/ funn

Symptombildet ligner det man ser ved ALL. Sykdommen utvikler seg raskt og gir symptomer i form av tretthet, anemi, blødningstendens som følge av trombocytopeni/ -pati, og feber på grunn av selve sykdommen eller på grunn av infeksjoner sekundært til granulocytopeni/ -pati. Alvorlige infeksjoner med sepsis er hyppige (6). Andre symptomer varierer med de ulike subtypene. Eksempelvis er gummehypertrofi, hudforandringer og CNS- sykdom karakteristisk for type M4 (akutt myelomonocytteleukemi) og M5 (akutt monocytteleukemi) (7). Vanligvis er det få objektive funn som forstørrede lymfeknuter eller splenomegali.

## Diagnostikk

Morfologisk undersøkelse av blod og beinmargsutstryk hører med til diagnostikken. I tillegg gjøres kombinasjoner av ulike teknikker, som immunfenotyping (påvisning av karakteristiske cellemembran- eller cytoplasmamolekyler), samt cytogenetiske og molekylærgenetiske undersøkelser (20).

## Behandling/ prognose

Behandlingen består av både støttende og spesifikk terapi. Spesifikk terapi omfatter ulike kombinasjoner av cytostatika, som gis i kurer med høy doseintensitet. Disse kurene fører til livstruende granulocytopeni og trombocytopeni, noe som nødvendiggjør intensiv støtteterapi. Dette gis i form av transfusjoner av erytrocytter og trombocytter, samt antimikrobielle midler mot bakterier, sopp og virus. Med dagens behandling vil 50- 80 % av voksne pasienter oppnå komplett hematologisk remisjon (KHR) etter en induksjonskur, det vil si mindre enn 5 % blaster i normocellulær beinmarg i kombinasjon med tilnærmet normalisert celledtall i blodet. Etter dette må pasientene følges opp med nye kurer (konsoliderende behandling) for å unngå tilbakefall. Ved et slikt behandlingsregime er 4 års residivfri overlevelse på 40- 45 %.

Til yngre pasienter kan man vurdere allogen stamcelletransplantasjon, som er den beste behandlingen for å forebygge tilbakefall. Residivfri overlevelse etter allogen stamcelletransplantasjon i første remisjon er ca 60 %, fallende ved senere remisjoner. Er pasienten over 70 år, har andre alvorlige sykdommer eller svekket allmenntilstand, unngår man å gi de kraftigste cytostatikakurene. I slike situasjoner tolererer pasienten behandlingen dårligere og ofte responderer sykdommen dårligere på behandling (20).

### **3.7.3 Kronisk lymfatisk leukemi (KLL)**

#### Definisjon

KLL skyldes monoklonal ekspansjon av modne B lymfocytter slik at beinmargens lymfocytter utgjør mer enn 30 % av de kjerneholdige cellene. Blodet inneholder mer enn  $5 \times 10^9$  / l lymfocytter og/ eller størsteparten av de sirkulerende lymfocytter er B- lymfocytter (12).

#### Etiologi/ patogenese

Etiologien er ukjent. Det er ikke høyere insidens av KLL etter eksposisjon av stråling og kjemoterapi. Geografiske variasjoner er påvist og KLL er mer vanlig i Vesten enn i Østen (7).

### Insidens/ prevalens

Insidensen er fire til fem per 100 000, det vil si ca 200 nye tilfeller årlig i Norge. Debutalderen er ofte 60- 80 år, median alder ved diagnosetidspunktet er 72 år. Sykdommen rammer sjelden før 40 års alder. Dobbelt så mange menn som kvinner rammes.

### Symptomer/ funn

Den prediagnostiske fasen kan være lang, og sykdommen oppdages ofte ved en tilfeldig blodprøve uten at pasienten har symptomer. Symmetrisk forstørrelse av overfladiske lymfeknuter er den hyppigste debutmanifestasjonen. Slapphet og vekttap er også blant de vanligste symptomene. Tegn på anemi og trombocytopeni kan være til stede. Splenohepatomegali opptrer vanligvis ikke før sent i forløpet. Residiverende infeksjoner er også mest vanlig senere i forløpet (7).

### Diagnostikk

#### 1. Laboratorieprøver:

Hemoglobin, leukocytter med differensialtelling, trombocytter, retikulocytter, LD, haptoglobin, direkte antiglobulintest, kreatinin, urinsyre, protein, albumin, elektroforese med kvantitering av immunoglobulinklasser. Vurdering av blodutstryk (20).

2. Beinmargsundersøkelse med bedømmelse av cellularitet og angivelse av prosentandel lymfocytter. Ved KLL utgjør lymfocytter 25- 95 % av alle cellene i beinmargen.
3. Immunfenotyping viser at lymfocytene er B- celler med Ig M eller Ig D på overflaten. Lymfocytene er ofte også CD5 og CD23 positive (7). Hensikten med immunfenotyping er å skille B- celle KLL fra andre kroniske B- eller T- celle lymfoproliferative sykdommer.
4. Lymfeknutebiopsi gjøres dersom det er tvil om det dreier seg om KLL, leukemisert non Hodgkin lymfom eller andre kroniske B- og T celle sykdommer.
5. Billeddiagnostiske undersøkelser:  
Røntgen thorax og ultalyd abdomen bør gjøres rutinemessig. CT thorax kan også være aktuelt.
6. Cytogenetisk undersøkelse:  
Det inngår ikke i rutinen å undersøke på kromosomavvik, der ulike abnormaliteter er assosiert med god eller dårlig prognose. Delesjon av 13q14 har bedre prognose enn trisomi 12, delesjon av 11q23 og p53 mutasjon (7).

### Behandling/ prognose

Det finnes ingen kurativ behandling av KLL. Målet med behandlingen er palliasjon og forlenget levetid. Behandlingsindikasjon er beinmargssvikt, allmennsymptomer, sjenerende glandelsvulst, trombocytopeni og hemolyse (14). Førstelinjebehandlingen er alkylende cytostatika (Klorambucil), purinanaloger (Fludarabin) eller en kombinasjon av Fludarabin og cyklofosfamid (21).

Allogen stamcelletransplantasjon kan være aktuelt for yngre pasienter (< 65 år) med høyrisiko KLL.

### **3.7.4 Hårceleleukemi (HCL)**

#### Definisjon/ patogenese

Hårceleleukemi tilhører de kroniske lymfoide leukemiene. Dette er en sjelden B-cellelymfoproliferativ sykdom.

#### Insidens/ prevalens

Tilstanden er sjelden. Den opptrer hyppigst i aldersgruppen 40- 60 år og er fire ganger vanligere hos menn enn hos kvinner.

#### Symptomer/ funn

De vanlige symptomene på hårceleleukemi er infeksjoner, anemi og splenomegali. Lymfadenopati er veldig sjelden.

#### Diagnostikk

Morfologisk undersøkelse viser karakteristiske store lymfoctter med cytoplasmatiske utløpere, villi (hårcellene).

#### Behandling/ prognose

HCL behandles i dag effektivt med kjemoterapi eller interferon  $\alpha$ .

### **3.8 Myelodysplastisk syndrom (MDS)**

#### Definisjon

Myelodysplastisk syndrom omfatter en heterogen gruppe med maligne beinmargssykdommer som er karakterisert ved ineffektiv, dysplastisk hematopoiese med påfølgende pancytopeni

samt økt risiko for utvikling av AML. Det er store variasjoner i symptomer og prognoser. På bakgrunn av andel blaster i blod og beinmarg, om det er mer eller mindre enn 15 % sideroblaster i beinmarg samt andel monocytter i blodet, inndeles MDS i fem undergrupper i FAB- systemet. WHO har en annen inndeling (22).

### Etiologi/ patogenese

I de fleste tilfellene oppstår sykdommen de novo, men en betydelig andel av pasientene har tidligere blitt behandlet med kjemoterapi og/ eller stråleterapi for annen hematologisk sykdom, lymfom eller annen malignitet (7).

### Insidens/ prevalens

Insidensen er tre til fem per 100 000 per år (9). Ca halvparten av pasientene er over 70 år, og færre enn 25 % er under 50 år. Flest menn rammes av MDS.

### Symptomer/ funn

Sykdommen utvikles vanligvis langsomt og oppdages gjerne tilfeldig ved rutinemessig blodprøve. Anemi, infeksjoner og at man lett får blåmerker er symptomer som fører til at pasienten oppsøker lege. Milten er vanligvis ikke forstørret.

### Diagnostikk

Diagnosen baseres hovedsakelig på morfologiske funn av beinmargsdysplasi hos pasienter som har fått påvist redusert hematopoiese med ulike kombinasjoner av anemi, neutropeni og trombocytopeni. Cytogenetiske undersøkelser gjøres for å avdekke eventuelle kromosomfeil, som oftest sees ved sekundær MDS (7, 22). Da diagnostikken kan være vanskelig er det viktig å utelukke andre tilstander som kan gi et lignende bilde, for eksempel B12- og folatmangel, HIV- infeksjon og autoimmun cytopeni.

### Behandling/ prognose

Behandlingsstrategi velges på bakgrunn av om pasienten er definert til å ha høy- eller lavrisiko MDS. Har pasienten mindre enn 5 % blaster i beinmargen, defineres sykdommen som lavgradig MDS. Behandlingen er da konservativ med transfusjon av erythrocytter og blodplater samt antibiotika. Har pasienten høygradig malign MDS med mer enn 5 % blaster i margen er behandlingsvalget avhengig av alder og allmenntilstand. Hos eldre multisyke pasienter foretrekkes støttende terapi som ved lavgradig MDS. Hos yngre pasienter velges

noen ganger enkel kjemoterapi, andre ganger intensiv kjemoterapi som ved AML. Hos høyrisikopasienter under 50- 55 år kan stamcelletransplantasjon vurderes (7). Prognosen er avhengig av andel blaster i margen og alvorlighetsgraden av cytopeni. Overlevelsen varierer fra noen måneder til over 10 år, avhengig av undergruppe.

### **3.9 Maligne lymfomer**

Lymfomer omfatter en heterogen gruppe sykdommer karakterisert ved maligne lymfocytter som akkumuleres i lymfeknuter slik at disse forstørres. Til tider kan lymfocytene gå over i blodet ("leukemisk fase") eller infiltrere organer utenfor lymfevev. Lymfomene deles inn i to hovedgrupper, Hodgkin og non- Hodgkin, og hver av disse har flere undergrupper. Lymfomene har en betydelig overlappning med de kroniske lymfoide leukemiene (7).

#### **3.9.1 Hodgkins lymfom**

##### Definisjon

Ved Hodgkins lymfom sees malign ekspansjon av tumorceller, oftest B-lymfocyttderiverte. Histologisk sees et lite antall tumorceller (Hodgkin og Reed Sternberg celler) i et granulomatøst vev bestående av inflammatoriske lymfocytter, makrofager og eosinofile granulocytter (23). Hodgkins lymfom klassifiseres i fire undergrupper; nodulær sclerose, blandet cellularitet, lymfocyttrik og lymfocytffattig.

##### Etiologi/ patogenese

Etiologien er multifaktoriell. Epstein- Barr virus er sannsynligvis av etiologisk betydning. Viruset er påvist i tumorceller hos mer enn halvparten av pasientene, men patogenesen er ukjent (7). Immunsuppresjon er også av etiologisk betydning. Aktivisering av nukleær transkripsjonsfaktor fører til hemning av apoptose og dermed får man en malign monoklonal ekspansjon av lymfocytter.

##### Insidens/ prevalens

Det diagnostiseres i underkant av 100 nye tilfeller årlig i Norge, det vil si ca to per 100000. Flere menn enn kvinner rammes. Det er en topp i insidens hos unge voksne, 15- 30 år, og hos eldre (over 50 år) (23).

## Symptomer/ funn

De fleste pasienter presenterer seg med lymfeknutesvulst. Vanligst er en uøm, asymmetrisk fast forstørrelse av overflatiske lymfeknuter, oftest på hals. Supraclavikulære og aksillære lymfomer er hyppige, mens lymfomer under diafragma er mer sjelden. Det er ofte mediastinal involvering. Splenomegali oppstår i løpet av forløpet hos omtrent halvparten av pasientene. Noen pasienter har ingen symptomer utover lymfeglandelsvult (stadium A), mens andre har symptomer som uforklarlig feber siste måned, kraftig nattesvette siste måned og vekttap på mer enn 10 % siste halvår (stadium B). Ekstranodal infiltrasjon i lunger gir dyspnoe, i lever og galleveier icterus og i skjelett beinsmerter. Sent i forløpet oppstår ofte virusinfeksjoner som Herpes zoster og Herpes simplex (7).

## Diagnostikk

### 1. Laboratorieprøver:

Normokrom, normocytær anemi er mest vanlig. En tredjedel av pasientene har leukocytose. Eosinofili er vanlig. I tidlige faser er trombocytverdier normale eller lett økt, i sene faser redusert. SR og CRP er vanligvis forhøyet (7). I tillegg tas kreatinin, urinstoff, urinsyre, elektolytter, leverfunksjonprøver, albumin, totalprotein, serum proteinelektroforese, serumjern, TIBC, beta2-mikroglobulin og serologiske undersøkelser for Cytomegalovirus, HIV, hepatitt B og C og Epstein- Barr virus (24).

### 2. Lymfeknutebiopsi er nødvendig for å stille diagnosen og fastslå stadium.

### 3. Billeddiagnostiske undersøkelser:

CT thorax, abdomen og pelvis gjøres for å oppdage mediastinale, intrathorakale, intraabdominale eller pelviske lymfeknutesvulster.

## Behandling/ prognose

Hva slags type behandling som velges avhenger av alder, stadium og prognostiske faktorer. Generelt gis kombinasjonsterapi og/ eller strålebehandling mot lokaliserte lymfomer. Ved utbredt sykdom og / eller allmennsymptomer gis intensiv kjemoterapi. Prognosen har forbedret seg de siste 50 år og det er ingen forskjell i overlevelse mellom ulike kjønn eller for ulike histologiske undergrupper.

### 3.9.2 Non Hodgkins lymfom (NHL)

#### Definisjon

Non Hodgkins lymfom skyldes klonal proliferasjon av B- eller T-celler på et bestemt stadium av differensieringen til modne lymfocytter. 80 % av tilfellene er av B-celle opprinnelse (25).

#### Etiologi/ patogenese

Underveis i differensieringen til modne B og T lymfocytter skjer det en onkogen utvikling slik at det oppstår en klonal proliferasjon. Vesentlig i denne utviklingen er transformasjoner som følge av translokasjoner og feil i differensieringsprosessene.

