Eosinofili

– indeholdende sygdomsområde og procedure/behandlingsmodalitet

Version 1.0

GODKENDT
Faglig godkendelse
30.10.2025
Administrativ godkendelse
16. december 2025 (Sundhedsvæsenets kvalitetsinstituts retningslinjefunktion for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION
Planlagt: 01. september 2027

INDEKSERING
DSKMS, eosinofili, udredning, behandling

Indholdsfortegnelse

1. Anbefalinger (Quick guide) 2
Screening og diagnostik 2
Behandling 2
Rehabilitering 3
2. Introduktion 4
3. Grundlag 6
Screening og diagnostik 6
Behandling 16
Rehabilitering 19
4. Referencer 21
5. Metode 23
6. Monitorering 25
7. Bilag 26
8. Om denne kliniske retningslinje 29

1. Anbefalinger (Quick guide)

Screening og diagnostik

1. **Sundhedsstyrelsen har ikke specifikke, selvstændige anbefalinger om isoleret eosinofili, og patienter kan derfor blive henvist fra dels praktiserende læge, og fra ikke-hæmatologisk specialafdeling i Danmark mhp. vurdering (D)**

2. **Sværhedsgraden inddeles traditionelt i mild (0,5–1,5 x 10^9/L), moderat (>1,5–5,0 x 10^9/L) eller svær (>5,0 x 10^9/L) (D)**

3. **Eosinofile tilstande inddeles i de sjældne primære/klonale og de hyppige sekundære/reaktive. Tilfælde med vedvarende hypereosinofili (>1,5 x 10^9/L) uden påviselig primær- eller sekundær årsag - og med holdepunkter for eosinofil-medieret organskade - benævnes "det idiopatiske hypereosinofile syndrom (IHES)" (D)**

4. **Ved begrundet mistanke om primær/klonal eosinofili skal der udføres relevante undersøgelser (blodprøver, knoglemarvsundersøgelse og billeddiagnostik) (D)**

5. **Primære/klonale eosinofile tilstande og IHES skal diagnosticeres i henhold til "WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Fifth Edition" (D)**

6. **Sundhedsstyrelsen har defineret ni højt specialiserede funktioner indenfor hæmatologi hvor primære eosinofile tilstande og IHES er omfattet. Funktionen varetages på Klinik for Blodsygdomme på Rigshospitalet i et formaliseret samarbejde med Hæmatologisk Afdeling på Odense Universitetshospital. Derudover varetages dele af udredning og opfølgning i et formaliseret samarbejde af Blodsygdomme på Aarhus Universitetshospital og Hæmatologisk Afdeling på Aalborg Universitetshospital. Voksne patienter fra hele landet kan henvises til udredning og primær vurdering samt – afhængigt af udfaldet af udredningen – evt. fortsat behandling og kontrol (D)**

Behandling

7. **Indtil endelig konfirmation af diagnosen som værende primær eller IHES, kan det være nødvendigt at påbegynde behandling med prednisolon for at lindre symptomer/organskade (B)**

8. **Når diagnosen primær eosinofili eller IHES er bekræftet, skal der indledes så målrettet behandling som mulig. Behandlingsvalget er individuelt og afhænger af sygdomsmekanisme og symptombyrde. Patienten skal informeres om diagnose, behandlingsrationale og bivirkninger ved cytoreduktion (D)**

9. **Valget af cytoreduktiv behandlingsmodalitet drøftes ved behandlingsopstart, blandt andet baseret på patientens alder, komorbiditet og evt. fertilitetsønsker (D)**

10. **I starten af behandling bør patienten kontrolleres hver til hver anden uge de første 8 uger med standard hæmatologiske kvantiteter, og afhængig af de enkelte cytoreduktive stoffer og symptombyrde ved debut, markører for organfunktioner (D)**

11. **Behandlingen skal gives kontinuerligt. Behandlingsudtrapning kan overvejes ved langvarig hæmatologisk respons (D)**

12. **Behandlingsrespons vurderes ud fra patientens symptomer, organmarkører og blod-eosinofiltal (D)**

13. **Knoglemarvstransplantation kan ikke anbefales ved IHES, men er undertiden indiceret ved varianter af Myeloid/lymphoid neoplasms with eosinophilia and tyrosine kinase fusion genes (MLN-TK) og Chronic eosinophilic leukemia (CEL) (C)**

Rehabilitering

14. **I lyset af at primær eosinofili og IHES som udgangspunkt kræver livslang behandling, bør der optages en detaljeret social anamnese og identificeres indsatsområder (D)**

15. **Vedvarende bivirkninger og mulige senfølger til cytoreduktiv behandling bør drøftes med jævne mellemrum med patienten (D)**

16. **Erhvervsaktive patienter kan få samtaler med en socialrådgiver tilknyttet afdelingen (hvis en sådan haves) med henblik på at bevare tilknytning til arbejdsmarkedet (D)**

2. Introduktion

”Eosinofili” betegner et blod-eosinofiltal over øvre reference, og er hos voksne typisk >0,5 x 10^9/L, uden køns- eller aldersforskel. Sværhedsgraden inddeles traditionelt i mild (0,5–1,5 x 10^9/L), moderat (>1,5–5,0 x 10^9/L) eller svær (>5,0 x 10^9/L). Gentagne blod-målinger >1,5 x 10^9/L benævnes ”hypereosinofili”, men symptomer kan opstå allerede ved mild eosinofili. Der er således ikke sammenhæng mellem graden af eosinofili og mulige organmanifestationer. Eosinofile granulocytter (benævnt eosinofile herefter) kan let identificeres i bloudstryg eller vævsprøver på grund af karakteristiske røde granula og bilobære kerner. I klinisk praksis er det dog ofte udfordrende at afklare mulige differentialdiagnoser og derved udredning og håndtering.

Eosinofili ses hyppigst som reaktion på andre sygdomme (såkaldt sekundær eller reaktiv eosinofili) eller lægemiddeloverfølsomhed/allergi, hvor den eosinofile aktiveres som respons på en inflammatorisk tilstand og væsentligt sjældnere ved klonale, hæmatologiske sygdomme (primær eller klonal eosinofili) hvor den eosinofile granulocyt er en central del af sygdommen. Årsagen kan ikke skelnes ved forskellige symptombilleder. For patienter hvor hverken primær eller sekundær hypereosinofili kan påvises benyttes betegnelsen idiopatisk hypereosinofili (iHE - uden symptomer) og idiopatisk hypereosinofilt syndrom (iHES) - med symptomer af enhver art forårsaget af de eosinofile (1).

Denne retningslinje tager udgangspunkt i eosinofili ved det brede spektrum af sygdomme, hvor cellen er reaktivt aktiveret, men retningslinjen vil herefter fokusere på de sjældne primære (hæmatologiske/klonale) tilstande, herunder IHES. Målgruppen er tiltænkt såvel yngre – som mere seniore hæmatologer, der kan blive kontaktet angående patienter med eosinofili. For detaljer vedrørende de sjældne primære årsager henvises derfor til speciallitteratur.

Den eosinofile granulocyt

Eosinofile udvikles i knoglemarven fra myeloide stamceller. Den normale balance mellem produktion, ekstravasation og apoptose reguleres af cytokiner, hvor IL-3, GM-CSF og især IL-5, er afgørende for eosinopoiesen og aktiveringen, hvilket også har terapeutisk konsekvens, se mere herom senere (2).

De eosinofile cirkulerer i blodet i 8–18 timer og blodbanen er udelukkende et vektorsystem. Derefter bevæger de sig ud i vævene, styret af cytokiner, kemokiner og adhæsionsmolekyler, hvor de kan leve i flere uger. Det er i vævene, at de eosinofile udfører deres funktioner og formentligt svaret på hvorfor der ikke er en lineær korrelation mellem blod-eosinofiltallet og en patients eventuelle symptomer (3).

Hvor cellen under normale fysiologiske forhold er involveret i modulering af både medfødt og adaptiv immunitet og påvirker mastcelleaktivering, T-cellefunktion, inflammatoriske reaktioner samt vævsreparation foruden forsvar mod visse parasitter, skyldes såkaldt ”eosinofil-medieret endeorgan-skade” uhensigtsmæssig aktivering af cellen og medieres af cellens cytotoksiske enzymer, lipid-mediatorer og neuromediatorer (4).

Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark. Formålet med denne behandlingsvejledning er at angive anbefalinger om udredning af eosinofili samt medicinsk cytoreduktiv behandling af primære/klonale eosinofile tilstande og IHES.

Patientgruppe

Denne kliniske retningslinje omhandler behandling af voksne patienter (>18 år) med primære/klonale eosinofile tilstande og IHES.

Målgruppe for brug af retningslinjen

Denne retningslinje skal primært understøtte det kliniske arbejde og udviklingen af den kliniske kvalitet, hvorfor den primære målgruppe er klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen. Retningslinjen vil til daglig oftest anvendes af sygehuslæger med ansvaret for behandling af MPN-patienter.

3. Grundlag

Screening og diagnostik

1. **Sundhedsstyrelsen har ikke specifikke, selvstændige anbefalinger om isoleret eosinofili, og patienter kan derfor blive henvist fra dels praktiserende læge, og fra ikke-hæmatologisk specialafdeling i Danmark mhp. vurdering (D)**

2. **Sværhedsgraden inddeles traditionelt i mild (0,5–1,5 x 10^9/L), moderat (>1,5–5,0 x 10^9/L) eller svær (>5,0 x 10^9/L) (D)**

3. **Eosinofile tilstande inddeles i de sjældne primære/klonale og de hyppige sekundære/reaktive. Tilfælde med vedvarende hypereosinofili (>1,5 x 10^9/L) uden påviselig primær- eller sekundær årsag - og med holdepunkter for eosinofil-medieret organskade - benævnes "det idiopatiske hypereosinofile syndrom (IHES)" (D)**

4. **Ved begrundet mistanke om primær/klonal eosinofili skal der udføres relevante undersøgelser (blodprøver, knoglemarvsundersøgelse og billeddiagnostik) (D)**

5. **Primære/klonale eosinofile tilstande og IHES skal diagnosticeres i henhold til "WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Fifth Edition" (D)**

6. **Sundhedsstyrelsen har defineret ni højt specialiserede funktioner indenfor hæmatologi hvor primære eosinofile tilstande og IHES er omfattet. Funktionen varetages på Klinik for Blodsygdomme på Rigshospitalet i et formaliseret samarbejde med Hæmatologisk Afdeling på Odense Universitetshospital. Derudover varetages dele af udredning og opfølgning i et formaliseret samarbejde af Blodsygdomme på Aarhus Universitetshospital og Hæmatologisk Afdeling på Aalborg Universitetshospital. Voksne patienter fra hele landet kan henvises til udredning og primær vurdering samt – afhængigt af udfaldet af udredningen – evt. fortsat behandling og kontrol (D)**

Litteratur og evidensgennemgang

Sundhedsstyrelsen har ikke specifikke, selvstændige anbefalinger om isoleret eosinofili, og patienter kan derfor blive henvist fra dels praktiserende læge, og fra ikke-hæmatologisk specialafdeling i Danmark mhp. vurdering. Rigshospitalets Højt specialiserede funktion for EOSinofili (RHEOS) og Center for EOSinofili (CEOS) er administrativt placeret på Hæmatologisk Klinik, Rigshospitalet hhv. Odense Universitetshospital og varetager visitation, vurdering, videre udredning og behandling af primære hæmatologiske eosinofile tilstande inklusiv IHE(S). Derudover kan dele af udredning og opfølgning varetages af Blodsygdomme, Aarhus

Universitetshospital og Hæmatologisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital i et formaliseret samarbejde med RHEOS eller CEOS.

Definitioner

Eosinofili inddeles som nævnt i introduktionen afhængigt af den udløsende tilstand (1).

- Primær (klonal drevet eosinofili),
- Sekundær (reaktiv/cytokin-drevet eosinofili), og
- Idiopatisk hypereosinofili / idiopatisk hypereosinofilt syndrom (iHE/iHES).

Det idiopatiske hypereosinofile syndrom blev defineret i 1975 og omhandlede patienter, der udviste vedvarende (i mere end seks måneder) moderat- eller svær blod-eosinofili af ukendt årsag og med påviselig organskade som følge af eosinofilien. Begrebet er ikke længere rationelt anvendeligt i sin oprindelige forstand, dels da indsigt i sygdomsmekanismer har medført, at en lang række ”idiopatiske” årsager nu kan kategoriseres som enten ”primære” eller ”sekundære”, dels på grund af øget sygelighed og dødelighed ved ubehandlet eosinofili. Idiopatisk hypereosinofili (iHE) er en situation med hypereosinofili, men uden organskade forårsaget af de eosinofile og uden en påviselig primær- eller sekundær årsag efter grundig diagnostisk udredning (1).

Forekomsten af eosinofili varierer på verdensplan og skyldes oftere infektion i tropiske egne, hvor den i den industrialiserede verden oftere er relateret til allergiske/inflammatoriske tilstande. I dansk primærsektor er der over en ti-årig periode fundet en forekomst på 4-5% (5).

Der findes ingen danske opgørelser over incidenser af primære eosinofile tilstande, men de må anses som meget sjældne og mere end 95% af tilfældene af eosinofili vil have en sekundær årsag.

Den kliniske opgave er således:

1. At identificere årsagen til eosinofili
2. Vurdere om eventuelle symptomer hos en patient skyldes aktivering af eosinofile.

Patienter med eosinofili kan spænde fra at være asymptomatiske til at have akutte og livstruende manifestationer og det er som nævnt alment anerkendt, at der ikke er nogen egentlig korrelation mellem graden af eosinofili og risikoen for organ-påvirkning. Hos patienter med reaktiv eosinofili kan den primære sygdom eller årsag også bidrage til - eller endda dominere - det kliniske billede. Ligeledes siger selve eosinofiltallet *per se* ikke noget om årsagen, men endog meget svær eosinofili (≥20 x 10^9/L) ses hyppigere ved lægemiddeloverfølsomhed eller primære hæmatologiske årsager, og stort set aldrig ved astma, allergisk rhinitis eller atopisk dermatitis (6).

Vævbiopsier, der påviser eosinofil infiltration kan styrke årsagssammenhænge, men er ofte svære at udføre – særligt i en akut fase, hvor sygdomsforløb, klinisk biokemi, billeddiagnostik, og behandlingsrespons anvendes til at vurdere sandsynlighed for diagnose eller organskade. Det skal bemærkes, at det hyppigst brugte lægemiddel – som også ofte er det mest effektive i en akut fase (prednisolon) hurtigt kan påvirke resultaterne

af visse parakliniske undersøgelser, se mere herom senere. De væv, der er mest sårbare overfor - og hyppigst påvirkes af - eosinofil aktivitet er hjerte, luftveje, GI, hud og nervesystem, men i princippet kan alle organsystemer påvirkes (7) (Tabel 1).

Tabel 1: Organmanifestation ved eosinofili (7)

Manifestation	**Symptom/organmanifestation**
Hæmatologisk	Svedtendens især natligt, ufrivilligt vægttab, lymfadenopati, (hepato-)splenomegali, anæmi, trombocytopeni
Dermatologisk	Udslæt: dermatitis, erytem, papler, noduli, urticaria Sår: hud, slimhinde Vesikler/bullae, dermografisme, angioødem, vægtændring
Kardialt	Rytmeforstyrrelse, perikarditis/ekssudat, hjertesvigt højre- som venstresidigt, myokardieinfarkt og dannelse af mural trombose især atrioventrikulær, fibrose i myokardiet efter infarkt og myokardit, klapinsufficiens
Pulmonalt	Dyspnø, hoste, pleuritissymptomer
Gastroenterologisk	Øvre symptomer med dysfagi især hos børn og yngre, diarré og mavesmerter, ascites som følge af inflammation
Infektionsmedicinsk	Symptomer øvre/nedre luftveje, mave-tarm-kanal, hud, muskler, øjne efter infektiøse agens
Reumatologisk	Artritis, muskel- og ledsmerter, ansamling. Desuden kan pga. vaskulitis og organpåvirkning ses nefropati, neuropati, symptomer fra næsesvælg eller sinuitisgener, hjerte- eller lungesymptomer, Raynauds fænomen, synsgener
Neurologisk	Cerebral trombose, encefalopati, perifer neuropati, mononeuritis multiplex

Parakliniske undersøgelser bør følge de kliniske forhold som baseret på patientens sygehistorie og objektive fund/manifestationer, der kan tolkes som relateret til eosinofili, og som nævnt ikke af sværhedsgraden af eosinofili. Udredning af såvel primære som sekundære årsager kan udføres parallelt.

Reaktiv eosinofili

Den reaktive eosinofili er defineret ved en øget produktion af eosinofile som reaktion på eksogene stimuli, såsom IL-3, GM-CSF og særligt IL-5, primært produceret af T-hjælperceller (2). Mulige årsager til reaktiv eosinofili er opgjort i Tabel 2 og er på trods af sit imponerende omfang ikke udtømmende og understreger vigtigheden af en grundig anamnese for rationelt at kunne fokusere sine diagnostiske tiltag (8). Bemærk, at eosinofili ved lymfoproliferativ sygdom (herunder L-HES, se mere nedenfor) og solid cancer er at opfatte som reaktiv da de eosinofile aktiveres af cytokiner og ikke selv er en del af den klonale problemstilling.