Etiologien ved non Hodgkins lymfom er ikke helt klarlagt. Infeksiøse agens kan medvirke til utviklingen av ulike former for B-celle lymfom. Epstein Barr- virus, hepatitt C og herpesvirus 8 er assosiert med B-celle lymfom. Den viktigste risikofaktoren er imidlertid forandringer i immunsystemet, enten ved suppresjon eller autoimmunitet. Hos pasienter med HIV og reumatoid artritt er det økt insidens av NHL. Videre er sykdommen assosiert med helicobacter pylori- infeksjon, immunsuppresjon, EBV- infeksjon, cøliaki, dermatitis herpetiformis og autoimmune sykdommer. Det er ikke påvist noen sikker genetisk disposisjon for utvikling av NHL.

#### Insidens/ prevalens

Det diagnostiseres ca 600 nye tilfeller i Norge hvert år. Insidensen har vært økende over tid. Omtrent halvparten av tilfellene oppstår før 60 års alderen. Før 20 års alderen er NHL sjelden. Flere menn enn kvinner rammes (26).

#### Symptomer/ funn

Tidlige funn er vanligvis en uøm, asymmetrisk lymfeknutesvulst, vanligst i aksille, nakke, lyske eller abdomen. B-symptomer som vekttap, uforklarlig feber og nattesvette er mer vanlig hos pasienter med non Hodgkins lymfom enn ved Hodgkins lymfom. Anemi, infeksjoner og blødning kan også forekomme. Hepatosplenomegali og forstørrede retroperitoneale lymfeknuter opptrer relativt ofte, og pasienten kan presentere seg med akutte symptomer fra gastrointestinal traktus. Andre organer som hud, testis, hjerne eller thyroidea kan også affiseres.



## Diagnostikk

Utredning foregår som ved Hodgkins lymfom.

## Behandling/ prognose

Behandlingsresultatene ved NHL er blitt bedre, særlig for de aggressive typer. Komplet remisjon er oppnådd når alle symptomer på sykdom er gått tilbake og det i tillegg er fullstendig tilbakegang av kliniske, biokjemiske og radiologiske tegn til sykdom. Generelt brukes stråling ved lokalisert sykdom og en kombinasjon av stråling og kjemoterapi ved utbredt sykdom.

Stråling gis ved lavgradig lymfom i stadium I-II, høygradig lymfom i stadium I og mot rest lesjoner etter kjemoterapi. I tillegg gis stråling som palliasjon mot smertefulle lesjoner.

Kjemoterapi gis ved lavgradig lymfom i stadium III- IV og høygradig lymfom stadium II- IV. Lavgradig lymfom behandles med klorambucil og prednisolon. Ved høygradig lymfom er behandlingen individuelt tilpasset ut fra detaljerte protokoller. Primærbehandlingen er cyclofosamid, doksorubicin, vincristin og prednisolon (CHOP) hver tredje uke.

Ved non Hodgkins lymfom har overlevelsen ikke forbedret seg tilsvarende som ved Hodgkins lymfom. Fem års relativ overlevelse er henholdsvis 53,5 % for menn og 57,1 % for kvinner (9). Prognosen er best ved høygradig lymfom, der ca 50 % blir helbredet. Ved lavgradig lymfom er det bare de med lokal sykdom som kan helbredes og median overlevelse er da 10 år. Høy alder, nedsatt allmenntilstand og forekomst av B-symptomer er forbundet med dårligere prognose. I tillegg er mer enn en ekstanodal affeksjon, forhøyet LDL og stadium III og IV negative prognostiske faktorer

### **3.9.3 Burkitts lymfom**

#### Definisjon

Burkitts lymfom tilhører de aggressive, raskt voksende lymfomer av typen non- Hodgkin.

#### Etiologi/ patogenese

Neoplasmen oppstår i modne B-celler og antas å være det lymfogene korrelatet til L3 ALL. Sykdommen kan opptre sporadisk, men også endemisk i områder med malaria der den er assosiert med EBV- infeksjon (7).

### Insidens/ prevalens

Burkitts lymfom er sjelden. Median alder er 30 år (27).

### Symptomer/ funn

Hovedfunn er massiv lymfadenopati. De fleste pasienter debuterer med abdominaltumor i iliocoecalveggen. Typisk sees hevelse i mandibularegionen på grunn av forstørrede lymfeknuter. Symptomene er som ved de øvrige B-celle neoplasmer.

### Diagnostikk

1. Lymfeknutebiopsi undersøkes med tanke på immunfenotypisk undersøkelse og bestemmelse av karyotype, i tillegg til vanlig lymfemikroskopisk undersøkelse.
2. Beinmargsundersøkelse:  
Både beinmargspunksjon og biopsi skal tas for cytogenetisk, immunfenotyping og molekylærgenetisk undersøkelse.
3. Spinalvæskeundersøkelse
4. Laboratorieundersøkelser (18).

### Behandling/ prognose

Om det foreligger beinmargsaffeksjon eller ikke er uten betydning for valg av behandlingsstrategi. Rask utredning og tidlig behandlingsstart har prognostisk betydning. Sykdommen behandles etter leukemiprotokoll. De fleste pasienter kan i dag kureres med høydose kjemoterapi med methotrexat og cyclofosfamid (BFM-93- regimet) (7).

## **3.10 Monoklonal gammopati**

### Definisjon/ patogenese

Sykdommen skyldes proliferasjon av en celleklon (B- lymfocytter eller plasmaceller) som fører til overproduksjon av monoklonalt immunoglobulin. I serum finner man som regel hele immunoglobulinkomplekset, mens man i urinen har lekkasje av lette kjeder lambda eller kappa (Bence Jones proteinuri). Monoklonal gammopati omfatter flere tilstander (28):

- 1) Benign (uspesifikk) monoklonal gammopati
- 2) Myelomatose (se egen beskrivelse nedenfor)
- 3) Waldenströms makroglobulinemi (se egen beskrivelse nedenfor)
- 4) Essensiell monoklonal kryoglobulinemi
- 5) "Heavy chain disease"

6) Amyloidose (se egen beskrivelse nedenfor)

### 3.10.1 Myelomatose

#### Definisjon

Myelomatose er en neoplastisk proliferasjon av transformerte plasmaceller i beinmargen. Karakteristisk er anemi og senere generell beinmargssvikt, osteolytiske lesjoner i skjelettet, akkumulasjon av plasmaceller i beinmargen og økt utskillelse av monoklonale immunoglobuliner i blodet og urinen. Stadielinndeling a.m. Durie og Salmon eller en nyere internasjonal stadielinndeling, basert på albumin og beta-2-mikroglobulin, anvendes.

#### Etiologi/ patogenese

Etiologien er ukjent, men man antar at cytokiner, som interleukin 6, spiller en viktig rolle i sykdomsutviklingen (7). Kromosomale forandringer spiller også en rolle. Insidensen av myelomatose er litt høyere hos afrokaribiske etniske grupper sammenlignet med kaukasier (29). Stråling og herpesvirus 8 har vært mistenkt som medvirkende etiologisk faktorer, men dokumentasjon på dette mangler.

#### Insidens/ prevalens

Myelomatose er en av de vanligste maligne blodsykdommer i Norden. Insidensen er fem til seks per 100000 per år. Flere menn enn kvinner rammes (1,3:1) (30). Sykdommen rammer først og fremst eldre. Median alder ved diagnostidspunkt er 68 år. 2 % av dem som får sykdommen er under 40 år og 15 % er under 60 år (9).

#### Symptomer/ funn

De vanligste symptomene er relatert til anemi, beinsmerter, infeksjon og nyresvikt. Pasientene har oftest smerter i ryggen, men også i lange rørknokler, bekken, ribbein og i skallen. Patologiske frakturer forekommer og dette kan være første symptom på sykdommen. Generelle anemisyntomer som slapphet, blekhet, dyspnoe og takykardi er ofte tilstede. Hyppig sees infeksjoner og blødninger på grunn av nøyropeni og trombocytopeni. I tillegg kan det være tegn på nyresvikt og hypercalcemi med polyuri, kvalme, obstipasjon, slapphet, kløe og ødemer.

## Diagnostikk

### 1. Laboratorieprøver:

Vanligvis normokrom, normocytær eller makrocytær anemi. Nøytopeni og trombocytopeni oppstår sent i forløpet. SR er forhøyet. Alkalisk fosfatase, serum kalsium, urea, kreatinin og urinsyre kan være forhøyet. Ved avansert sykdom er serum albumin redusert.

2. Blodutstryk viser pengerulldannelse av erytrocytter. Leukocytter og trombocytter er normale. Plasmaceller skal ikke forekomme.

3. Røntgen av skjelett viser lytiske forandringer hos de fleste pasienter. Disse forekommer hyppigst i skallen, columna, ribbein og proksimalt i lange rørknokler.

4. Elektroforese av serum og urin gir diagnosen. Følgende kriterier er mest brukt i Norden:

A. Monoklonalt immunoglobulin (M-komponent) i serum av en av nedenstående typer

- Type IgG > 30 g/l
- Type IgA > 20 g/l
- Type IgD eller IgE uavhengig av konsentrasjon
- Og/ eller urinutskillelse > 1 g/24 timer av M-komponent type kappa eller lambda lette kjeder

B. M-komponent i serum og/ eller urin i lavere konsentrasjoner enn nevnt i første punkt.

C. 10 % plasmaceller eller mer i aspirat av beinmarg, eller plasmacytose i biopsi fra skjelett- eller bløtvevstumor.

D. Osteolytiske skjelettdestruksjoner

For å stille diagnosen kreves A+C, A+D eller B+C+D (30).

## Behandling/ prognose

Det finnes ingen kurativ behandling for myelomatose. Målet med behandlingen er å forbedre livskvaliteten og forlenge levetiden. Kjemoterapi er effektivt hos de fleste pasienter og den konvensjonelle behandlingen har vært melfalan i kombinasjon med prednisolon. I dag brukes denne behandlingen stort sett bare hos pasienter over 65 år. Behandlingen gir ikke komplett remisjon og reduserer muligheten til å høste hematopoietiske stamceller.

Hos yngre pasienter (under 65 år) anbefales høydosebehandling med autolog stamcelletransplantasjon (HMAS). Induksjonsbehandlingen bør være så kort som mulig. To til tre sykluser av cyklofosamid og dexamethason (CyDex) er den vanligste kuren. Ved respons høstes stamceller, etter at det er gitt "høstekur" med cyclofosamid. Etter tre til fire uker gis høydose melfalan og 48 timer deretter de autologe stamcellene intravenøst. Interferon alfa og Bortezomib gis i kliniske studier som vedlikeholdsbehandling for å forsinke tilbakefall (29).

Nye studier tyder på at thalidomid er effektivt i behandlingen av myelomatose og gir færre tilbakefall etter beinmargstransplantasjon. Man vet foreløpig ikke helt hva medikamentet betyr for livskvalitet og overlevelse, og det er flere alvorlige bivirkninger ved denne behandlingen. Thalidomid brukes spesielt ved residiv, men også i primærbehandling (31).

I tillegg til spesifikk terapi finnes det en rekke typer støttende behandling. Stråling gis mot smertefulle skjelettmetastaser. Bisfosfonat hevdes å bedre beintettheten og dermed redusere antall skjelettkomplikasjoner.

Sykdommen kan fortsatt ikke kureres, men overlevelsen har økt hos pasienter som har motatt høydosebehandling med autolog stamcellestøtte. Gjennomsnittlig overlevelse hos pasienter under 60 år er 5,3 år etter HMAS, mot 3,5 år med konvensjonell behandling (32). Negative prognostiske faktorer er høy alder, nedsatt allmenntilstand, nedsatt nyrefunksjon, uttalt osteolyse og hyperkalsemi.

### **3.10.2 Makroglobulinemi/ Morbus Waldenström**

#### Definisjon/ patogenese

Tilstanden defineres som en lavgradig malign lymfoproliferativ sykdom med produksjon av monoklonalt IgM (28).

#### Insidens/ prevalens

Sykdommen er sjelden og opptrer vanligvis hos menn over 50 år.

#### Symptomer/ funn

Vanligvis er det en snikende utvikling med tretthet og vekttap. Det opptrer hyppig symptomer på hyperviskositet, med synsforstyrrelser, forvirring, neurologiske symptomer, muskelsvakhet

og hjertesvikt. Anemi, delvis forårsaket av økt blodvolum, er ofte et problem, det samme er blødningstendens sekundært til trombocytopeni/ -pati og makroglobulinets interaksjon med koagulasjonsfaktorer. Moderat lymfeknutesvulst, samt hepato- og/ eller splenomegali sees.

### Diagnostikk

Diagnosen baserer seg på funn av monoklonalt IgM i serum, vanligvis over 15 g/l, sammen med infiltrasjon av lymfoplasmacytoide celler i beinmarg eller lymfeknuter.

### Behandling/ prognose

Pasienter uten symptomer, signifikant hepatosplenomegali, adenopati eller anemi, trenger ingen behandling. For pasienter med symptomer er ulike typer kjemoterapi aktuelle. Kronisk anemi kan kreve jevnlig transfusjoner. Akutt hyperviskositetssyndrom behandles med plasmaferese (7).

## **3.10.3 Amyloidose**

### Definisjon

Amyloidose er en heterogen sykdomsgruppe karakterisert av ekstracellulær deponering av amyloid, et komplekst, uløselig materiale bestående av proteinfibriller (7). Sykdommen klassifiseres etter type fibrilleprotein; systemisk amyloidose, hereditær amyloidose, sentralnervøs amyloidose og lokalisert amyloidose. Systemisk amyloidose deles igjen inn i primær/ idiopatisk amyloidose (AL amyloidose), myelomatoseassosiert systemisk amyloidose (AL amyloidose) og reaktiv/ sekundær amyloidose (AA amyloidose) (9).

### Etiologi/ patogenese

Amyloid kan avleires lokalt i ett organ eller finnes i ulike organer. Avleiringene forsvinner sjelden og fører til sykdom ved at de skader funksjonen i organet. Ved AL amyloidose utgjøres avleiringen av lette kjeder av monoklonale immunoglobuliner og tilstanden er assosiert med monoklonale B-cellessykdommer, som myelomatose og Waldenstrøms makroglobulinemi.