Tabel 2: Sekundære (reaktive) årsager til eosinofili (9)

Kategori	**Eksempler**
Infektioner	Parasitære (strongyloides, toxocara, schistosoma, echinococcus, entamoeba, cystoisospora, ascaris, hageorm, trichinella, paragonimus, clonorchis, filariasis [og relateret tropisk pulmonal eosinofili]) Virale (HIV) Svampe (coccidioides, histoplasma, cryptococcus, pneumocystis) Mykobakterielle (tuberkulose) Bakterielle (diverse)
Allergier	Astma, allergisk rhinitis, atopisk dermatitis, allergisk bronkopulmonal aspergillose (ABPA)
Autoimmune	Inflammatorisk tarmsygdom, cøliaki, eosinofil granulomatose med polyangiitis (EGPA), reumatoid artritis, sarkoidose, systemisk sklerose, Sjögrens syndrom, bulløs pemfigoid, IgG4-relateret sygdom, eosinofil fasciitis
Medicin	Acetylsalicylsyre, NSAID, antimikrobielle midler, DRESS-syndrom
Maligne sygdomme	Solide tumorer (lunge, nyre, colon), Hodgkin- og non-Hodgkin-lymfom (særligt T-celle)
Metaboliske	Binyrebarkinsufficiens
Immundefekter	Hyper-IgE-syndrom, Omenns syndrom, Wiskott-Aldrichs syndrom

Andre	Gleichs syndrom, akut/kronisk graft-versus-host-sygdom, afstødning af solide organer, kolesterol-embolier, Kimuras sygdom

Visse sekundære årsager kan udgøre særlige differential-diagnostiske udfordringer og nævnes kort her:

L-HES (lymfocytær variant af hypereosinofilt syndrom)

L-HES er en særlig variant af hypereosinofilt syndrom, hvor eosinofilien skyldes en underliggende klonal eller aberrant T-celle-population (oftest CD3negCD4pos), der producerer store mængder IL-5 og dermed stimulerer eosinofil proliferation. Tilstanden kategoriseres derfor retteligt som en sekundær eosinofili pta. betegnelsen som en variant af HES. L-HES er ofte kendetegnet ved hudmanifestationer som urticaria eller angioødem, men kan også give systemiske symptomer. Diagnosen baseres på påvisning af aberrante T-cellekloner ved T-celle-receptor genrearrangements-analyse (TCR) eller flowcytometri, men egentlige konsensuskriterier findes ikke (10).

Eosinofil granulomatose med polyangiitis (EGPA)

EGPA er en sjælden ANCA-associeret småkarsvaskulit karakteriseret ved eosinofili, astma, sinuitis og allergisk rhinitis. Sygdommen udvikler sig ofte i faser med luftvejssymptomer, efterfulgt af eosinofil vævsinfiltration og senere systemisk vaskulit. Hud, lunger, perifere nerver og hjerte er hyppigst involveret. Diagnosen bygger på kliniske kriterier, eosinofili og histologiske fund. Særligt er den ANCA-negative EGPA oftest uadskillelig fra HES og patienterne kan således udrednings- og behandlingsmæssigt falde mellem to stole (11).

Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS)
Hvor asymptomatisk eosinofili kan ses ved en række lægemidler som banal lægemiddeloverfølsomhed er DRESS en alvorlig, lægemiddeludløst overfølsomhedsreaktion karakteriseret ved feber, udbredt hududslæt, lymfadenopati, eosinofili og organpåvirkning (ofte lever, nyrer eller lunger). Tilstanden ses hyppigst ved anti-epileptika, allopurinol og visse antibiotika, men kan ses ved alle lægemidler og opstår typisk 2–8 uger efter påbegyndt medicinering, men kan også debutere efter det udløsende lægemiddel er seponeret. Diagnosen stilles klinisk understøttet af scoringssystemer (12).

IgG4-relateret sygdom (IgG4-RD)

IgG4-RD er en sjælden, systemisk inflammatorisk tilstand karakteriseret ved infiltration af IgG4-positive plasmaceller i multiple organer. Tilstanden kan ledsages af mild- til moderat eosinofili, hvor denne sekundær til den immunologiske aktivitet. Diagnosen stilles på baggrund af kliniske fund, forhøjet serum-IgG4 og histopatologiske kriterier. I visse tilfælde ligner IgG4-RD lymfom klinisk hvilket kan lede til differential-diagnostiske udfordringer særligt ved brug af prednisolon som IgG4-RD-patienter ofte responderer godt på (13).

Primær eosinofili

Eosinofilien betragtes som en primær/klonal, når der påvises en cytogenetisk eller molekylærgenetisk markør, og/eller når det med stor sandsynlighed kan antages, at de eosinofile er en del af en i øvrigt diagnosticeret myeloid malignitet. Indledende vurdering af perifert blodudstryg, visitationsblodprøver samt knoglemarvsmorfologi, cytogenetik, NGS og immunfænotype kan som regel fastslå årsagen til eosinofili ved en WHO-defineret myeloid neoplasi, fx systemisk mastocytose, CML, AML, MDS eller MDS/MPN-overlap. Tilstande hvor eosinofilien i øvrigt aldrig er et isoleret biokemisk fænomen.

Udvikling i molekylærbiologiske metoder har medført en reduktion i antallet af iHE/iHES-diagnoser og øget antallet af *Myeloid/lymphoid neoplasms with eosinophilia and tyrosine kinase fusion genes* (MLN-TK) og *Chronic eosinophilic leukemia* (CEL) som defineret i WHO 2022: I erkendelse af det voksende antal molekylært veldefinerede primære eosinofile tilstande som forårsaget af fusioner af tyrosinkinaser, og for at præcisere de molekylærgenetiske ændringer, der driver disse neoplasier, blev hovedkategorien ændret i WHO's 5. udgave. Den tidligere betegnelse "*Myeloid/lymphoid neoplasms with eosinophilia and rearrangement of PDGFRA, PDGFRB, or FGFR1 or with PCM1-JAK2"* er derfor omdøbt MLN-TK. Der er her tale om ekstremt sjældne tilstande, der alle har som fællestræk, at de ikke er mulige at klassificere som andre veldefinerede myeloide neoplasier, dvs. beskrives som MPN-like, MDS/MPN-like, MPAL eller lignende (Tabel 3) (14).

Her skal det bemærkes, at for MLN TK er eosinofili ikke obligatorisk for diagnosen hvilket kan virke kontraintuitivt og forventeligt medfører en underrepræsentation af diagnosen: I Metzgeroth et al. 2023 (15) udviste 74 % af patienterne hypereosinofili og 89 % eosinofili; 11 % havde således normale eosinofiltal. Ved klonal eosinofili er der rapporteret talrige cytogenetiske abnormiteter relateret til CEL, herunder translokationer, additioner, insertioner og deletioner (16).

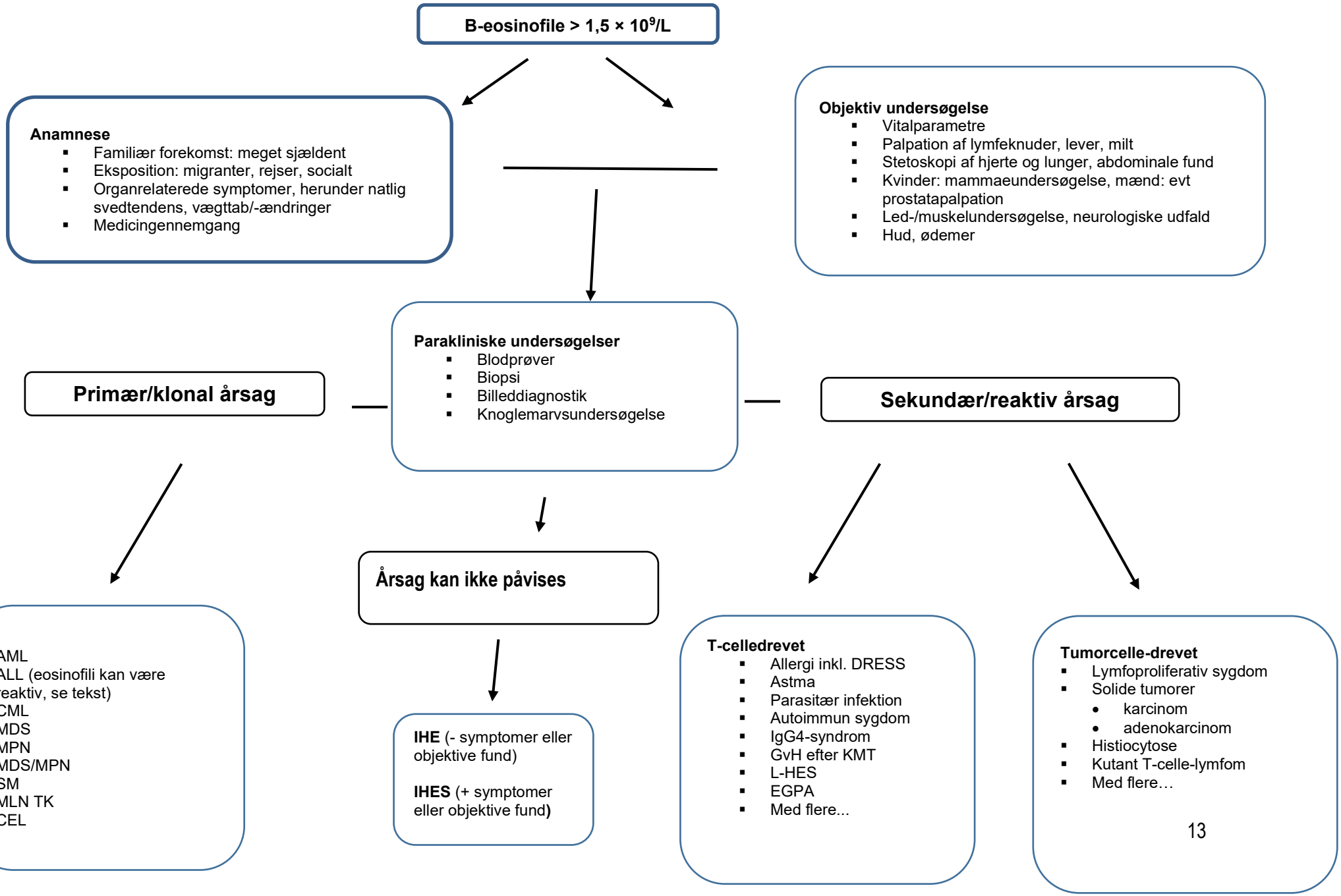
Tabel 3: Femte udgave (2022) af WHO - og International Consensus (ICC) klassifikation af eosinofile sygdomme (14) (REFs).

Kategori	**Diagnostiske kriterier**
Myeloide/lymfoide neoplasier med eosinofili og tyrosinkinase-fusionsgener (MLN TK)	
	En myeloid (MPN-lignende eller MDS/MPN-lignende eller AML/myeloidt sarkom) og/eller lymfoid neoplasi (B- eller T-celle ALL), eller MPAL, sædvanligvis med fremtrædende eosinofili, og nogle gange med neutrofili eller monocytose og **ét af følgende**:
	- Tilstedeværelse af FIP1L1::PDGFRA fusionsgen (eller en variant fusionsgen inklusive PDGFRA på 4q12 kromosomregionen)
	- Tilstedeværelse af en translokation, der involverer 5q32, bekræftet at involvere PDGFRB ved FISH eller PCR eller NGS

	- Tilstedeværelse af en translokation, der involverer 8q11, bekræftet at involvere FGFR1 ved FISH eller PCR eller NGS
	- Tilstedeværelse af en translokation, der involverer 9p24, bekræftet at involvere JAK2 ved FISH eller PCR eller NGS
	- Tilstedeværelse af en translokation, der involverer 13q12, bekræftet at involvere FLT3 ved FISH eller PCR eller NGS
	- Tilstedeværelse af (9;12)(q34;q13;p13.2) bekræftet som et ETV6::ABL1 fusionsgen ved FISH eller PCR eller NGS
	- Tilstedeværelse af andre definerede tyrosinkinase fusionsgener såsom ETV6::FGFR2; ETV6::LYN; ETV6::NTRK3; RANBP2::ALK; BCR::RET; FGFR1OP::RET
Kronisk eosinofil leukæmi (CEL)	
	Diagnostiske kriterier (alle følgende):
	- Vedvarende hypereosinofili (≥1,5 × 10^9/L og ≥10 % eosinofile)* i 4 uger
	- Tilstedeværelse af en klonal markør (ved cytogenetik og/eller somatisk mutation ved NGS)
	- Abnorm knoglemarvsmorfologi (fx megakaryocyt og/eller erytroid dysplasi) eller tilstedeværelse af øget antal blaster (≥5 % i knoglemarv og/eller ≥2 % i perifert blod)*
	- Blaster <20 % i perifert blod og knoglemarv
	- Ikke opfyldelse af WHO-kriterierne for en anden myeloid neoplasi såsom CML, Ph´-negativ MPN, CMML, SM, MLN-TK
Idiopatisk HES	
	Diagnostiske kriterier (alle følgende):
	- Vedvarende hypereosinofili (≥1,5 × 10^9/L og ≥10 % eosinofile)*
	- Organskade/dysfunktion, der kan tilskrives eosinofili/vævsinfiltration af eosinofile
	- Udelukkelse af reaktive eosinofili, L-HES, CEL, MLN-TK eller anden myeloid neoplasi

*Per International Consensus Classification (14).

Vi foreslår følgende udredningsprogram og i øvrigt en multidisciplinær tilgang (Figur 1) (7):


B-eosinofile > 1,5 × 10⁹/L
Anamnese
Familiær forekomst: meget sjældent
Eksposition: migranter, rejser, socialt
Organrelaterede symptomer, herunder natlig svedtendens, vægttab/-ændringer
Medicingennemgang
Objektiv undersøgelse
Vitalparametre
Palpation af lymfeknuder, lever, milt
Stetoskopi af hjerte og lunger, abdominale fund
Kvinder: mammaeundersøgelse, mænd: evt prostatapalpation
Led-/muskelundersøgelse, neurologiske udfald
Hud, ødemer
Parakliniske undersøgelser
Blodprøver
Biopsi
Billeddiagnostik
Knoglemarvsundersøgelse
Primær/klonal årsag
Sekundær/reaktiv årsag
Årsag kan ikke påvises
AML
ALL (eosinofili kan være reaktiv, se tekst)
CML
MDS
MPN
MDS/MPN
SM
MLN TK
CEL
IHE (- symptomer eller objektive fund)
IHES (+ symptomer eller objektive fund)
T-celledrevet
Allergi inkl. DRESS
Astma
Parasitær infektion
Autoimmun sygdom
IgG4-syndrom
GvH efter KMT
L-HES
EGPA
Med flere...
Tumorcelle-drevet
Lymfoproliferativ sygdom
Solide tumorer
karcinom
adenokarcinom
Histiocytose
Kutant T-celle-lymfom
Med flere…

Anamnesen uddyber allergier, rejser og ethvert organrelateret symptom herunder infektion, vægtændringer, svedtendens, hudkløe. Nuværende/tidligere medicinsk behandling, inkl. brug af håndkøbspræparater. Social baggrund / national oprindelse mhp. infektionsrisiko.

Paraklinisk udredning (kan afhænge af lokale forhold/muligheder) - så vidt muligt udført inden prednisolon-behandling (se mere herom nedenfor):

1. Blodprøver
    a. Rødt- og hvidt blodbillede inkl. differentialtælling
    b. Tryptase
    c. IgA/E/G/M
    d. IgG-subklassifikation
    e. ANA/ANCA
    f. M-komponent
    g. ProBNP, TnT
    h. HIV
2. Knoglemarvsundersøgelse: Myelo- eller lymfoproliferativ neoplasi, granulom, mastocytose, fibrose og specialanalyser efter patologi-vurdering
    a. Aspirat for klonalitet
        i. FISH for rearrangement af PDGFRa-, PDGFRb-, FGFR1, JAK2, ETV6 og FLT3
        ii. Almindelig karyotype
        iii. Flow-cytometri inkl. T-celler, medens T-celle receptorgenrearrangement (TCR) rekvireres individuelt.
        iv. Myeloidt NGS panel
        v. For udvalgte patienter hvor mistanken om klonal eosinofili er til stede, men hvor en klonal markør ikke påvises, kan der blive suppleret med RNA sekventering - således ikke som standard
    b. Vævsbiopsi, især ved lymfomudredning
3. Billeddiagnostik: CT af helkrop (ved påvirket lungefunktion overvejes HRCT) eller PET-CT mhp. organomegali, infiltrater, malignitetsmistanke. Undtagelsesvist udføres udelukkende UL abdomen.

NB.: Klonalitetsundersøgelser, herunder flowcytometri kan også foretages på blod hvor særligt TCR med fordel kan tages på blod for at undgå falsk positivitet.

Hvis udredningen påviser tilstande med forventet kronisk eosinofili (dvs. primære årsager og HES) bør der foretages baseline-undersøgelser af påvirkede organsystemer særligt den kardiopulmonale funktion (billeddiagnostik, lungefunktionsundersøgelse, ekkokardiografi) mhp. monitorering under forløbet (7).

Muligheder er:

1. Kardielt
    a. Blodprøver: ProBNP, TnT, lipid-profil
    b. EKG og ekkokardiografi mhp. EF, myokardium, klapforhold og perikardium
2. Røntgen af thorax i to plan mhp. hjerte-lungeforhold.