Ved AA amyloidose er det forhøyet nivå av serum amyloid A (SAA). AA amyloid er et uspesifikt akutfaseprotein som produseres i lever ved kroniske infeksjoner, som tuberkulose og osteomyelitt, visse kroniske inflammatoriske sykdommer som revmatoid artritt og Mb.

Crohn, og enkelte kreftsykdommer som Hodgkins lymfom og nyrecarcinom (33). De hyppigst involverte organer er lever, milt, nyre, hjerte og pancreas.

Ved sentralnervøs amyloidose er det avleiring av betaprotein i hjernen. Dette sees ved Alzheimers demens, Down syndrom og Creutzfeldt Jakobs sykdom.

### Insidens/ prevalens

Det er ikke gjort noen gode prevalensstudier på amyloidose. Det er betydelig geografisk variasjon av amyloidose på grunn av ulik genetikk, forekomst og behandling av disponerende sykdommer.

### Symptomer/ funn

Symptomer og funn varierer med hvilke organ som affiseres, og symtombildet er ofte ukarakterisk. Proteinuri og redusert nyrefunksjon er vanlig, spesielt ved AA amyloidose. Symptomer ved amyloidose kan være slapphet, diaré, vekttap, tarmlørdning, slimhinne- og hudblødninger, ødemer og carpal tunnel syndrom. Pasienten kan presentere seg med hepatosplenomegali, nyresvikt, hjertesvikt, perifer nevropati og hudmanifestasjoner som petekkier, ekkymoser, purpua, noduli, papler og amyloide plakk.

### Diagnostikk

1. Laboratorieprøver viser vanligvis forhøyet CRP og SR ved AA amyloidose. Ved AL amyloidose er SR forhøyet og CRP vanligvis normal. Urin- stix vil i de fleste tilfeller vise proteinuri.
2. Biopsi er nødvendig for å stille diagnosen. Ved systemisk amyloidose er vanligvis finnålsaspirasjon av abdominalt subkutant fettvev førstevalg.

### Behandling/ prognose

Behandlingen ved amyloidose er som regel støttende, og sykdommen kan sjelden kureres. Flere typer cytostatika har vært forsøkt uten å kunne helbrede sykdommen. Ved AA amyloidose er målet med behandlingen å redusere dannelsen av SAA protein og avleiring av proteinfibriller og det er derfor et viktig med optimal behandling av grunnsykdom. Ved AL amyloidose har autolog stammcelletransplantasjon etter høydose melfalanbehandling forbedret prognosen. Lokaliserte svulster av amyloid kan fjernes kirurgisk.

Prognosen avhenger av utbredelse av amyloid og grunnsykdommen. Redusert nyrefunksjon på diagnosetidspunkt, hjerteaffeksjon og dårlig respons på initial behandling er forbundet med dårlig prognose. Median overlevelse ved AL amyloidose er ca 14 måneder og ved AA amyloidose ca to til tre år (9).

### **3.11 Idiopatisk trombocytopenisk purpura (ITP)**

#### Definisjon/ patogenese

ITP er en tilstand med autoantistoff-sensitivisering av trombocytene. Dette gjør at blodplatene brytes ned raskere enn normalt, slik at levetiden reduseres fra en knapp uke til få timer.

#### Insidens/ prevalens

ITP er en ganske vanlig tilstand, med høyest insidens hos kvinner i alderen 15- 50 år.

#### Symptomer/ funn

Sykdommen utvikler seg oftest snikende med petekkier, blåmerker og menorrhagi. Slimhinneblødninger opptrer i alvorlige tilfeller. Tilstanden er imidlertid ofte asymptomatisk, og oppdages først ved rutinemessig blodprøvetaking. Milten er ikke forstørret.

#### Diagnostikk

Platetallet er lavt (ofte  $10\text{-}50 \times 10^9/l$ ), mens Hb og leukocytall er normale. Beinmargsutstryk viser økt antall megakaryocytter.

#### Behandling/ prognose

Hos barn og unge er ITP oftest akutt, gjerne som følge av en virusinfeksjon, og kan da helbredes. Kronisk, residiverende ITP kan ikke kureres. Ofte har den et spontant remitterende forløp med gode og dårlige perioder, der infeksjoner og menstruasjon utløser gjerne forverrelser. De fleste pasienter responderer godt på kortikosteroider; for andre må splenektomi vurderes. Andre behandlingsformer er høydose immunoglobuliner og immunsuppressiva. Ved livstruende blødninger gis trombocytkonsentrat (7).



### 3.12 Myeloproliferative sykdommer

Myeloproliferative sykdommer omfatter en gruppe tilstander karakterisert ved klonal proliferasjon av en eller flere hemopoietiske komponenter i beinmargen, eventuelt også i lever eller milt. Betegnelsen inkluderer kronisk myelogen leukemi, essensiell/primær trombocytemi, polycytæmia vera og myelofibrose. De tre sistnevnte klassifiseres som non-leukemiske myeloproliferative tilstander. I tillegg til de fire hovedtypene finnes ulike overgangsformer (7).

#### 3.12.1 Kronisk myelogen leukemi (KML)

##### Definisjon/ patogenese

KML er en neoplastisk stamcellesykdom karakterisert ved abnorm nydannelse og opphopning av granulocytter og myeloide forstadier i blod, beinmarg og andre organer. I tillegg finner man hos ca 90 % en kromosomanomali (Philadelphiakromosomet, Ph), som oppstår ved translokasjon mellom kromosom 9 og 22 (6). Resultatet av translokasjonen er et nytt hybridgen, BCR-ABL, som koder for et fusjonsprotein, bcr-abl, med høy tyrosinkinaseaktivitet. Dette fører til oppregulering av celleproliferasjonen i den maligne celleklon. Hos noen få pasienter som klinisk og morfologisk har KML, mangler Ph-kromosomet, men man kan da likevel påvise BCR-ABL- genet i leukemicellene (34).

##### Insidens/ prevalens

Det diagnostiseres årlig ca 50 nye tilfeller av KML i Norge. Sykdommen opptrer hyppigst i aldersgruppen 40- 60 år, men også barn rammes (34). Sykdommen er hyppigst hos menn (1:2) (35).

##### Symptomer/ funn

Hos mange av pasientene oppdages sykdommen tilfeldig ved rutinemessig blodprøvetakning, mens andre har mer uttalte symptomer med slapphet, feber, blødningstendens og skjelettsmerter. Vanligvis utvikler sykdommen seg snikende i løpet av måneder, med anemisympptomer, nattesvette og vekttao. Hepatomegali er vanlig, lymfeknutesvulst er sjelden (34).

##### Diagnostikk

Blodprøver viser leukocytose. Morfologisk undersøkelse av blod og beinmargstryk viser diagnostiske forandringer. Beinmargen er hypercellulær med venstreforskjøvet myelopoiese,

mens perifert blod har venstreforskyvning med nøytrofili, eosinofili, basofili og monocytose. Videre skal blod og perifert blodutstryk sendes til kromosomanalyse og molekylærgenetisk undersøkelse på hybridgenet BCR- ABL med PCR eller FISH.

#### Behandling/ prognose

Pasienter med KML gjennomgår vanligvis tre sykdomsfaser og sykdomsutviklingen er forbundet med økende behandlingsresistens. Når diagnosen stilles er de fleste i kronisk fase, som vanligvis varer i fire til seks år. Man har da mindre enn 12 % blaster i beinmarg eller perifert blod. I neste fase, aksellerert fase, som varer ca ett år, øker symptomene. Det er flere blaster i perifert blod og behandlingsresponsen reduseres. Etter dette går man gjerne over i den siste fasen, blastfasen, med mer enn 30 % blaster i beinmarg eller perifert blod og med et bilde som ligner akutt leukemi. Median overlevelse er da tre til seks måneder (34).

Imatinib (Glivec) er en tyrosinkinasehemmer som i dag er førstevalg ved behandling av KML. Medikamentet brukes i behandling av voksne pasienter med Ph+ og/ eller BCR-ABL- positiv KML i alle sykdomsfaser. Dette er en dyr, men for de fleste en effektiv behandling. En undersøkelse gir et konservativt estimat på 50 % overlevelse i drøyt 10 år for pasienter som behandles med imatinib, mot fem år for pasienter som behandles med interferon (34).

Andre medikamenter som fortsatt er i bruk er hydroxyurea og busulfan (Myleran). Allogen stamcelletransplantasjon er imidlertid den eneste behandlingsmetoden som med sikkerhet kan kurere sykdommen, men er i seg selv en svært risikabel behandling. Den er dermed forbeholdt yngre pasienter med middels eller høy risikoskår.

### **3.12.2 Essensiell/ primær trombocytomi**

#### Definisjon/ patogenese

Primær trombocytomi er en kronisk myeloproliferativ sykdom karakterisert av vedvarende trombocytose og en abnorm proliferasjon av megakaryocytter. Med tilstanden følger økt risiko for både trombotiske og hemorragiske komplikasjoner. (36). Etiologien er ukjent.

#### Insidens/ prevalens

Insidensen er ca en per 100 000 per år i Skandinavia. (36). Tilstanden debuterer vanligvis i 60- 70 års alderen. (11).

### Symptomer/ funn

De fleste tilfellene oppdages ved rutinemessige blodprøver mens pasienten ennå ikke har symptomer. Diagnosen stilles også ofte i forbindelse med trombose, lungeemboli eller blødning.(35). Et karakteristisk symptom er erytromegali, en brennede følelse i hender og føtter. Ca 40 % har splenomegali, mens noen har atrofisk milt på grunn av infarkter. (7).

### Diagnostikk

Diagnosekriteriene for primær trombocytemi er trombocytter over  $600 \times 10^9$ , normal eller lav Hb, ingen jernmangel, Philadelphia kromosom negativitet samt ingen eller sparsom fibrose i beinmarg. I perifert blodutstryk sees økt antall plater og fragmenterte megakaryocytter. Andre årsaker til økt platetall må utelukkes før diagnosen kan stilles.

### Behandling/ prognose

Behandlingen tar sikte på å kontrollere platetallet for å redusere risikoen for trombose og blødning. Hvis platetallet overstiger  $1000 \times 10^9$  /L bør behandling starte, men hvis det finnes andre risikofaktorer for trombose bør behandling vurderes tidligere. Cytoreduktiv behandling med hydroksyurea er mest brukt, ofte i kombinasjon med acetylsalisylsyre. Interferon alfa er også effektivt, spesielt hos yngre pasienter. Kliniske studier viser at anagrelid er et lovende medikament og anvendes nå som førstevalg hos yngre pasienter. Prognosen er god. Ca 80 % lever etter 10 år. Det er imidlertid økt risiko for trombotiske og hemoragiske komplikasjoner, spesielt for eldre pasienter (36).

## **3.12.3 Polycytemia vera**

### Definisjon

Polecytemia vera defineres som ukontrollert hemopoiese på grunn av klonal stamcelledefekt. Dette fører til økt erytrocyttmasse og forhøyet hematokrit og er ofte ledsaget av leukocytose og trombocytose (12).

### Etiologi/ patogenese

Etiologien er ukjent, men tilstanden er assosiert med en rekke kromosomale forandringer. Klonal stamcelledefekt fører til beinmargsproliferasjon og myeloid metaplasi, noe som kan føre til ekstramedullær hemopoiese med spleno- og hepatomegali. Med stigende hematokritverdier øker blodets viskositet. Hypervolemi og hypermetabolisme forekommer også.

### Insidens/ prevalens

Insidensen er ca en per 100000. Årlig er det ca 100 nye tilfeller av polycytemia vera i Norge (13). Tilstanden debuterer oftest i 50-60 års alderen, hyppigere hos menn enn hos kvinner (1,2:1) (12).

### Symptomer/ funn

De vanligste symptomene er tretthet, hodepine og konsentrasjonsvanker. I tillegg sees dyspnoe, nattesvette, hudkløe, spesielt etter varme bad, samt konjunktival blodutredelse. Pasienten er ofte rødmsuset og stasepreget, og hver tredje pasient har hypertensjon. Splenomegali oppstår hos 75 %. Pasientene kan ha blødninger eller tromboemboliske episoder. Ulcus pepticum oppstår hos 5- 10 % av pasientene.

### Diagnostikk

Hovedkriterier:

1. Rødt cellevolum  $\geq 36$  ml/ kg for menn og  $\geq 32$  ml/ kg for kvinner
2. Normal arteriell oksygenmetning
3. Splenomegali

Bikriterier:

1. Trombocytter  $\geq 400 * 10^9 /L$
2. Leukocytter  $\geq 12 * 10^9 /L$
3. S- kobalamin  $\geq 900$  pmol/L

For å stille diagnosen kreves alle tre hovedkriterier eller to hoved- og to bikriterier (13).

Hemoglobin og hematokrit er forhøyet, mens erytropoietinkonsentrasjonen i plasma er lav eller ikke målbar. Beinmargen er hyperplastisk med livlig erytropoiese.

### Behandling/ prognose

Behandlingen består av gjentatte venesectioer til hematokritverdien er mindre eller lik 0,43 hos kvinner og 0,45 hos menn (15). Hydroksyurea anvendes for å redusere trombocyttd antallet ved stor tromboserisiko. Fosfor-32 terapi kan brukes hos eldre pasienter og er et myelosuppressivt middel. Kliniske forsøk viser at interferon også kan ha effekt, men det kreves ytterligere studier for å fastslå effekten med sikkerhet.

### 3.12.4 Myelofibrose

#### Definisjon

Dette er en myeloproliferativ tilstand med abnorm ekstramedullær hematopoietisk proliferasjon, forekomst av røde og hvite forstadier i blod, samt tiltagende beinmargsfibrose.

#### Etiologi/ patogenese

Etiologien er ukjent. Defekten er lokalisert i den myeloide stamcelle. En hypotese er at fibroblastene er stimulert av vekstfaktorer og andre proteiner som skilles ut fra megakaryocytter og trombocytter. Andre myeloproliferative sykdommer disponerer for sekundær myelofibrose.

#### Insidens/ prevalens

Ca en per 100 000 per år. De fleste som rammes er over 60 år.

#### Symptomer/ funn

Mest vanlig er en langsom sykdomsdebut med symptomer på anemi. I tillegg kommer symptomer som følge av splenomegali, det vil si følelse av oppblåsthet og magesmerter. Vekttap, anoreksi, feber og nattesvette er vanlig. Noen pasienter kan ha blødningsforstyrrelser og beinsmerter. Kliniske funn ved myelofibrose er splenomegali, gnidningslyd over milten og petekkiale blødninger.

#### Diagnostikk

##### 1. Laboratorieprøver:

Normokrom, normocytær anemi er vanlig, men noen pasienter har normal eller forhøyet Hb. Ved diagnosetidspunkt er leukocytter og trombocytter vanligvis forhøyet. Senere i forløpet oppstår leukopeni og trombocytopeni.

##### 2. Blodutstryk er leukoerytoblastisk med karakteristisk poikilocytose, det vil si dråpeformet erythrocytter.

##### 3. Beinmargen er fibrotisk og hypercellulær.

#### Behandling/ prognose

Det finnes ingen kurativ behandling. Målet med behandlingen er bedring av symptomer og livskvalitet. Asymptomatiske pasienter skal ikke behandles. Ved alvorlig anemi gis blodtransfusjoner og folsyretilskudd. Ved splenomegali kan hydroxyurea gi en bedring av

symptomer. Splenektomi bør vurderes hos pasienter med alvorlig, symptomgivende splenomegali. Allogen stamcelletransplantasjon er aktuelt kun for noen utvalgte yngre pasienter. Prognosen avhenger av hemoglobinkonsentrasjonen og trombocyttnivået på diagnosetidspunktet. Noen pasienter forblir asymptomatiske i flere år. Median overlevelse er 3, 5 år. Dødsårsaker er hjertesvikt, infeksjoner og transformasjon til akutt myelogen leukemi.

### **3.13 Dyp venøs trombose (DVT)**

#### Definisjon

Dette er en akutt tilstand med delvis eller total okklusjon på grunn av trombedannelse i de store dype venene. Vanligvis rammes underekstremitetens venesystem, men trombe kan også oppstå i vener sentralt og i overekstremitetene.

#### Etiologi/ patogenese

Tromboseringen skyldes en kombinasjon av redusert blodstrøm, aktivering av blodets koagulasjonsfaktorer og skade på veneveggen (Virchows triade) (37). Ved dannelse av en venøs trombe er stase og aktivering av koagulasjonsfaktorer viktigst.

En rekke faktorer er forbundet med økt risiko for venøs trombose: Immobilisering og sengeleie etter kirurgiske inngrep, i sær etter abdominal- og ortopedkirurgi, tidligere venøs trombose, røyking, bruk av p- piller, økende alder, traumer, overvekt, svangerskap, fødsel, lange reiser, infeksjon, maligne sykdommer, hjertesvikt, polycytemi og hjerneslag. Medfødt mangel på antitrombin III, protein C eller protein S øker også risikoen for venøs trombe. Faktor V Leidenmutasjon, som fører til aktivert protein C resistens, er den vanligste arvelige defekten som fører til økt risiko for venøs trombose (14).

#### Insidens/ prevalens

Insidensen er 1,5- 2 per 1000 per år, og er økende etter 40- 50 års alderen (9).

#### Symptomer/ funn

Typiske symptomer er smerte, hevelse og rubor på affisert side. Ved undersøkelse finnes økt hudtemperatur, konsistens og omkrets av den aktuelle ekstremitet. Palpatorisk ømhet i tykkleggen, positiv Homanns tegn, hoftesmerter og feber er upålitelige tegn.

## Diagnostikk

Klinisk diagnose er vanskelig. Det er i tillegg nødvendig med laboratorieprøver og billeddiagnostiske undersøkelser.

### 1. Laboratorieundersøkelse:

CRP over 10 mg/ml har høy sensitivitet, men spesifisiteten er lavere. D-dimer har også høy sensitivitet. I tillegg tas Hb, leukocytter, trombocytter, cefotest, INR (dersom pasienten står på Marevan), kreatinin og eventuelt leverprøver og andre prøver ut fra klinisk problemstilling. I tillegg bør trombofilprøver som antitrombin, protein C og S, APC ratio og lupus antikoagulant/ cardiolipin, tas hos pasienter under 60 år og eventuelt hos eldre pasienter med residiverende tromber eller store tromber.

### 2. Ultralyd og/ eller venografi gjøres for å verifisere diagnosen. Ultralyd er god ved trombe i vena poplitea og vena femoralis, men er mer usikker ved trombe i legg- og bekkenvenner. Ved usikre ultralydfunn eller negativ ultralyd hos pasient med forhøyet D-dimer utføres venografi for å avklare diagnosen.

## Behandling/ prognose

Standardbehandlingen er lavmolekylært heparin (i Norge Fragmin eller Klexane) og Marevan. Behandlingen bør startes så rask som mulig på klinisk mistanke. Lavmolekylært heparin gis subkutant i minst fire- fem dager. Marevan innledes oftest dagen etter start med lavmolekylært heparin. Marevan og lavmolekylært heparin gis samtidig til INR her vært i terapeutisk område (2,0- 3,0) i en til to dager (38).

Kateterbasert lokal trombolytisk behandling kan gjøres ved femoropopliteale eller iliofemorale tromboser hos yngre pasienter (under 70 år). Symptomene bør ikke ha vart over tre uker. Katerbasert lokal trombolytisk behandling kan også brukes ved andre proksimale tromber (v. axillaris, v. subclavia og v. cava superior) og ved truet sirkulasjon.

Sekundærprofylakse med Marevan anbefales i tre til seks måneder ved førstegang DVT. Langvarig eller livslang Marevanbehandling anbefales hos pasienter med annengangs DVT, familiær opphopning av DVT, protein C- eller S mangel eller APC resistens. INR skal ligge i området 2, 0- 3, 0.

### 3.14 Lungeemboli

#### Definisjon

Ved lungeemboli oppstår okklusjon av en eller flere grener av arteria pulmonalis. Dette skyldes ofte løsrevne tromber fra dype vener i bekken, lår og legger. Det kan også skyldes løsrevne tromber fra hjertet ved atrieflimmer og hjerteinfarkt. Videre kan selve trombemassen også bestå av luft, fett eller tumorvev.

#### Etiologi/ patogenese

Etiologi og risikofaktorer for lungeembolisme er de samme som for dyp venetrombose.

#### Insidens/ prevalens

Insidensen er ukjent. Tilstanden anslås å ramme 10 000-15 000 pasienter i Norge årlig.

Insidensen øker med alderen (14).

#### Symptomer/ funn

Symptomene avhenger av lokalisasjon og utbredelse og om det utvikles lungeinfarkt.

Lungeemboli har som regel et subakutt forløp med ingen eller diffuse symptomer, som uro og angst. Vanligste symptomer og funn er stikkende, respirasjonsavhengige brystmerter,

dyspnoe og takykardi. I tillegg kan pasienten ha hemoptyse, feber, cyanose og venestuvning.

Ved massiv lungeemboli får pasienten akutt sirkulatorisk kollaps med symptomer på sjokk.

Det er oftest ingen eller ukarakteriske funn over lungene.

#### Diagnostikk

Klinisk diagnostikk er vanskelig og laboratorieprøver har liten diagnostisk verdi.

1. Laboratorieprøver: En rekke blodprøver, der den viktigste er D-dimer som har høy sensitivitet. Arteriell blodgass viser typisk lav  $pO_2$  og normal eller lav  $pCO_2$ .
2. EKG er vanligvis normalt, men kan vise høyrebelastning med invertert T-bølger i de høyresidige prekordialavledningene og utvikling av p- pulmonale.
3. Billeddiagnostiske undersøkelser: Røntgen thorax er oftest normalt, men kan vise infiltrat eller pleuravæske. Spiral CT og/ eller lungescintigrafi bør gjøres på de fleste pasienter med mistenkt lungeemboli.
4. Eventuelt bør også ekkokardiografi og pulmonal angiografi utføres.



### Behandling/ prognose

Ved klinisk mistanke om lungeemboli bør behandlingen startes umiddelbart.

Standardbehandlingen er lavmolekylært heparin med samtidig start av Marevan. Varigheten av Marevanbehandlingen er minimum seks måneder og INR skal da ligge mellom 2, 0- 3, 0 (39).

Trombolysebehandling bør overveies ved massiv lungeemboli som medfører perfusjonsdefekter tilsvarende 30 % av lungekretsløpet eller i situasjoner der det systemiske kretsløpet er påvirket i form av hypotensjon. Det finnes en rekke absolutte kontraindikasjoner for trombolytisk behandling. Der det er relative kontraindikasjoner tilstede må indikasjonen veies opp mot blødningsrisiko.

### **3.15 Blødningstendens**

#### Definisjon/ etiologi

Blødningstendens defineres som defekt i hemostasen. Dette kan ha mange årsaker. Det kan blant annet skyldes karskjørhet kongenitalt (Osler- Weber- Rendu syndrom) eller ervervet (vaskulitt, skjørbuk, traume, cushings syndrom, senil purpura)), trombocytopeni (beinmargssvikt, ITP, DIC, TTP, mangel på B12 eller folat) eller trombocytopeni (von Willebrand sykdom, myeloproliferative sykdommer, levercirrhose, uremi, behandling med platehemmere). Videre kan det skyldes defekter i koagulasjonssystemet, enten arvelige (faktor VII- mangel/ hemofili A og faktor IX- mangel/ hemofili B) eller ervervede (antikoagulantia, leversvikt, DIC, malabsorbsjon av K- vitamin).

#### Insidens/ prevalens

Bruk av antikoagulantia og antitrombotiske midler gjør blødningstendens til et vanlig problem i allmennpraksis (14).

#### Symptomer/ funn

Symptomene varierer med årsaken til blødningstendensen. Trombocytopeni/ -pati og karskjørhet gir oftest små (petekkiale) blødning i hud, mens koagulasjonsdefekter gjerne gir større hudblødninger, spontanblødninger i ledd eller langvarig blødning etter mindre inngrep. Hvis tilstanden opptrer hos flere familiemedlemmer tyder dette på arvelig sykdom, oftest von Willebrand. Avhengig av den underliggende årsaken kan man ha andre symptomer, blant annet på leversykdom, nyresvikt og malign hematologisk sykdom.

## Diagnostikk

Generell utredning starter med enkle blodprøver som trombocytter, leukocytter og Hb, samt blodutstryk. Blødningstid er forlenget ved trombocytopeni/ -pati og von Willebrands sykdom. INR er forhøyet ved leversvikt, K- vitaminmangel og behandling med Marevan. Cephotest er forlenget ved von Willebrand sykdom, DIC, lave verdier av faktor VIII eller IX, samt ved behandling med heparin. Hvis disse prøvene er normale kan årsaken til blødningstendensen være blant annet bindevevssykdommer, infeksjoner eller Cushings sykdom.

## Behandling/ prognose

Avhenger av årsaken til blødningstendensen.

### **3.15.1 Hemofili A og B**

#### Definisjon

Hemofili er en betegnelse på flere arvelige tilstander som har nedsatte mengder av spesifikke koagulasjonsfaktorer. De vanligste formene er mangel på faktor VIII (hemofili A) og mangel på faktor IX (hemofili B).

#### Etiologi/ patogenese

Både hemofili A og B er kjønnsbundne sykdommer som nedarves X- bundet resessivt. Kvinner vil altså bare kunne være bærere, mens den kliniske tilstanden bare sees hos menn. 30 % av pasientene har hemofili som følge av nye mutasjoner, og disse mangler derfor familiehistorie om tilstanden.

#### Insidens/ prevalens

Til sammen er det ca 350 pasienter i Norge med hemofili A og B. Hemofili A har ca fem ganger høyere prevalens enn hemofili B (9).

#### Symptomer/ funn

Klinisk er det ikke mulig å skille hemofili A og B. Avhengig av graden av faktormangel inneles hemofiliene i milde, moderate og alvorlige. Uansett grad av sykdommen ser man blødninger allerede ved lettere eller moderate traumer og etter kirurgiske inngrep. Spontane blødninger sees først ved moderat eller alvorlig faktormangel. Ved den alvorligste formen sees spesielt leddblødninger. Barn med hemofili har vanligvis ingen symptomer i tiden før de begynner å krabbe og gå.

Kvinnelige bærere har økt blødningsrisiko ved kirurgiske inngrep og det skyldes at de bare har halvparten av normal faktorkonsentrasjon.

### Diagnostikk

INR er normal, trombocytall er normalt og Cephatest er forlenget. I tillegg gjøres måling av koagulasjonsaktivitet for faktor VIII og IX

### Behandling/ prognose

Målet med behandlingen er å hindre blødning og blødningsskader. Behandlingen avhenger av tilstandens alvorlighetsgrad, men generelt er hovedbehandlingen å tilføre den manglende faktor. Blødninger kan behandles når disse opptrer, eller det kan gis profylaktisk behandling for å hindre blødninger.

Ved mild til moderat hemofili A kan desmopressin gis ved mindre til moderate blødninger, tanntrekninger og mindre kirurgiske inngrep. Behandlingen bør kombineres med tranexamsyre (Cyklocapron). Moderat grad av hemofili B behandles med faktor IX-konsentrat.

Alvorlig grad av hemofili behandles profylaktisk med hjemmetransfusjoner av faktorkonsentrat og denne behandlingen starter ved fire- fem års alder. Ved akutte blødninger tilføres ytterligere faktorkonsentrat. Behandlingen bør startes så snart som mulig, og den avhenger av lokalisasjon og alvorlighetsgrad av blødningen. Blødninger i ledd behandles med immobilisering og nedising. Ikke-steroide antiinflammatoriske midler og intramuskulære injeksjoner er kontraindisert ved alvorlig hemofili (8).

Prognosen ved hemofili er god med adekvat behandling.

## **3.15.2 von Willebrands sykdom**

### Definisjon

Von Willebrand sykdom er en heterogen sykdomsgruppe med varierende blødningstendens.

### Etiologi/ patogenese

Von Willebrand er en arvelig sykdom som overføres autosomt dominant. Tilstanden skyldes nedsatt mengde av eller mangel på von Willebrand faktor (type I og III), eventuelt funksjonelt

defekt molekyl (type II) (8). Von Willebrand faktor er bærer-molekyl for faktor VIII og er nødvendig for adhesjon av blodplater til subendotel i karvegg

### Insidens/ prevalens

Ca 600 personer lever med von Willebrands sykdom i Norge (9).

### Symptomer/ funn

Det typiske symptomet ved von Willebrand sykdom er slimhinneblødning. Ved manglende von Willebrand faktor vil det bli betydelig nedsatt mengde faktor VIII, og da kan også spontane ledd- og muskelblødninger oppstå.

### Diagnostikk

Blødningstiden er forlenget eller normal. Cephotest kan være forlenget. Påvisning av nedsatt mengde eller funksjon av von Willebrand faktor er diagnostisk.