3. Lungefunktionsundersøgelse: FEV1, FVC, DLCO og FeNO
4. CT af helkrop (ved påvirket lungefunktion overvejes HRCT) eller PET-CT mhp. organomegali, infiltrater, malignitetsmistanke. Undtagelsesvist udføres udelukkende UL abdomen.

Den infektionsmedicinske udredning bør som udgangspunkt være afsluttet/afklaret inden patienten tages ind i hæmatologisk regi, men undertiden kan det af praktisk-logistiske årsager være nødvendigt at udrede for mulige årsager på hæmatologisk afdeling. Et sådant program bør afstemmes med lokal infektionsmedicinsk afdeling, men kan ofte omfatte følgende program:

1. Grundig anamnese inkl. vedr. rejser og mulige ekspositioner
2. Fæces-mikroskopi x 3 (eller evt. erstattet af fæces x 1 til 18sPCR)
3. Strongyloides-serologi hvis patienten har rejst i tropiske områder
4. Schistosomiasis-serologi hvis patienten har rejst i Afrika, Brasilien eller ved Mekongdeltaet i Sydøstasien
5. Henvisning til infektionsmedicinsk vurdering, hvis der ud fra anamnesen kan rejses mistanke om infektiøs genese (typisk på baggrund af rejseaktivitet/eksposition)

Ved gennemgang af Rigshospitalets infektionsmedicinske afdeling for patienter henvist med eosinofili, var særligt strongyloides og shistosomiasis prævalente. Obs, at patienter med strongyloides-infektion kan være asymptomatiske og dissemineret infektion kan ses ved prednisolonbehandling ved uerkendt sygdom (17).

Alle prøver nævnt ovenfor er ikke obligatoriske og bør i øvrigt heller ikke bestilles ved oplagte reaktive årsager til eosinofilien, men ved bestyrket mistanke om primær genese. Ved meget steroidfølsomme patienter er det nyttigt inden evt. binyrebarkhormon administreres da dette som oftest medfører hurtig eosinofil- og lymfocyt-apoptose med følgende risiko for falsk-negativitet ved diverse undersøgelser - i høj grad flowcytometri, i mindre grad klonalitetsundersøgelser (18).

Patientværdier og – præferencer

Patienter med primær/klonal eosinofili hører til kroniske leukæmier og det forventes, at de fleste vil være interesserede i udredning af deres sygdom. Dette baseres på klinisk erfaring, samt gennemgang af litteraturen.

Rationale

Ovenstående anbefalinger er udviklet i samarbejdet mellem forskellige aktører i sundhedssektoren og har vist sig praktisk og organisatorisk gennemførlige.

Bemærkninger og overvejelser

Der er behov for permanent efteruddannelse af personale (læger, sygeplejersker, molekylærbiologer og bioanalytikere) med henblik på vidensdeling og udviklingen af mere præcise molekylærbiologisk biologiske analyser til yderligere karakterisering af sygdommen.

Behandling

7. **Indtil endelig konfirmation af diagnosen som værende primær eller IHES, kan det være nødvendigt at påbegynde behandling med prednisolon for at lindre symptomer/organskade (B)**

8. **Når diagnosen primær eosinofili eller IHES er bekræftet, skal der indledes så målrettet behandling som mulig. Behandlingsvalget er individuelt og afhænger af sygdomsmekanisme og symptombyrde. Patienten skal informeres om diagnose, behandlingsrationale og bivirkninger ved cytoreduktion (D)**

9. **Valget af cytoreduktiv behandlingsmodalitet drøftes ved behandlingsopstart, blandt andet baseret på patientens alder, komorbiditet og evt. fertilitetsønsker (D)**

10. **I starten af behandling bør patienten kontrolleres hver til hver anden uge de første 8 uger med standard hæmatologiske kvantiteter, og afhængig af de enkelte cytoreduktive stoffer og symptombyrde ved debut, markører for organfunktioner (D)**

11. **Behandlingen skal gives kontinuerligt. Behandlingsudtrapning kan overvejes ved langvarig hæmatologisk respons (D)**

12. **Behandlingsrespons vurderes ud fra patientens symptomer, organmarkører og blod-eosinofiltal (D)**

13. **Knoglemarvstransplantation kan ikke anbefales ved IHES, men er undertiden indiceret ved varianter af Myeloid/lymphoid neoplasms with eosinophilia and tyrosine kinase fusion genes (MLN-TK) og Chronic eosinophilic leukemia (CEL) (C)**

Litteratur og evidensgennemgang

Med hensyn til behov for akut intervention, vejer patientens symptomatologi tungere end det absolutte eosinofiltal: Patienter med mild eosinofili kan være akut dårlige som kan ses ved EGPA, hvor endog meget høje eosinofiltal kan ses hos den asymptomatiske CML-patient. Der findes derfor ikke retningslinjer for ved hvilken sværhedsgrad af eosinofili intervention skal påbegyndes. I den akutte fase er behandlingen således symptomatisk og retter sig mod påvirkede organsystemer samt den mulige tilgrundliggende årsag. Prednisolon (se Tabel 4) vil oftest være den initiale behandling og som regel effektivt på få dage til at reducere symptomer og antal eosinofile. Et dårligt respons på prednisolon ses relativt oftere ved primære/klonale årsager end sekundære/reaktive og kan således være af differentialdiagnostisk værdi. Ved veldefinerede myeloide neoplasier som CML, AML etc. vil behandlingsvalget følge andre retningslinjer og ikke dikteres af eosinofilien. En asymptomatisk patient uden tegn til eosinofil-medieret organskade kan henvises i ro og mag og patienter med iHE skal ikke behandles pta. de forhøjede eosinofiltal (19), men i den akutte fase er det sjældent muligt at

vurdere at der er tale om iHE. Ved MLN TK, CEL og IHES kan følgende kommentarer knyttes (se også Tabel 4).

Kortikosteroider er potente til at inducere eosinofil apoptose med dokumenteret effekt ved HES og bør betragtes som førstevalgsbehandling – bivirkningsprofilen besværliggør langtidsbehandling (19). Ikke godkendt af EMA på denne indikation (og derfor heller ikke vurderet af Medicinrådet), men det faglige miljø er bekendt med studier, der viser potentielt gavnlig effekt. Behandlingen er off-label.

Hydroxyurea kan, ligesom ved andre MPN'er, anvendes som palliativ behandling til at kontrollere leukocytose og eosinofili, men ændrer ikke sygdomsforløbet ved HES eller CEL (9). Enkelte patienter er beskrevet behandlet med en kombination af Hydroxyurea og interferon (20). Ikke godkendt af EMA på denne indikation (og derfor heller ikke vurderet af Medicinrådet), men det faglige miljø er bekendt med studier, der viser potentielt gavnlig effekt. Behandlingen er off-label.

Interferon (IFN)-α har vist hæmatologisk- og cytogenetisk respons og revertering af organskade ved HES og CEL, og anvendelsen bygger delvist på erfaring fra såvel Philadelphia-kromosom-positiv – som – negativ MPN (21, 22). IFN-α bruges typisk som andenlinje-behandling efter steroid, men kan være et alternativ ved kontraindikationer eller intolerance overfor steroider. Optimal dosis og behandlingsvarighed er uafklaret og individualiseres efter respons og tolerabilitet (23). Ikke godkendt af EMA på denne indikation (og derfor heller ikke vurderet af Medicinrådet), men det faglige miljø er bekendt med studier, der viser potentielt gavnlig effekt. Behandlingen er off-label.

Enkelte publikationer har vist vedligeholdende effekt af cyclosporin A hos voksne patienter, særligt ved L-HES og T-celle-rearrangementer (7), hvilket forklares ved hæmning af IL-5-produktion (24). Mycophenolatmofetil kan også være effektivt (7), muligvis med en mere favorabel bivirkningsprofil. Ikke godkendt af EMA på denne indikation (og derfor heller ikke vurderet af Medicinrådet), men det faglige miljø er bekendt med studier, der viser potentielt gavnlig effekt. Behandlingen er off-label.

Imatinib betragtes som standardbehandling af PDGFRA/B-rearrangerede neoplasier med eosinofili (MLN TK). Ved FIP1L1::PDGFRA-rearrangement anbefales 100 mg dagligt, hvilket ifølge langtidsdata giver fuld og vedvarende hæmatologisk samt molekylær remission. For MLN-TK med PDGFRB-fusioner anbefales 400 mg dagligt, reduceret til 100 mg i vedligeholdelsesfasen, hvilket har vist fremragende resultater i flere serier (25). Mindre serier har vist effekt af 2GTKI ved andre subtyper af MLN TK (26). Godkendt af EMA på denne indikation, men forholdet mellem omkostninger og effekt/sikkerhed er endnu ikke vurderet af Medicinrådet.

Mepolizumab er EMA-godkendt til patienter med idiopatisk HES og har vist effekt ved at reducere risikoen for opblusninger i tilstandene samt som steroidbesparende behandling (27). Godkendt af EMA på denne indikation, men forholdet mellem omkostninger og effekt/sikkerhed er endnu ikke vurderet af Medicinrådet.