### Behandling/ prognose

Behandlingen avhenger av sykdomstype. Ved type I behandles blødninger med desmopressin, det samme gjelder ved tanntrekning og mindre kirurgiske inngrep. Desmopressin har ingen effekt ved type II og III. Alle behandlingskrevende blødninger ved type II og III, samt alvorlige blødninger ved type I, behandles med tilførsel av konsentrat som inneholder både funksjonell von Willebrand faktor og faktor VIII.

## DEL 2

I desember 2004 deltok vi på et todagers innføringskurs i DocMap. Vi lærte da å legge dokumenter fra Word-format ut i databasen, lage linker til eksisterende sider på internett samt å drive opplæring av nye brukere.

Personer som arbeider med DocMap kan ha en av tre roller. "Dokumentansvarlig" har ansvar for at den dokumentasjon som avdelingsledelsen bestemmer skal være allment tilgjengelig blir lagt ut i databasen. Dette kan være forskjellige typer personell, i eller utenfor avdelingen, som har fått opplæring i denne typen arbeid. "Utarbeideren" er forfatteren av dokumentet, vanligvis en lege eller sykepleier. Dersom det er laget link til et handlingsprogram som ligger på internett, vil utarbeider som regel være en arbeidsgruppe bestående av spesialister på det aktuelle området. "Godkjenner" er den fagperson som er medisinsk ansvarlig for at dokumentet er gyldig og faglig korrekt. På hematologisk seksjon ved UNN har man fordelt forskjellige sykdomsgrupper på de overlegene som arbeider mest med de ulike sykdommene.

Den personen som skal legge dokumenter inn i DocMap må være tilknyttet Helse Nord RHF's intranett, og må derfor ha brukernavn og passord. Arbeidet starter på DocMaps egen forside, som er laget som en link fra UNNs hjemmeside. Man logger seg på med eget brukernavn og passord. For å legge ut et dokument går man først på fil på "verktøylinjen", og deretter på "nytt dokument". Man må så klassifisere dokumentet som enten et grafisk dokument, dokument, sjekklister eller e-skjema dokument. Deretter må man velge dokumenttype, for eksempel prosedyre, lover og forskrifter, retningslinjer eller skjemaer. Neste trinn er å hente et dokumentnummer. Så skal man bestemme tittel på dokumentet, og da er det viktig at dette er presist og forklarende for innholdet. Upresise titler gjør det vanskelig å finne det man søker etter og gjør DocMap til et dårligere informasjonsverktøy. Neste steg er å avklare en revisjonsdato, eventuelt velge å ikke sette revisjonsdato. Dersom man setter en revisjonsdato vil godkjenner en tid i forveien motta en e-post om dette, og godkjenneren må da godkjenne dokumentet på nytt eller gjøre nødvendige endringer. Man skal nå fylle ut feltene for hvem som er dokumentansvarlig, utarbeider og godkjenner. Videre må det avklares fra hvilken dato dokumentet skal være gyldig og hvilket gyldighetsområde dokumentet skal ha. Det kan for eksempel være gyldig i hele Helse Nord RHF, kliniske avdelinger ved UNN, eller bare ved hematologisk seksjon på UNN. Vi er nå gjennom alle de obligatoriske punktene som må fylles ut, og velger "fullfør dokumentet". Enkelt sagt har vi nå laget en plass for dokumentet i DocMap, det vil si at vi har klassifisert det og lagt inn dokumentegenskaper. Selve

dokumentet er imidlertid fortsatt ikke lagt inn. For å gjøre dette velger vi "hente og lagre fil som...". Man velger nå det dokumentet man ønsker, og velger deretter "rediger original format". Dette fører til at dokumentet åpnes i sitt originalformat. Man går inn på fil på verktøylinja, og velger "DocMap generate". Originalformatet blir nå omgjort til et html-format som kan vises i DocMap og et pdf-format som kan skrives ut. Vi velger så "lagre valgte formater". Dokumentet utgis ved å gå på "arbeidsflyt" i verktøylinjen og deretter velge "utgi".

Den fremgangsmåten vi nå har beskrevet er den som kalles omgåing av arbeidsflyt. Det innebærer at brukeren gjennomfører hele eller deler av arbeidsprosessen med et dokument selv uten å involvere forfatter og godkjenner. For at dette kan gjøres må dokumentet være godkjent på forhånd og brukeren må ha rettighet til å omgå arbeidsflyt. Hvis disse forutsetningene ikke er til stede må dokumentet først sendes til forfatter for redigering. Forfatter kan så enten omgå videre arbeidsflyt ved å godkjenne og utgi dokumentet direkte, eller sende det til godkjenner for endelig behandling. Som en del av prosessen har forfatter også mulighet til å sende dokumentet til høring.

Dersom man skal legge ut skjemaer eller lage linker til eksisterende nettsider må man gjøre noen små endringer. Man følger vanlig prosedyre frem til og med "fullfør dokumentet". Hvis man skal legge ut skjemaer, henter og lagrer man den aktuelle filen som vanlig. Man ønsker å utgi dokumentet i originalformatet og derfor lar man være å lage visningsformat og utskriftsformat. Man kan nå utgi dokumentet direkte uten videre redigering og lagring. Når det gjelder linker verken henter, redigerer eller lagrer man formatet. På denne måten utgis et tomt dokument. Man søker så opp dokumentet, velger "vis" og deretter "egenskaper" på verktøylinjen. I boksen "dokumentegenskaper" velges "dokument", og man krysser av for "ekstern dokumentkontroll" og skriver inn den aktuelle internettadressen.

Hvis man ønsker å endre på et eksisterende dokument i DocMap, er det kun noen få felt som kan forandres. Dette gjelder blant annet gyldighetsområde og hvor lenge dokumentet skal være gyldig. Det er ikke mulig å slette dokumenter som er lagt ut. Man kan imidlertid trekke dokumenter tilbake og dermed gjøre disse utilgjengelige for vanlige brukere. Det er fortsatt mulig å gjenfinne dokumentene på utvidet søk.

Når man skal finne et dokument i DocMap kan man gjøre det ved hjelp av enkelt søk. Man kan søke etter dokumenttittel, dokumentnummer og/ eller dokumentinnhold. Søkeresultatet vises i et eget felt, og dokumentet velges ved å trykke på tittelen. Dersom man ikke får de ønskede treffene av enkelt søk kan man gå videre til utvidet søk. I tillegg til de ovennevnte søkekriterier kan man da i tillegg søke på blant annet forfatter, godkjenner, gyldighetsområde og utgivelsesdato.

Vi har nå beskrevet de viktigste funksjonene ved DocMap. I tillegg finnes en rekke andre som ikke omtales nærmere her.

#### **4. RESULTATER**

Under arbeidet med denne oppgaven har vi lært hvordan man kan bruke DocMap som et verktøy i kvalitetssikring. Vi har gjennomgått kurs for å lære de praktiske sidene ved systemet og anvendt denne kunnskapen til å legge dokumenter fra hematologisk seksjon ved UNN ut i databasen. I alt ble dette 23 dokumenter som nå er tilgjengelig for alle sykehus i Helse Nord RHF. Disse omfatter handlingsprogrammer for flere sykdommer, ulike cytostatikakurer, praktiske prosedyrer, brev og studier. Se tabell 1 for oversikt over dokumentene som er lagt ut. Av de 23 dokumentene er åtte linket til handlingsprogrammer som ligger på nettsidene til Norsk selskap for hematologi, og en er linket til et handlingsprogram som ligger på hjemmesidene til den Nordiske Myelomatosegruppen. Se vedlegg 2 for eksempler på dokumenter som nå ligger i DocMap.

Som en del av arbeidet med oppgaven har vi også satt oss grundig inn i de ulike hematologiske sykdommers etiologi, patofysiologi, utredning, behandling og prognose. Dette har vi gjort for å få en større forståelse for hvilke dokumenter som er mest hensiktsmessig å ha tilgjengelige i DocMap.



## 5. DISKUSJON

Innføringen av DocMap som felles elektronisk ledelses- og kvalitetssikringssystem i Helse Nord RHF er nå påbegynt i fem av seks helseforetak. Hålogalandssykehuset HF har valgt å stå utenfor på grunn av et allerede eksisterende kvalitetssikringssystem i dette foretaket, men har likevel tilgang til dokumenter som ligger i DocMap. Per 23.06.06 var totalt 5986 dokumenter lagt ut i databasen, av disse er 2470 lagt ut fra UNN. Nye dokumenter legges ut daglig.

Under vårt arbeid med denne oppgaven har vi erfart at innføringen av DocMap er en komplisert og tidkrevende prosess. Kvalitetsrådgiver ved UNN arrangerer kurs i dette datasystemet og det er også utarbeidet en skriftlig brukermanual som gir en innføring i de arbeidsoppgaver som finnes i programmet. Likevel er det de enkelte avdelingene som får utfordringen med å sette av ressurser, inklusive personell, for å få gjennomført det praktiske arbeidet. For ansatte som til daglig jobber med andre problemstillinger og ikke har noen datafaglig bakgrunn, kan det datatekniske arbeidet være en krevende oppgave i seg selv. I tillegg er det et faktum at det med dagens ressursnivå i helsevesenet i liten grad er mulighet for frikjøp av helsepersonell til utelukkende å arbeide med DocMap. Dermed får man en situasjon der personalet får disse oppgavene ved siden av det daglige rutinearbeidet på avdelingene. Vår erfaring fra hematologisk seksjon er at disse oppgavene da nedprioriteres i en travel hverdag, med den konsekvens at innføringen drar ut i tid.

Det er også andre forhold som bidrar til at DocMap er krevende å innføre. For de enkelte avdelingene er det ønskelig å ha en gjennomgang av aktuell dokumentasjon, slik at man kan få gjort nødvendige revisjoner før utgivelse. Dette er i seg selv en tidkrevende oppgave. Samtidig er det nok mange som ikke er fullt klar over de mulighetene som finnes i systemet og som derfor ikke prioriterer dette arbeidet høyt nok. Spesielt må avdelingsledelsen ta ansvaret for den praktiske innføringen av DocMap. Et annet viktig forhold er det at Helse Nord, parallelt med DocMap, også innfører andre driftssystemer. Dette gjelder blant annet ny webportal, elektronisk saksarkiv, innkjøps- og fakturasystem og oppdateringer i Dips journalsystem. Som DocMap krever også disse andre systemene ressurser på avdelingsnivå. På grunn av den totale ressursituasjonen har man valgt å prioritere de andre systemene foran da disse er mer nødvendige i den daglige driften av avdelingene. Videre kommer den økonomiske belastningen ved innkjøp, implementering, vedlikehold og drift av DocMap. På

sikt beregnes årlige drifts- og vedlikeholdskostnader på kr 784000- en ikke ubetydelig sum i et helseforetak preget av stadige overskridelser og pålegg om innsparinger.

Endelig kan det nevnes at det i større organisasjoners natur ofte finnes en generell motstand mot forandringer; en innebygd treghet i forhold til strukturelle omveltninger. Dette kan delvis forklares ut fra forholdene som er diskutert over. En del av forklaringen kan òg være det at den nødvendige standardiseringen av arbeidsprosesser som dette systemet tvinger fram, kan oppleves som en trussel mot faglig autonomi. Fraksjoner i helsevesenet vil dermed kunne møte denne utviklingen med skepsis. Uansett årsak blir konsekvensen at det tar tid før et nytt gjennomgripende system integreres i daglig rutine og arbeid.

Som vi ser er det en rekke utfordringer knyttet til arbeidet med innføringen av DocMap. På den annen side er det utvilsomt mange fordeler med et slikt felles elektronisk informasjonssystem. Åpenbart vil det kunne bidra til å lette det daglige arbeidet for personell i helsesektoren. Mens man tidligere måtte lete etter den informasjon som fantes i forskjellige papirutgaver rundt om på avdelingene, eventuelt i wordformat på diverse datamaskiner, skal man nå kunne finne tilgjengelig informasjon ved å søke i en database. Enten man sitter i Tromsø eller Hammerfest vil man finne de samme kunnskapsbaserte protokollene for utredning, behandling og oppfølging. Konsekvensen blir en mer standardisert tilnærming til kliniske problemstillinger. Dette er en forutsetning for evaluering og forskning, noe som er av fundamental betydning for faglig utvikling. Standardisering er også en betingelse for pasientsikkerheten. Den enkelte pasient vil oppleve økt trygghet når behandlingsprogrammer gjøres forutsigbare og vet at de får samme behandling ved de ulike sykehusene innen det regionale helseforetaket, basert på nasjonal og internasjonal konsensus. Samtidig vil systemer for rapportering av avvik og rutinebrudd bidra til økt fokus på sikkerhet, noe som blir stadig viktigere i en tid med økning i antallet pasientklager. Videre vil det faktum at systemet krever en medisinsk ansvarlig til å godkjenne dokumenter nødvendiggjøre kontinuerlig faglig oppdatering. Det skal alltid angis når den eksisterende versjonen ble oppdatert samt hvem som er faglig ansvarlig for denne. I systemet finnes linker til grupper som kontinuerlig arbeider med faglig oppdatering, og en egen funksjon varsler de medisinske ansvarlige på det aktuelle fagområdet når det skjer endringer i etablerte prosedyrer. Når det gjelder hematologi vil dette ofte skje i regi av Norsk selskap for hematologi eller ulike faggrupper, som den Nordiske Myelomatosegruppen og den Skandinaviske Myelodysplasigruppen. På denne

måten vil man til enhver tid sikre tilgangen til oppdatert informasjon, det være seg som er rutiner, protokoller eller handlingsprogrammer.

Det er uheldig at ikke alle helseforetakene i Helse Nord RHF benytter samme kvalitetssikringssystem. Ideelt sett burde også de regionale helseforetakene valgt samme system.

DocMap er et produkt i stadig utvikling. Nye løsninger, forbedringer og forenklinger utarbeides kontinuerlig. Det arrangeres årlige idédugnader (workshops) mellom kunde og leverandør for at systemet skal utvikles mot kundens behov. Under vårt arbeid ved hematologisk seksjon har vi opplevd at brukervennligheten ikke har vært optimal. Det har ikke eksistert en egen side med oversikt over hvilke dokumenter som har vært lagt ut fra de enkelte avdelingene, noe som har vanskeliggjort arbeidet med å finne akkurat den informasjonen man søker etter. Dette blir selvfølgelig en større utfordring etter hvert som flere og flere dokumenter legges ut fra de ulike sykehusene i Helse Nord RHF. For å øke brukervennligheten planlegges det derfor fra høsten 2006 å lage forsider, der de enkelte avdelingene selv lager oversikter over innholdet. På denne måten får man en portal som gir enklere tilgang til egne dokumenter. At systemet er enkelt å bruke og å orientere seg i samt at aktuell informasjon er lett å finne, er åpenbart en forutsetning for at det skal bli brukt etter intensjonen. Som ledd i dette arbeidet skal det også utarbeides kortversjoner av handlingsprogrammer og protokoller, såkalte "lathunder".