I starten af alle behandlinger bør patienten kontrolleres hver til hver anden uge de første 8 uger med standard hæmatologiske kvantiteter, og afhængig af de enkelte cytoreduktive stoffer og symptombyrde ved debut, markører for organfunktioner.

Uanset valget af cytoreduktion vurderes behandlingsrespons ud fra patientens symptomer, organmarkører og blod-eosinofiltal, hvor målet er symptomfrihed, revertering af organpåvirkning og normalisering af eosinofiltallet. Der er ikke publiceret konsensus responskriterier som det kendes fra MPN i øvrigt (19).

Tabel 4: Behandling af primær kronisk eosinofili og IHES (7).

Prednisolon	Apoptose af eosinofile og lymfocytter Indledt 0,5-1 mg/kg × 1 dagligt, dosis reduktion efter symptomkontrol, gerne langsomt over uger, evt. samtidigt indledt 2.-valgsbehandling mhp. ophør	1.-valgsbehandling ved akutte symptomer på eosinofili Ved gentagen behandling tages stilling til osteoporoseprofylakse og knogledensitetsstatus
Hydroxycarbamid	Cytoreduktion ved ribonukleotidreduktase og DNA-synteseinhibition Dosis: 0,5-1,5 g dagligt i 1-2 doser med mindst mulige dosis	1.-2.-valgsbehandling Især til IHES med myeloid fænotype (hypermetabole symp, splenomegali).
Pegyleret interferon-alfa	Cytoreduktivt, immunmodulerende Dosis: 90 mikrogr/ugentligt eller tilsvarende	2.-valgsbehandling Kan gives under graviditet Injektion gerne selvadministreret, en til flere ugers interval
Mycophenolatmofetil	Hæmning af inosin-5'-monofosfatdehydrogenase, dermed T- og B-lymfocytproliferation, især T-celle-IL5-produktion	2.-3.-valgsbehandling. Især til L-HES Immunsuppressivt, øget risiko især lymfoproliferativ malignitet Bør ikke anvendes ved graviditet
Ciclosporin	Hæmning af calcineurin i T-lymfocytter Dosis: meget individuel, men daglig og fordelt på 2 doser	3.-4.-valgsbehandling. Især til L-HES Kræver regelmæssig plasma-koncentrationsmåling
Tyrosinkinaseinhibitor: imatinib mfl.	Hæmning af konstitutiv aktiv tyrosinkinase, genereret af fusionsgen ved translokation eller deletion. Dosis: afhængig af præparat	1.-2.-valgsbehandling ved PDGFR-A og -B associerede tyrosinkinaser, ofte i lav dosering.
Anti-IL5-antistof: mepolizumab	Hæmning af IL5 som stimulus for eosinofile granulocytter. Dosis: 100 (-500) mg/4. uge	2.-3-valgsbehandling. Især til L-HES

I Sundhedsstyrelsens specialeplan for hæmatologi fra 2017 defineres ni højt specialiserede funktioner (28), hvor hypereosinofilt syndrom er omfattet. Funktionen varetages på Klinik for Blodsygdomme på Rigshospitalet i et formaliseret samarbejde med Hæmatologisk Afdeling på Odense Universitetshospital. Der er således to nationale centre, hvortil voksne patienter fra hele landet kan henvises til udredning og primær vurdering samt – afhængigt af udfaldet af udredningen – evt. fortsat behandling og kontrol. Derudover kan dele af udredning og opfølgning varetages af Blodsygdomme, Aarhus Universitetshospital og Hæmatologisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital i et formaliseret samarbejde med RHEOS eller CEOS (7).

Patientværdier og – præferencer

De fleste patienter foretrækker behandling. Der foreligger ikke evidens, som undersøger patient værdier- og præferencer på området.

Rationale

Behandling med målrettet tyrosinkinase-hæmning har forbedret prognosen for visse MLN TK-patienter da risiko for transformation til blastfase minimeres. Små serier har vist hæmatologisk- og cytogenetisk respons ved IFN-α ved CEL og HES. De øvrige behandlinger reducerer risikoen for komplikationer, men der findes ingen større opgørelser, der dokumenterer en overlevelsesfordel. Selv om det er den eneste potentielt kurative behandling, anvendes allogen knoglemarvstransplantation ikke ved primær/klonal eosinofili fraset ved aggressiv CEL eller MLN TK pga. risikoen for komplikationer med væsentlig morbiditet og mortalitet (29).

Bemærkninger og overvejelser

Der er behov for vedværende efteruddannelse af nyt personale (læger, sygeplejerske og bioanalytikere) med henblik på vidensdeling og videre udvikling af behandlingen. Patienterne skal opfordres til at deltage i protokoller.

Rehabilitering

14. I lyset af at primær eosinofili og IHES som udgangspunkt kræver livslang behandling, bør der optages en detaljeret social anamnese og identificeres indsatsområder (D)

15. Vedvarende bivirkninger og mulige senfølger til cytoreduktiv behandling bør drøftes med jævne mellemrum med patienten (D)

16. Erhvervsaktive patienter kan få samtaler med en socialrådgiver tilknyttet afdelingen (hvis en sådan haves) med henblik på at bevare tilknytning til arbejdsmarkedet (D)

Litteratur og evidensgennemgang

Der findes ingen evidens på området, men et dansk studie har beskrevet, hvordan andre MPN-patienter og deres pårørende kan drage fordel af kombineret psykosocial støtte, patientuddannelse, støtte fra ligesindede og rehabiliteringsinterventioner baseret på en individuel behovsvurdering.

Sociale indsatser i rehabilitering

I starten af behandlingen er det derfor altid anbefalelsesværdig at optage en god social anamnese og skabe en forståelse for patientens hverdagsudfordringer. På den måde vil lægen være i stand til at skabe et godt samarbejde, så patienten er villig til at tage sin medicin (compliance eller adhærence til behandling). Det er altid en god idé, at lægen i samråd med patienten jævnligt diskuterer bivirkninger og ved meget generende bivirkninger overvejer skift af behandling. Efter den indledende fase af behandlingen kan afdelingens

socialrådgiver rådgive den erhvervsaktive patient vedrørende mulighederne for fortsat tilknytning til arbejdsmarkedet.

Patientværdier og – præferencer

Det forventes, at de fleste patienter vil være interesserede i at få yderligere hjælp udover medicinsk indsats. Dette baseres på de kliniske erfaringer.

4. Referencer

1. Butt NM, Lambert J, Ali S, Beer PA, Cross NC, Duncombe A, et al. Guideline for the investigation and management of eosinophilia. Br J Haematol. 2017;176(4):553-72.
2. Esnault S, Kelly EA. Essential Mechanisms of Differential Activation of Eosinophils by IL-3 Compared to GM-CSF and IL-5. Crit Rev Immunol. 2016;36(5):429-44.
3. Klion AD. Eosinophilia: a pragmatic approach to diagnosis and treatment. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2015;2015:92-7.
4. Wechsler ME, Munitz A, Ackerman SJ, Drake MG, Jackson DJ, Wardlaw AJ, et al. Eosinophils in Health and Disease: A State-of-the-Art Review. Mayo Clin Proc. 2021;96(10):2694-707.
5. Andersen CL, Siersma VD, Hasselbalch HC, Lindegaard H, Vestergaard H, Felding P, et al. Eosinophilia in routine blood samples and the subsequent risk of hematological malignancies and death. Am J Hematol. 2013;88(10):843-7.
6. Weller PF, Klion AD, Roufosse F. Approach to the patient with elevated eosinophil counts. UpToDate. 2025.
7. Bjerrum OW, Stentoft J, Vestergaard H, Rønnov-Jessen D, Pedersen PT, Pulczynski S, et al. Eosinofili. Ugeskrift for læger. 2018;11.
8. Wardlaw AJ, Wharin S, Aung H, Shaffu S, Siddiqui S. The causes of a peripheral blood eosinophilia in a secondary care setting. Clin Exp Allergy. 2021;51(7):902-14.
9. Shomali W, Gotlib J. World Health Organization and International Consensus Classification of eosinophilic disorders: 2024 update on diagnosis, risk stratification, and management. Am J Hematol. 2024;99(5):946-68.
10. Abisror N, Mekinian A, Dechartres A, Groh M, Berezne A, Noel N, et al. Abnormal T-cell phenotype in episodic angioedema with hypereosinophilia (Gleich syndrome): Frequency, clinical implication, and prognosis. J Am Acad Dermatol. 2023;88(5):e243-e50.
11. Emmi G, Bettiol A, Gelain E, Bajema IM, Berti A, Burns S, et al. Evidence-Based Guideline for the diagnosis and management of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. Nat Rev Rheumatol. 2023;19(6):378-93.
12. Kroshinsky D, Cardones ARG, Blumenthal KG. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms. N Engl J Med. 2024;391(23):2242-54.
13. Wallace ZS, Katz G, Hernandez-Barco YG, Baker MC. Current and future advances in practice: IgG4-related disease. Rheumatol Adv Pract. 2024;8(2):rkae020.
14. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, Borowitz MJ, Calvo KR, Kvasnicka HM, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. Blood. 2022;140(11):1200-28.
15. Metzgeroth G, Steiner L, Naumann N, Lübke J, Kreil S, Fabarius A, et al. Myeloid/lymphoid neoplasms with eosinophilia and tyrosine kinase gene fusions: reevaluation of the defining characteristics in a registry-based cohort. Leukemia. 2023;37(9):1860-7.
16. Reiter A, Metzgeroth G, Cross NCP. How I diagnose and treat myeloid/lymphoid neoplasms with tyrosine kinase gene fusions. Blood. 2025;145(16):1758-68.
17. Fardet L, Généreau T, Poirot JL, Guidet B, Kettaneh A, Cabane J. Severe strongyloidiasis in corticosteroid-treated patients: case series and literature review. J Infect. 2007;54(1):18-27.
18. Pongdee T, Berry A, Wetzler L, Sun X, Thumm L, Yoon P, et al. False-Negative Testing for FIP1L1::PDGFRA by Fluorescence in situ Hybridization Is a Frequent Cause of Diagnostic Delay. Acta Haematol. 2023;146(4):316-21.
19. Kakko S, Thomsen G, Carlson K, Hjorth-Hansen H, Bjerrum OW, Kairisto V, et al. Care program for the diagnosis and treatment of eosinophilia. Nordic MPN. 2018(3rd).

20. Coutant G, Blétry O, Prin L, Hauteville D, de Puyfontaine O, Abgrall JF, et al. [Treatment of hypereosinophilic syndromes of myeloproliferative expression with the combination of hydroxyurea and interferon alpha. Apropos of 7 cases]. Ann Med Interne (Paris). 1993;144(4):243-50.
21. Bahçecioğlu AB, Büyükaşık Y. Use of Pegylated Interferon in Hematologic Neoplasms2017.
22. Zhou L, Fu W, Yuan Z, Hou J. Complete molecular remission after interferon alpha treatment in a case of 8p11 myeloproliferative syndrome. Leukemia Research. 2010;34(11):e306-e7.
23. De Malglaive P, Groh M, Lefèvre G, Morati Hafsaoui C, Alexis M, Hunault M, et al. Efficacy and Tolerance of Interferon-α in Hypereosinophilic Syndromes. a Retrospective Multicenter Study on 29 Patients. Blood. 2019;134(Supplement_1):2322-.
24. Helbig G, Wieczorkiewicz A, Dziaczkowska-Suszek J, Majewski M, Kyrcz-Krzemien S. T-cell abnormalities are present at high frequencies in patients with hypereosinophilic syndrome. Haematologica. 2009;94(9):1236-41.
25. Arefi M, García JL, Peñarrubia MJ, Queizán JA, Hermosín L, López-Corral L, et al. Incidence and clinical characteristics of myeloproliferative neoplasms displaying a PDGFRB rearrangement. Eur J Haematol. 2012;89(1):37-41.
26. Reiter A, Ahmadova G, Jawhar M, Virchis A, Somervaille T, Williams M, et al. Clinical characteristics and treatment with various tyrosine kinase inhibitors in patients with ETV6-ABL1 positive eosinophilia-associated myeloproliferative neoplasms. Blood. 2016;128(22).
27. Roufosse F, Kahn JE, Rothenberg ME, Wardlaw AJ, Klion AD, Kirby SY, et al. Efficacy and safety of mepolizumab in hypereosinophilic syndrome: A phase III, randomized, placebo-controlled trial. J Allergy Clin Immunol. 2020;146(6):1397-405.
28. Sundhedsstyrelsen. Specialised hospital services – principles of national planning in Denmark. Copenhagen: Sundhedsstyrelsen; 2015.
29. Dansk Hæmatologisk Selskab. Rekommandationer for knoglemarvstransplantation. 2025.

5. Metode

Litteratursøgning

Der er foretaget søgning i PubMed og Embase med søgestrengene som findes i bilag 1. Søgningen blev foretaget 07/10 2025 uden nogen afgrænsning med litteraturens alder. Søgningen blev sat ind i softwaren Covidence, der fjernede dubletter og resulterede i 595 hits, hvor 35 blev inkluderet. Efterfølgende anvendte forfattergruppen snowballing, til at tjekke om yderligere relevante studier, blev refereret til i det inkluderede relevante litteratur. Da evidensgrundlaget er lille, blev der også søgt efter grå litteratur ved hjælp af en ad hoc søgning. Der blev kun søgt på engelsk og dansk evidens. Typen af litteratur var afgrænset til sekundær- og primærlitteratur.

Litteraturgennemgang

Litteraturgennemgang ved forfatteren, hvorefter der er skabt konsensus om relevans og inklusion ved høring af nationale eksperter indenfor området.
Litteraturgennemgangen er udført af Christen Lykkegaard Andersen. Formålet med gennemgangen var at identificere relevant evidens relateret til behandling hos voksne patienter. Gennemgangen omfattede studier med følgende inklusionskriterier: voksne populationer, kliniske studier samt studier, hvor behandling var hovedfokus. Studierne måtte ikke være specialebegrænsede, og der blev sat begrænsninger på sprog. Eksklusionskriterier omfattede studier med børn, laboratorie-, pre-kliniske eller in vitro-studier samt studier uden fokus på behandling.

Da ingen af de identificerede studier indeholdt data, der var direkte applicerbare på det aktuelle anbefalinger, blev der ikke foretaget en evidensvurdering. Der er heller ikke gennemført dataekstraktion eller datasyntese, da ingen af de inkluderede studier opfyldte kriterierne for relevans og anvendelighed i forhold til formålet med gennemgangen

Formulering af anbefalinger

Anbefalingernes første udkast er formuleret af Christen Lykkegaard Andersen. Herefter gennemgået af bestyrelsen i DSKMS/DMPN, foruden eosinofili-ekspert overlæge Gunhild Thomsen, OUH hvorefter små justeringer er blevet foretaget. Der har været konsensus om indholdet og ingen uenigheder mht. det faglige indhold. ”Kan” og ”Bør” baseres primært på vores ekspertvurderinger hvor ”skal” baseres på tungere-vejende evidens indenfor behandlingsafsnittet.

Interessentinvolvering

Patienter har ikke været involveret i udarbejdelsen af denne retningslinje. Udelukkende medlemmer af DSKMS og eosinofili-ekspert overlæge Gunhild Thomsen, OUH har været involverede.

Høring

Den kliniske retningslinje har været til vurdering i DSKMS´ bestyrelse. Forslagene til rettelse er implementeret, og derefter har DSKMS´ bestyrelse godkendt retningslinjen.

Godkendelse

Faglig godkendelse:
Den kliniske retningslinje har været til vurdering i DSKMS´ bestyrelse. Forslagene til rettelse er implementeret, og derefter har DSKMS´ bestyrelse godkendt retningslinjen.

Administrativ godkendelse:
16. december 2025

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Der forventes ikke, at anbefalingerne vil udløse en betydelig merudgift.

Behov for yderligere forskning

Ikke relevant.

Forfattere og habilitet

Christen Lykkegaard Andersen, Overlæge, speciale hæmatologi, Rigshospitalet.
Ingen interessekonflikter.

Jf. Habilitetspolitikken henvises til deklaration via Lægemiddelstyrelsens hjemmeside for detaljerede samarbejdsrelationer: https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/godkendelse/tilknytning-og-oekonomisk-stoette,-for-fag-og-sundhedspersoner/offentliggjort-liste/liste-over-personer-der-modtager-oekonomisk-stoette-eller-har-tilknytning-til-virksomheder/

Plan for opdatering

01 november 2027

En opdatering planlægges i 2027, da der forventeligt vil være kommet data fra randomiserede studier på IHES-diagnosen til den tid.

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 10 af skabelonen.

6. Monitorering

Udvikling af kvaliteten på dette område understøttes af viden fra *DMPN* i regi af Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut, idet indikatorerne i databasen skal belyse relevante kliniske retningslinjer.

Den kliniske kvalitetsdatabases styregruppe har mandatet til at beslutte databasens indikatorsæt, herunder hvilke specifikke processer og resultater der monitoreres i databasen.