Som nevnt innledningsvis er innføringen av DocMap en tidkrevende prosess som på langt nær er avsluttet. Det legges daglig ut nye dokumenter og det arbeides stadig med utvikling av systemet. Når det gjelder hematologisk seksjon ved UNN er arbeidet godt i gang, men likevel bare så vidt begynt. Det er fortsatt mye dokumentasjon som ikke er lagt ut. Spesielt på den sykepleierfaglige siden gjenstår utgivelse av blant annet arbeidsskjemaer for ulike behandlingsregimer. Dette er et langt lerret å bleke og arbeidet er ikke over når dokumentene ligger i DocMap. Først når de ansatte i Helse Nord RHF, primærhelsetjeneste og samarbeidspartnere finner det hensiktsmessig å bruke systemet for innhenting av informasjon er jobben gjort. Arbeidet med faglige oppdateringer og videreutvikling av funksjonene i DocMap må imidlertid fortsette så lenge systemet er i bruk.

## 6. KILDER

1. Norsk pasientskade erstatning:  
<http://www.npe.no/domino/npe/cms3603no.nsf/print/77B9DE1D01A422B6C1256C..>  
(27.05.06)
2. Helse Nord Informasjonssystem: Konkurransegrunnlag for elektronisk informasjonssystem som skal understøtte kvalitetsarbeidet i helseforetakene i Helse Nord RHF
3. Mail fra Tor Einar Larsen, rådgiver Helse Nord RHF, 22.08.05.
4. Arhie A, Mackinney jr. Hematololgy for students, Taylor & Francis, 2002
5. Skjelbakken T. Forelesningsnotat, anemiklassifisering, 21.01.04
6. Karle H, Birgens H. Hæmatologi, København, Munkgaard Danmark, 5.utgave, 2002
7. Hoffbrand A.V, Pettit J.E and Moss P.A.H. Essential haematology, Blackwell Science, fourth edition, 2003
8. Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell, 2004  
<http://www.berg-family.org/lmh/T/T4.1.htm#T4.1.2> (23.05.06)
9. Norsk elektronisk legehandbok:  
<http://www.legehandboka.no> (23.05.06)
10. Skjelbakken T. Forelesningsnotat, anemiklinikk, 22.01.06
11. Rodgers G, Young N. Handbook of clinical hematology, Lippincott Williams & Wilkins, 2005
12. Scroeder T, Schulze S, Hilsted J et al. Basisbog i Medicin & Kirurgi, København, Munkgaard Danmark, 2. udgave 2003
13. Knutsen H, Hammerstrøm J. Handlingsprogram for Hemokromatose. Norsk selskap for Hematologi 2003  
([http://www.legeforeningen.no/asset/32310/1/32310\\_1.doc](http://www.legeforeningen.no/asset/32310/1/32310_1.doc)) (06.03.06)
14. Hunskaar S. Allmennmedisin, Oslo, Gyldendal 2 utgave, 2003
15. Adams P. Genotype and phenotype in hemochromatosis. *Gastroenterology* 1999; 116:119
16. Åsberg A et al. Screening for Hemochromatosis: High prevalence and Low Morbidity in an Unselected Population of 65,238 Persons. *Scand J Gastroenterol* 2001; 10:1108-15
17. Beutler E. Penetrance of 845G→A (C282T) HFE hereditary hemochromatosis mutation in the USA. *Lancet* 2002; 359:211-18

18. Norsk Selskap for Hematologi og Norsk Lymfomgruppe. Handlingsprogram for diagnostikk og behandling av akutt lymfoblastisk leukemi/ lymfoblastisk lymfom og Burkitt lymfom/ leukemi hos voksne, versjon 06. 03.2002  
([http://www.legeforeningen.no/asset/30692/1/30692\\_1.doc](http://www.legeforeningen.no/asset/30692/1/30692_1.doc)) (24.03.06))
19. Dahl I. Forelesningsnotat. Leukemier hos voksne. 02.02.2004
20. Brinch L, Kahrs J, Strømsheim J et al. Handlingsprogram for akutt myelogen leukemi, Norsk selskap for hematologi, 2003  
([http://www.legeforeningen.no/asset/15380/1/15380\\_1.doc](http://www.legeforeningen.no/asset/15380/1/15380_1.doc)) (28.03.06))
21. Tjønnfjord G, Jønsson V, Ly B et al. Handlingsprogram for kronisk lymfatisk leukemi, Norsk selskap for Hematologi, 2005  
(<http://www.legeforeningen.no/index.gan?id=84611&subid=0>) (28.03.06))
22. Nordic MDS Group. Nordic Care Programme for myelodysplastic syndromes, 2005  
[http://www.nordicmds.org/Files/CP/NCPMDS\\_051208%20\\_1stupdate.pdf](http://www.nordicmds.org/Files/CP/NCPMDS_051208%20_1stupdate.pdf)  
(27.05.06))
23. Kreftforeningen:  
([www.kreftforeningen.no-handlingsprogram,maligne\\_lymfomer](http://www.kreftforeningen.no-handlingsprogram,maligne_lymfomer), (24.08.05))
24. Kreftforeningen:  
([http://kreftforeningen.no/dt\\_printarticle.asp?amid=902455](http://kreftforeningen.no/dt_printarticle.asp?amid=902455) (24.08.05))
25. Cytostatikaboken:  
(<http://www.farmakoterapi.uio.no/cytostatika/kap23.html#Non> (22.05.06))
26. Roche A/S hjemmeside om non – Hodgkins lymfom:  
(<http://www.lymfom.dk> (22.05.06))
27. Kreftforeningen:  
[http://kreftforeningen.no/dt\\_printarticle.asp?amid=902459](http://kreftforeningen.no/dt_printarticle.asp?amid=902459) (24.08.05)
28. Dahl I. Forelesningsnotat. Dysproteinemi/ monoklonal gammopati, 17.02.04
29. Smith A, Wisløff F, Samson D. Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma 2005. UK myeloma Forum, Nordic Myeloma group and British Committee for Standards in Haematology, 2005  
([http://www.nordic-myeloma.org/pdf/uk\\_nmsg\\_guidelines\\_2005.pdf](http://www.nordic-myeloma.org/pdf/uk_nmsg_guidelines_2005.pdf)) (22.05.06))
30. Nilsen J, Hjorth M, Wisløff F. Myelomatose, diagnostikk og utredning. Nordisk Myelomatose Studie Gruppe, 2001
31. Ørstavik R. Thalidomid er effektiv ved myelomatose. Tidsskr Nor lægeforen nr 9, 2006;126

32. Lenhoff S, Hjorth M, Turesson I et al. Intensive therapy for multiple myeloma in patients younger than 60 years. Long-term results focusing on the effect of the degree of response on survival and relapse pattern after transplantation. *Haematologica* 2006; 91: 1228-1233.
33. Store Medisinske leksikon, Kunnskapsforlaget, H. Aschehoug & Co. (W. Nygaard) A/S og A/S Gyldendal Norsk Forlag, 2.opplag, 1998
34. Hjorth-Hansen, H Gruber, F, Gedde-Dahl, T. Nasjonalt handlingsprogram for kronisk myelogen leukemi. Norsk selskap for Hematologi, 2004.  
(<http://www.legeforeningen.no/index.gan?id=12759&subid=0>) (27.03.06))
35. Dahl I. Forelesningsnotat. Myeloproliferative sykdommer. 09.02.04
36. Knutsen H, Bruserud Ø. Handlingsprogram for Primær trombocytopeni. Norsk selskap for Hematologi, 2004  
(<http://www.legeforeningen.no/index.gan?id=79264&subid=0>) (29.03.06))
37. Hansen C, Moen K. Legevakthåndboka. Gyldendal Norsk Forlag 3 utgave 2005
38. Sandstad O, Jacobsen D. Metodebok for leger. Ullevål Universitetssykehus 10 utgave 2004
39. Thordarson H. Metodebok i akutt indremedisin, Haukeland sykehus 4 utgave 2004

## 7. VEDLEGG

Dokumentnr.	Dokumenttittel	Godkjenner
SJ0106	Akutt lymfatisk leukemi- induksjonskur (Hammersmith)	Overlege i D stilling Tove Skjelbakken
PR1942	Akutt lymfatisk leukemi- standard opal	Overlege Inger Marie S. Dahl
SJ0107	Akutt lymfatisk leukemi- vedlikeholdsbehandling (Hammersmith)	Overlege i D stilling Tove Skjelbakken
PR1943	Akutt myelogen leukemi- alternativ induksjons- og vedlikeholdsbehandling (MAE)	Overlege Inger Marie S. Dahl
SJ0108	Akutt myelogen leukemi- behandlingsskjema for pasienter <60 år (Mayer)	Overlege i D stilling Tove Skjelbakken
PR1940	Aplastisk anemi- behandlingsplan med antithymocytglobulin (ATG) + ciclosporin	Overlege Inger Marie S. Dahl
PR1934	Behandling av myelomatose	Overlege Inger Marie S. Dahl
PR1923	Handlingsprogram for akutt lymfatisk leukemi og lymfoblastisk lymfom hos voksne	Overlege i D stilling Tove Skjelbakken
PR1924	Handlingsprogram for akutt myelogen leukemi	Overlege i D stilling Tove Skjelbakken
PR1936	Handlingsprogram for hemokromatose	Overlege Inger Marie S. Dahl
PR1933	Handlingsprogram for kronisk lymfatisk leukemi	Overlege Inger Marie S. Dahl
PR1932	Handlingsprogram for kronisk myelogen leukemi	Overlege Anders Vik
PR1937	Handlingsprogram for maligne lymfomer	Overlege Inger Marie S. Dahl
PR1938	Handlingsprogram for myelodysplastisk syndrom	Overlege Inger Marie S. Dahl
PR1950	Handlingsprogram for myelomatose	Overlege Inger Marie S.

		Dahl
PR1939	Handlingsprogram for primær trombocytomi	Overlege Inger Marie S. Dahl
PR1944	Myelomatose- bisfosfonatstudie	Overlege Inger Marie S. Dahl
RP0008	Myelomatose- thalidomidstudie	Overlege Inger Marie S. Dahl
SJ0109	Oppfølgingsskjema etter allogen stamcelletransplantasjon	Overlege Inger Marie S. Dahl
SJ0110	Samtykkeerklæring i forbindelse med etter søk etter ubeslektet stamcellegiver	Overlege Inger Marie S. Dahl
SJ0112	Skjema for søk etter ubeslektet stamcellegiver	Overlege Inger Marie S. Dahl
PR1935	Spinalpunksjon ved mistanke om CNS leukemi og installasjon av cytostatika intrathecalt	Overlege Inger Marie S. Dahl
SJ0111	Standardbrev vevstyping	Overlege Inger Marie S. Dahl

Tabell 1: Oversikt over dokumenter som per 28.05.06 er lagt ut i DocMap fra hematologisk seksjon, UNN.



## Eksempler på dokumenter lagt ut i DocMap fra hematologisk seksjon, UNN

### INFORMERT SAMTYKKE-ERKLÆRING I FORBINDELSE MED SØK ETTER UBESLEKTET STAMCELLEGIVER

Jeg er informert om at min sykdom er av en slik art at stamcelletransplantasjon med en ubeslektet giver er aktuelt behandlingstilbud, hvis en egnet giver kan identifiseres. Jeg gir herved mitt samtykke til at det startes søk i internasjonale registre, for om mulig å finne en egnet stamcellegiver. Jeg er informert om at Det Norske Benmargsgiverregisteret i denne sammenheng trenger følgende informasjon:

Navn, fødselsdato, særgeget identitetsnummer (laget i det norske og eventuelt i utenlandske registre), diagnose, vevstype, blodtype, virusantistoffundersøkelse, etnisk bakgrunn. Videre kan relevant informasjon om mitt sykdomsforløp, med tanke på hvilke type stamceller som skal brukes, registreres.

Jeg er informert om at enkelte av opplysningene kan bli formidlet via telefaks mellom det norske og relevante utenlandske registre, giver- og høstsentra. Denne informasjonen er helt nødvendig av hensyn til sikkerheten i forbindelse med klargjøring av stamcellene til transplantasjon.

Enkelte av opplysningene kan også bli formidlet via E-mail.

Mellom det norske og det amerikanske benmargsgiverregisteret vil informasjon også kunne formidles via MCI-mail (via modem).

Ved oppringing fra sentral i det franske registeret kan navn, fødselsdato, diagnose, vevstype og identitetsnummer generert til Frankrike, bli formidlet via EDS-kommunikasjon (via modem).

Ved E-mail og modum-baser kommunikasjonsformer blir overføringen kontrollert av Rikshospitalets datasikkerhetssystem.

Via internett kan informasjon med identitetsnummer knyttet opp til praktisk informasjon, som f.eks dato for blodprøveforsendelse, bli formidlet.

I brev og pr telefon kan all informasjon bli formidlet. Dette skjer sjeldent.

Jeg gir mitt samtykke til disse prosedyrer.

Pasientens navn med blokkbokstaver:.....

Pasientens underskrift:.....

Pårørende (med blokkbokstaver) for pasient under 18 år:.....

Pårørendes underskrift:.....

Informasjon gitt av (behandlende lege):.....

Dato:.....

# Handlingsprogram for Primær Trombocytemi

## Primær trombocytemi

Håvar Knutsen, Øystein Bruserud

Handlingsprogram, utarbeidet på oppdrag fra Norsk Selskap for Hematologi

**Sist revidert: September 2004**

Sist publisert på papir som: Publisert i Tidsskrift for Den norske lægeforening 23/1999, s 3431-4

Forfattere: Håvar Knutsen, Øystein Bruserud

Primær trombocytemi er en sjelden myeloproliferativ sykdom karakterisert av økt mengde blodplater og forhøyet tromboseisiko. Sykdommen blir i økende grad diagnostisert tilfeldig hos symptomfrie personer.