7. Bilag

Bilag 1 – Søgestrenge

Pubmed:
(("Eosinophilia"[Mesh] OR eosinophil*[tiab] OR "Hypereosinophilic Syndrome"[Mesh] OR "hypereosinophilic syndrome"[tiab] OR HES[tiab] OR "Leukemia, Eosinophilic, Chronic"[Mesh] OR "eosinophilic leukemia"[tiab])

AND

("Adult"[Mesh] OR adult*[tiab])

AND

("Myeloproliferative Disorders"[Mesh] OR "myeloproliferative disorder*"[tiab] OR "Myeloid Neoplasms"[Mesh] OR "myeloid neoplasm*"[tiab] OR "Hematologic Neoplasms"[Mesh] OR "hematologic neoplasm*"[tiab] OR "hematological malignanc*"[tiab] OR "FIP1L1-PDGFRA"[tiab] OR "PDGFRB"[tiab] OR "FGFR1"[tiab] OR "PCM1-JAK2"[tiab] OR "CHIC2"[tiab] OR "Tyrosine Kinases"[Mesh] OR "tyrosine kinase fusion*"[tiab] OR "fusion gene*"[tiab])

AND

("Imatinib Mesylate"[Mesh] OR imatinib[tiab] OR "Ruxolitinib"[Mesh] OR ruxolitinib[tiab] OR "Mepolizumab"[Mesh] OR mepolizumab[tiab] OR "Reslizumab"[Supplementary Concept] OR reslizumab[tiab] OR "Benralizumab"[Supplementary Concept] OR benralizumab[tiab] OR "Interferons"[Mesh] OR interferon[tiab] OR "Hydroxyurea"[Mesh] OR hydroxyurea[tiab])

AND

("Treatment Outcome"[Mesh] OR "clinical response"[tiab] OR "molecular response"[tiab] OR "Survival"[Mesh] OR "overall survival"[tiab] OR OS[tiab] OR "progression-free survival"[tiab] OR PFS[tiab] OR "Remission, Spontaneous"[Mesh] OR "treatment-free remission"[tiab] OR TFR[tiab] OR "Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions"[Mesh] OR adverse[tiab] OR toxicit*[tiab] OR side-effect*[tiab]))

Embase:

1. 'eosinophilia'/exp OR eosinophil*:ti,ab OR 'hypereosinophilic syndrome'/exp OR 'hypereosinophilic syndrome':ti,ab OR HES:ti,ab OR 'chronic eosinophilic leukemia'/exp OR 'eosinophilic leukemia':ti,ab

2. 'adult'/exp OR adult*:ti,ab

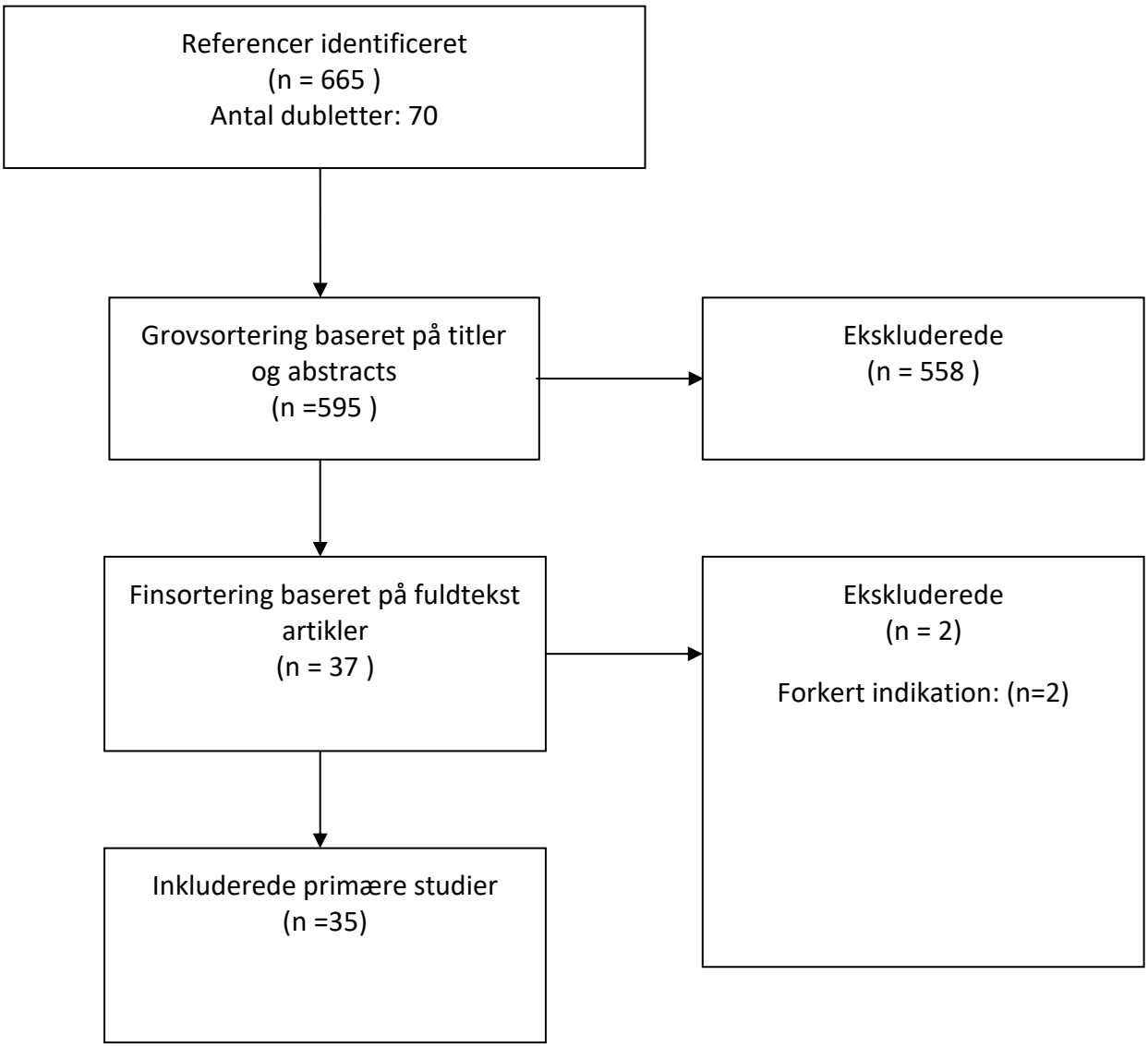
3. 'myeloproliferative disorder'/exp OR 'myeloproliferative disorder*':ti,ab OR 'myeloid neoplasm'/exp OR 'myeloid neoplasm*':ti,ab OR 'hematologic neoplasm'/exp OR 'hematologic neoplasm*':ti,ab OR 'hematological malignanc*':ti,ab OR 'FIP1L1-PDGFRA':ti,ab OR PDGFRB:ti,ab OR FGFR1:ti,ab OR 'PCM1-JAK2':ti,ab OR CHIC2:ti,ab OR 'tyrosine kinase'/exp OR 'tyrosine kinase fusion*':ti,ab OR 'fusion gene*':ti,ab

4. 'imatinib'/exp OR imatinib:ti,ab OR 'ruxolitinib'/exp OR ruxolitinib:ti,ab OR 'mepolizumab'/exp OR mepolizumab:ti,ab OR 'reslizumab'/exp OR reslizumab:ti,ab OR 'benralizumab'/exp OR benralizumab:ti,ab OR 'interferon'/exp OR interferon:ti,ab OR 'hydroxyurea'/exp OR hydroxyurea:ti,ab

5. 'treatment outcome'/exp OR 'clinical response':ti,ab OR 'molecular response':ti,ab OR 'survival'/exp OR 'overall survival':ti,ab OR OS:ti,ab OR 'progression-free survival':ti,ab OR PFS:ti,ab OR 'remission'/exp OR 'treatment-free remission':ti,ab OR TFR:ti,ab OR 'adverse drug reaction'/exp OR adverse:ti,ab OR toxicit*:ti,ab OR 'side effect*':ti,ab

6. 1 AND 2 AND 3 AND 4 AND 5

Bilag 2 – Flowchart



8. Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet i et samarbejde mellem Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG.dk) og Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut. Indsatsen med retningslinjer er forstærket i forbindelse med Kræftplan IV og har til formål at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet i Danmark. Det faglige indhold er udformet og godkendt af den for sygdommen relevante DMCG. Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet har foretaget en administrativ godkendelse af indholdet. Yderligere information om kliniske retningslinjer på kræftområdet kan findes på: www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer

Retningslinjen er målrettet klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen og indeholder systematisk udarbejdede udsagn, der kan bruges som beslutningsstøtte af fagpersoner og patienter, når de skal træffe beslutning om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse i specifikke kliniske situationer.

De kliniske retningslinjer på kræftområdet har karakter af faglig rådgivning. Retningslinjerne er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse. Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation.

Retningslinjen indeholder, ud over de centrale anbefalinger (kapitel 1 – quick guide), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3), referencer (kapitel 4) og anvendte metoder (kapitel 5).

Anbefalinger mærket A baserer sig på stærkeste evidens og anbefalinger mærket D baserer sig på svageste evidens. Yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations", findes her:

Generelle oplysninger om