På oppdrag fra Norsk Selskap for Hematologi har vi utarbeidet et handlingsprogram som en veiledning i diagnostikk og behandling av tilstanden. Det er foretatt litteratursøk i større internasjonale tidsskrifter via Medline, og artikler er valgt på grunnlag av klinisk relevans. Eldre pasienter (> 60 år) har høyere risiko for trombotiske komplikasjoner enn yngre, og pasienter med tidligere trombose har størst risiko. Hos den enkelte pasient er det ingen entydig sammenheng mellom blodplattetall og tromboseisiko.

Terapivalg er avhengig av alder, komplikasjoner og blodplattetall. Acetylsalisylsyre i lavdose bør gis alle pasienter med blodplattetall < 1000·10<sup>9</sup>/l som ikke har hatt blødningskomplikasjoner. Alle pasienter med sykdomsrelaterte komplikasjoner samt asymptomatiske pasienter med blodplattetall > 1000-1500·10<sup>9</sup>/l bør få blodplatereduserende behandling. Hydroksyurea vil i de fleste tilfellene være førstevalg. Hos yngre pasienter hvor man i størst mulig grad vil unngå langvarig eksponering av et potensielt leukemogent preparat, kan interferon eller anagrelid (se senere) være et alternativ.

Vi håper at dette handlingsprogrammet gjør spørsmålet om behandlingsstart og behandlingsvalg mer oversiktlig, men forslagene bør oppfattes som et utgangspunkt for individuell vurdering av pasientene.

Primær trombocytemi er en kronisk myeloproliferativ sykdom karakterisert av vedvarende trombocytose med en abnorm proliferasjon av megakaryocytter. Primær trombocytemi blir klassifisert i gruppen kroniske myeloproliferative sykdommer sammen med polycythaemia vera, primær myelofibrose og kronisk myelogen leukemi. Nyere studier tyder på at primær trombocytemi er en heterogen sykdomsgruppe, hvor noen sykdomstilfeller er klonale, andre ikke (1). Imidlertid har disse funn foreløpig ingen betydning for diagnostikk eller behandlingsstrategi. I Skandinavia er insidensen av primær trombocytemi ca. 1,0 per 100 000 per år. Median alder ved diagnosetidspunktet er om lag 60 år, men tilstanden blir i økende grad diagnostisert tilfeldig hos yngre symptomfrie personer.

Livsprognosen for pasienter med denne tilstanden er god, men det foreligger økt risiko for både trombotiske og hemoragiske komplikasjoner.

(2, 3). Hovedkomplikasjonene er:

- Mikrovaskulære okklusive symptomer (f.eks. erytromelalgi) som oftest er reverserbare med lavdose salisylat
- Okklusjon av større arterier (cerebrale, koronare og perifere arterier), sjeldnere dyp venetrombose
- Blødninger (4)
- Myelofibrose og leukemisk transformasjon

Iskemiske symptomer er det hyppigste kliniske problem ved diagnosetidspunktet, men de fleste pasienter er asymptomatiske når diagnosen stilles. Alvorlige blødninger er en sjelden komplikasjon og sees i hovedsak hos pasienter med svært høye blodplattetall. Den terapeutiske strategien er et kompromiss mellom det å forebygge trombotiske og hemoragiske komplikasjoner og å unngå bivirkninger og langsiktig toksisitet av medikamentell behandling. Spesielt er dette en vanskelig balansegang hos yngre asymptomatiske pasienter. Dette handlingsprogrammet er utarbeidet i regi av Norsk Selskap for Hematologi. Det er ment som en veileder i diagnostikk og behandling av denne tilstanden. Det redegjøres for de forskjellige behandlingsalternativer, og forslag til behandling for forskjellige risikogrupper fremlegges. Handlingsprogrammet er således kun veiledende og tenkes brukt som grunnlag for individuell vurdering av pasientene.

### Diagnosekriterier

De diagnostiske kriteriene blir brukt for å skille primær trombocytomi fra andre kroniske myeloproliferative sykdommer, fra myelodysplastisk syndrom, som unntaksvis kan ha trombocytose, og fra reaktiv trombocytose.

Kriteriene er (5):

- Blodplattetall  $> 600 \cdot 10^9/l$  (ved to forskjellige anledninger med minst to måneders intervall)
- Ingen holdepunkter for polycytemi eller polycytemi maskert av samtidig jernmangel
- Fravær av Philadelphiakromosom
- Ingen holdepunkter for myelodysplastisk syndrom eller primær myelofibrose
- Ingen holdepunkter for reaktiv trombocytose sekundær til infeksjon, inflammasjon eller ikkehematologisk malignitet.

### Diagnostiske prosedyrer

*Perifere blodverdier og klinisk undersøkelse.*

Ved isolert og stabil lettgradig trombocytose, uten splenomegali og uten kliniske symptomer, kan tilstanden ekspekteres uten ytterligere diagnostikk. Ved lettgradig trombocytose med symptomer eller samtidig splenomegali, eller ved uttalt trombocytose ( $> 600-800 \cdot 10^9/l$ ), må det foretas videre undersøkelser. Ved hematokrit  $\geq 46$  hos kvinner eller  $\geq 50$  må man overveie diagnosen polycythaemia vera.

### Morfologiske beinmargsundersøkelser

Hvis aspiratet er cellefattig, bør biopsi utføres. I beinmarg foreligger ofte økt cellularitet og økt mengde forstørrede megakaryocytter, som gjerne ligger flere sammen. Biopsier skal vise mindre enn 30% fibrose. Hvis det er mer enn 30% fibrose (og innslag av kollagenfibrose i biopsien), er primær myelofibrose en nærliggende differensialdiagnose.

### **Cytogenetisk undersøkelse av beinmarg**

Cytogenetiske undersøkelser gjøres først og fremst av differensialdiagnostiske grunner for å utelukke Philadelphia-kromosom positiv kronisk myelogen leukemi eller myelodysplastisk syndrom med trombocytose. Under 5% av pasientene med primær trombocytemi har påvisbare kromosomavvik. Kromosomundersøkelse av beinmarg bør utføres hos pasienter under 60 år. Molekylær-genetisk undersøkelse av bcr-abl translokasjonen kan eventuelt benyttes som et alternativ til påvisning av Philadelphiakromosomet.

### **Risikofaktorer**

Det er vist at eldre pasienter (> 60 år) med primær trombocytemi har høy risiko for trombotisk komplikasjon, mens risikoen er mindre for pasienter i alderen 40-60 år, og liten hos dem under 40 år. Pasienter med tidligere trombose har høyest risiko (6).

Det er ingen klar og entydig sammenheng mellom blodplatetall og tromboserisiko for enkeltpasienter. Noen pasienter kan få alvorlig trombose selv med blodplatetall <  $600 \cdot 10^9/l$ , mens andre tolererer blodplatetall på flere tusen  $\cdot 10^9/l$  uten trombotiske komplikasjoner (7). Et høyt blodplatetall regnes av de fleste som en risikofaktor, og hos asymptomatiske pasienter er det i de fleste publiserte studier gitt behandling ved blodplatetall over 1000 - (1500)  $\cdot 10^9/l$ . Risikoen for trombotisk komplikasjon hos ubehandlede pasienter med blodplatetall over dette nivået er lite kjent. I to studier er det vist at risikoen for trombotiske komplikasjoner per leveår hos yngre (< 40 år) ubehandlede asymptomatiske pasienter med blodplatetall opptil  $1500 \cdot 10^9/l$  er på 4-5%

(4). For pasienter yngre enn 65 år uten tidligere trombose eller blødning relatert til trombocytemi, og med trombocyt- tall under  $1500 \cdot 10^9/l$ , er det vist at risikoen for trombohemorrhagiske komplikasjoner ikke er større enn for en sammenlignbar kontrollgruppe (8).

### **Medikamentelle behandlingsalternativer**

Det er vist at behandling med **acetylsalisylsyre** er effektivt ved iskemiske problemer som erytromelalgi og forbigående nevrologiske og okulære symptomer (9). Basert på data fra den nylig publiserte ECLAP- studien (10) er det rimelig å anbefale lavdose acetylsalicylsyre til alle pasienter med primær trombocytemi og trombocytetall <  $1000 \cdot 10^9/l$  som samtidig ikke har klare kontraindikasjoner som for eksempel hemoragiske symptomer, tidligere ulcus eller intoleranse mot medikamentet (2) (se også nedenfor).

**Busulfan** var tidligere hovedmedikamentet ved blodplatereduserende behandling.

Intermitterende kurer har gitt god blodplatekontroll med relativt liten medikamenteksposisjon og med mindre risiko for de busulfanrelaterte bivirkninger man ellers har sett ved kontinuerlig bruk (5, 11).

**Hydroksyurea** har i de senere år erstattet busulfan som hovedmedikament som blodplatereduserende behandling. Det er vist at behandling med hydroksyurea hos

høyrisikopasienter reduserer risikoen for trombotiske komplikasjoner signifikant (12).

Imidlertid kan retrospektive data tale for at hydroksyurea kan øke risikoen for leukemisk

transformasjon, selv om dette er uavklart (13). Nyere studier antyder at risikoen for hydroksyurea - induert akutt leukemi eller myelodysplasi i hvertfall er lav, og spesielt hos pasienter som har normal cytogenetikk i beinmargen og ikke har vært eller blir utsatt for

annen cytostatikaterapi (14,15). Det er derfor en viss grunn til tilbakeholdenhet med å gi Hydrea til yngre personer. På grunn av mulig teratogen effekt er det kontra-indisert ved

graviditet, og bør brukes med forsiktighet hos yngre fertile kvinner (< 40 - 45 år). Av disse grunner er det ønskelig å gi yngre personer (< 40 - 45 år) behandling med et ikke mutagent alternativ (4) f. eks. interferon eller anagrelide.

**Interferon** har vært i bruk i mange år ved enkelte kroniske leversykdommer og ved kronisk

myelogen leukemi. Interferon - $\alpha$  har en uspesifikk myelosuppressiv effekt, og som blodplatereduserende behandling har det vært brukt i en årrekke. Effekten er dokumentert i en rekke internasjonale studier (4, 16). Bivirkninger kan være en begrensende faktor ved lengre tids bruk, særlig hos eldre pasienter. Interferon må gis subcutant 3-7 ganger ukentlig, men en pegylert form kan gis en gang ukentlig (17, 18). Selv om preparatet er et meget godt blodplattetalls-reduserende medikament, foreligger det ikke randomiserte studier som viser i hvilken grad det reduserer trombotiske og hemoragiske komplikasjoner, og sammenlignende studier med hydroxyurea eller anagrelide er ikke publisert..

**Anagrelid** er et quinazolinderivat som har vært brukt som blodplatereduserende behandling ved myeloproliferative tilstander siden 1985. Virkningsmekanismen er en hemming av megakaryocytmodningen. Preparatet har vært brukt på denne indikasjonen i over 20 år, og har vist seg å kontrollere blodplattetallet hos de fleste pasientene (19,20). Som for interferon kan bivirkninger være en begrensende faktor ved lengre tids bruk og en del pasienter må avbryte behandlingen pga bivirkninger (21). I en sammenlignende studie mellom anagrelide og hydroxyurea hos høyrisikopasienter viste det seg at det var flere komplikasjoner i form av blødninger og arterielle tromboser, men færre venøse tromboser, hos pasienter som brukte anagrelide. Studien foreligger kun i abstract form (22), men ventes publisert snart.

## **Behandlingsindikasjoner og behandlingsvalg**

### **Antikoagulasjonsbehandling**

Acetylsalisylsyre er effektivt ved mindre iskemiske problemer (f.eks. erytromelalgi). Anbefalt dose er 75-100 mg daglig til alle pasienter med primær trombocytemi som ikke har eller har hatt hemoragiske symptomer, tidligere ulcus eller intoleranse mot medikamentet. Acetylsalisylsyre bør ikke gis ved trombocytterverdier  $> 1000 \cdot 10^9/l$  pga. økt risiko for kompliserende blødninger. Det bør da først gis trombocyttereduserende behandling. Behandling med acetylsalisylsyre startes når trombocyttertallet er under  $1000 \cdot 10^9/l$ . I den nylig publiserte ECLAP-studien (10) ble det beskrevet en signifikant reduksjon av tromboemboliske komplikasjoner hos pasienter med polycytemia vera som ble behandlet med lavdose acetylsalicylsyre (100 mg daglig). Hematokrit ble holdt i normalområdet i behandlingsperioden. Disse observasjonene støtter bruk av acetylsalicylsyre også til pasienter med primær trombocytemi.

### **Blodplatereduserende behandling**

Det er ikke dokumentert i randomiserte studier at blodplatereduserende behandling er livsforlengende (2, 3), men behandlingen er komplikasjonsreduserende. Indikasjonen for blodplatereduserende behandling vil derfor baseres på en vurdering av risikoen for trombotiske komplikasjoner hos den enkelte pasient (tidligere trombose, høy alder, høyt plattetall). Hos yngre asymptomatiske pasienter med høyt blodplattetall foreligger det et behandlingmessig dilemma både i forhold til hvilket blodplatenivå som skal utløse behandling og i forhold til hvilket medikament som bør velges, idet behandlingstiden vil bli meget lang. For å ta hensyn til dette har vi delt inn pasientene etter alder, blodplattetall og om det har foreligget trombotiske komplikasjoner.

### **Asymptomatiske pasienter**

For pasienter under 60 år med blodplattetall  $< 1500 \cdot 10^9/l$  er risikoen for trombotiske komplikasjoner liten, og slike pasienter bør kunne observeres ubehandlet så lenge blodplattetallet er under  $1500 \cdot 10^9/l$ , såfremt det ikke oppstår trombotiske komplikasjoner. For aldersgruppen over 60 år foreslår vi behandling ved blodplattetall  $> 1000 \cdot 10^9/l$ . For alle grupper er hydroxyurea førstevalg (se tidligere). For unge høyrisiko pasienter (f. eks  $< 40 - 45$  år) er det ønskelig med et ikke-mutagent alternativ, slik som rekombinant interferon

- $\alpha$  eller anagrelide. Interferon - $\alpha$  er det foretrukne valg ved behandling av kvinner som ønsker å bli eller som er gravide og som trenger cytoreduktiv behandling. Selv om det ikke eksisterer definitive data om sikkerhet og effekt fra kliniske studier hos gravide, har interferon fram til nå ikke vist seg å være teratogent og det ser ikke ut til å krysse placenta (23, 24, 25, 26).

Etter at det er kommet foreløpige data som viser at det er flere blødningskomplikasjoner og arterielle tromboser ved bruk av anagrelide enn ved hydroxyurea (22), kan anagrelide ikke betraktes som et første- linjepreparat selv hos yngre. Preparatet er nå nylig blitt registrert (Xagrid) med indikasjonsstilling som andrelinjepreparat.

Ved alder over 80 år kan busulfanbehandling vurderes. Busulfan har den fordel at det kan gis intermitterende, og den totale medikamentelle eksponering forventes å bli forholdsvis liten hos disse pasientene

### *Symptomatiske pasienter*

Symptomatiske pasienter bør gis blodplatereduserende behandling (med unntak for isolert erytromelalgi, som responderer godt på acetylsalisylsyre). Medikamentvalgene er de samme som for asymptomatiske pasienter. Hos noen få pasienter der tilstanden debuterer med trombose eller iskemi, blødning og/eller svært høyt blodplatetall, vil det være aktuelt med raskt innsettende blodplatereduserende behandling. Her vil hydroksyurea (i dose 2-3 g daglig initialt) eller eventuelt anagrelid (0,5 - 1 mg fire ganger daglig initialt) kunne gi rask kontroll av blodplatetallet. Tellingene må imidlertid gjøres daglig og dosereduksjon må foretas for å unngå både trombopeni (hydroksyurea og anagrelid) og nøytropeni (hydroksyurea). Man har i slike situasjoner også anvendt blodplateaferease gjentatt flere ganger ukentlig (27), men dette alene gir sjelden mer enn 50% reduksjon av blodplatetallet og bør derfor kombineres med blodplatereduserende medikamentell behandling.

### *Behandlingsmål*

Behandlingsstudier tyder på at det er nødvendig å normalisere blodplatetallet for å minimalisere risikoen for trombohemoragiske komplikasjoner (20, 28). Vi foreslår at man har som mål en normalisering av blodplatetallet til verdier i området  $200-400 \cdot 10^9/l$ .

### **Praktisk gjennomføring av behandlingen**

#### *Hydroxyurea*

Preparatet selges av Medac under markedsnavnet Hydroxyurea Medac i kapsler à 0,5 g. Startdosen er 0,5-1,0 g daglig. Det bør foretas ukentlige tellinger av blodplater og eventuell doseøkning for å oppnå et stabilt blodplatetall i området  $200 - 400 \cdot 10^9/l$ . Hydroksyureabehovet ligger ofte på 10-16 tabletter à 0,5 g per uke. Hos eldre pasienter over 70 år kan man komme til målet med ukedoser på 6-10 tabletter enkelte ganger, og i denne aldersgruppen kan høyere ukedoser medføre risiko for alvorlig cytopeni. Hvis det oppstår nøytropeni, må dosen reduseres slik at antallet nøytrofile granulocytter ikke blir lavere enn  $1,0-1,5 \cdot 10^9/l$ . I noen tilfeller blir nøytropenien dosebegrensende, men om man likevel klarer å oppnå et blodplatetall på  $< 600 \cdot 10^9/l$ , kan dette i noen tilfeller ansees tilfredsstillende. Hydroksyurea må gis daglig og kontinuerlig. Ved avbrudd i behandlingen stiger blodplatetallet i løpet av 1-2 uker. Det kan etter seponering komme en betydelig stigning av blodplatetallet og økt tromboserisiko. Hvis man skal avslutte behandlingen med hydroksyurea uten at man går over til et annet medikament, bør dosen reduseres langsomt over flere uker.

#### *Anagrelid*

Preparatet framstilles av Shire Pharmaceuticals og er nå registrert under markedsnavnet

Xagrid i kapsler à 0,5 mg. Det er registrert som andrelinjepreparat i behandlingen av primær trombocytomi. Startdosen er 0,5 mg to ganger daglig. Det bør gjøres tellinger to ganger ukentlig de første uker, idet blodplattetallet kan falle meget raskt. Dosen kan økes med en kapsel à 0,5 mg etter 1-2 uker om blodplattetallet ikke faller. Dosen bør ikke økes raskere enn med 0,5 mg per uke. Gjennomsnittlig dose for å oppnå tilfredsstillende blodplatenivå er 2-2,5 mg daglig fordelt på to doser. Maksimaldosen bør ikke overstige 10 mg daglig eller 3 mg i en enkelt dose. De fleste tolererer dosering to ganger daglig, men dosering 3-4 ganger daglig kan være nødvendig hos dem som har mye bivirkninger (hjerterbank, hodepine). Hos noen ganske få pasienter får man ikke effekt av anagrelid, og alternativ behandling må vurderes. Kontinuerlig behandling er nødvendig, men det er ikke rapportert om resistens mot medikamentet. Hos pasienter med hepatisk dysfunksjon bør leverprøver monitoreres, selv om anagrelid kun gir leverutfall hos <1% av pasientene. Ved forhøyet serumkreatinin bør også nyrefunksjonen monitoreres. Anagrelid er absolutt kontraindisert ved graviditet, hos ammende mødre og hos kvinner som ikke bruker adekvat antikonsepsjonsmiddel.

### **Interferon - $\alpha$**

Det finnes to preparater på markedet, Introna (ScheringPlough) og Roceron (Roche). Vanlig dose som anbefales er 3 mill. IE subkutant tre ganger ukentlig med ukentlige tellinger av perifere blodverdier den første måneden, to ganger i løpet av den andre måned og deretter månedlig. For å redusere startbivirkningene kan det noen ganger lønne seg å begynne med lavere dose (ca. 1 mill IE 3 ganger ukentlig), og trappe langsomt opp. Over 90% av pasientene responderer på behandlingen i løpet av 1-3 måneder, og dosen må justeres etter respons. Vedlikeholdsbehandling er nødvendig for å opprettholde effekten, men den dosen som trengs for å kontrollere blodplattetallet, faller ofte med økende varighet av behandlingen. Dosen reduseres til det minimumsnivå som er nødvendig for å kontrollere blodplattetallet. Hos noen kan vedlikeholdsdosen etter en tids behandling komme ned i 2-3 mill. IE per uke, og vanligvis vil man da trappe interferondosen gradvis ned til dette nivået over mange måneder. Foreløpige data indikerer at man hos mange pasienter kan oppnå en tilfredsstillende kontroll av plattetallet med pegylert interferon (Pegintrona) gitt engang i uken (17,18). Man kan starte med ca. 0,5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  en gang i uken. Hvis plattetallet ikke faller til under 400 i løpet av 12 uker, kan dosen doubles. Ved tilstrekkelig oppnådd effekt reduseres dosen til det laveste nivå som holder plattetallet under målet, oftest under  $400 \cdot 10^9/\text{l}$ . Preparatet er et effektivt blodplatereduserende medikament, men som for interferon må en del pasienter avslutte behandlingen pga av bivirkninger.

### **Busulfan**

Preparatet produseres av Wellcome og er nå avregistrert, men kan fås på registreringsfritak som tablett à 2 mg. Intermitterende behandling med busulfan er effektivt og lite toksisk. Man kan starte med 4 mg x 1 og foreta tellinger hver til hverannen uke og seponere når blodplattetallet kommer ned mot  $400 \cdot 10^9/\text{l}$ . Man må beregne et etterslep i effekt over 2-3 uker. Deretter kan det gis behandling med samme dose i to uker når blodplattetallet overstiger  $400 \cdot 10^9/\text{l}$ . Ofte vil et fåtall toukerskurer årlig være tilstrekkelig. Med dette opplegget blir den medikamentelle eksponeringen forholdsvis liten, og det er mindre risiko for langtidsbivirkninger.

### **Primær trombocytomi hos gravide**

Gravide kvinner med primær trombocytomi har økt risiko for spontanabort og andre graviditetskomplikasjoner. Det er begrenset erfaring i håndteringen av gravide med primær trombocytomi. Det finnes ingen randomiserte studier, og behandlingsavgjørelser må baseres

på klinisk skjønn og en vurdering av publiserte kasus (23,24,25,26,29). Lavdose acetylsalisylsyre (f.eks. 100 mg daglig) brukes av noen, men retrospektive studier har ikke vist at dette reduserer risikoen for abort (26). Acetylsalisylsyre bør ikke anvendes av gravide som har hatt blødningskomplikasjoner til primær trombocytomi, og ved blodplattetall over  $1000 \cdot 10^9/l$  er blødningsrisikoen ved bruk av acetylsalisylsyre økt. Acetylsalisylsyre bør seponeres en uke før forventet fødsel, men kan gjenopptas like etter. Man må unngå bruk av busulfan og hydroksyurea pga. mulig teratogen effekt. Anagrelid skal ikke anvendes av gravide pga. mulig overgang til fosteret. Hos gravide som trenger blodplatereduserende behandling, er interferon sannsynligvis det beste alternativ (26). Interferon passerer ikke over placenta, men unngås i første trimester. Blodplateferese kan anvendes ved akutte problemer, f.eks. blødning med høyt blodplattetall.

### **Avslutning**

Primær trombocytomi er en sjelden sykdom. På grunn av den utstrakte bruk av celletellere oppdages nå flere tilfeller av primær trombocytomi hos asymptotiske og ofte yngre pasienter. Hos pasienter som har utviklet komplikasjoner, bør behandling alltid gis. Vanskeligere er vurderingen hos pasienter som tilfeldig får stilt en slik diagnose uten å ha symptomer. Det er flere medikamentelle behandlingsvalg, hver med forskjellig effekt og bivirkningsprofil. Vi håper dette handlingsprogrammet kan bidra til å gjøre spørsmålet om behandlingsstart og behandlingsvalg mer oversiktlig, men forslagene bør oppfattes som et utgangspunkt for individuell vurdering av pasientene.





## Akutt lymfatisk leukemi- standard opal

Utarbeidet av: Inga Røyset

Godkjent av: Inger Dahl

Gyldig for: Helse Nord RHF

Utarbeidet dato: 25.08.2005

Dokumentnummer: PR1942

Versjon: 1

### Standard OPAL

- |           |  |
|-----------|--|
| Dag 1     | Oncovin 2 mg i.v.  |
| Dag 1 – 6 | Prednison (solon) 50 mg x 4  |
| Dag 1     | Adriamycin 40 mg x 1   |
| Dag 1 – 6 | L- asparaginase 10.000 IE x 1 i.v. kan evt. Gis s.c ved hjemmebehandling |

### OPAL hos pasienter som allerede har fått store antracyklindoser:

Adriamycin erstattes med Cytostar

Dag 1 – 6 Cytostar 100 mg s.c. daglig  
De øvrige tre medikamenter som ovenfor

Navnelapp

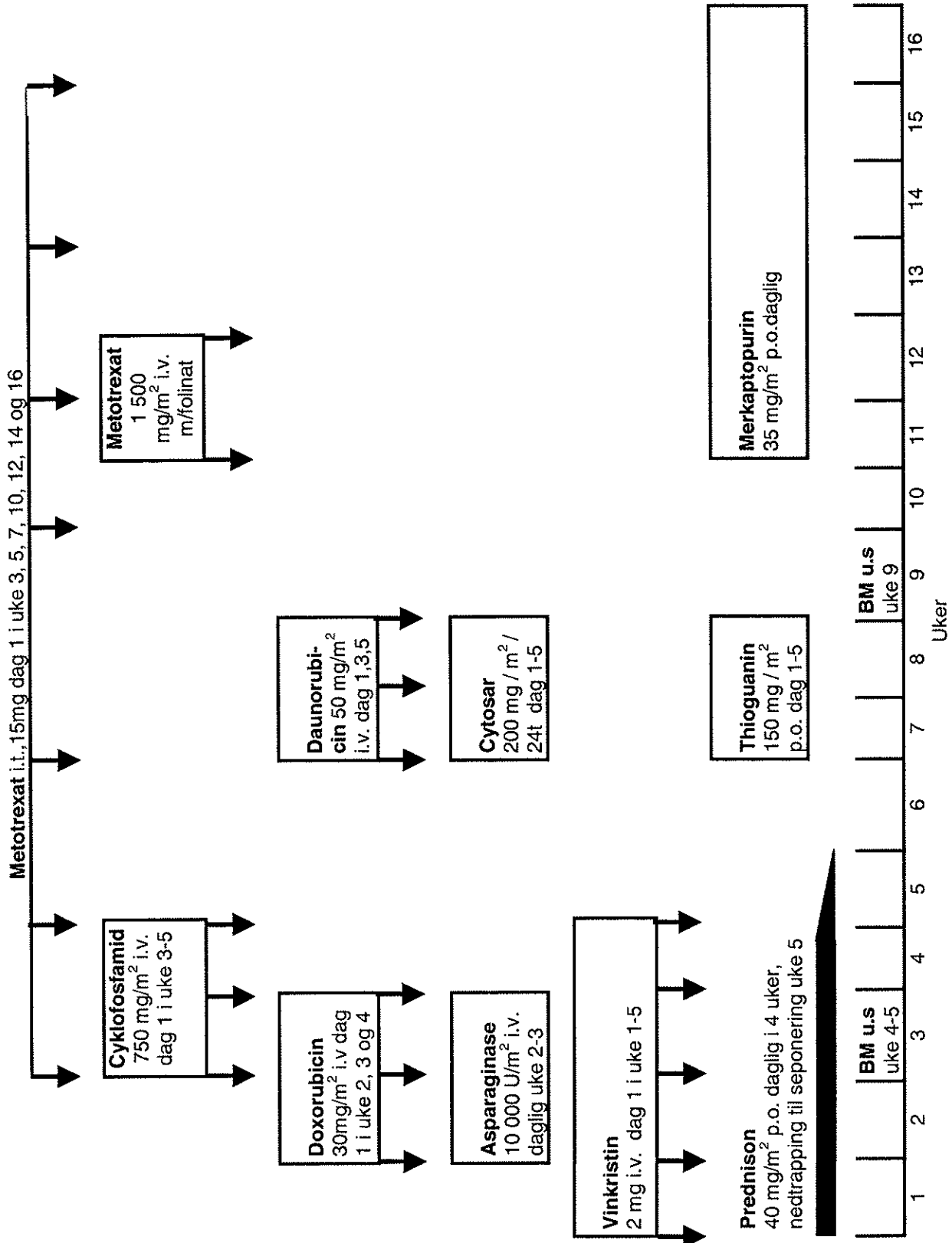
Høyde: cm

Vekt: kg

Overflate: m<sup>2</sup>

# ALL: Induksjonsbehandling

(Hammersmith)



Dato 1. dag i ny behandlingsuke: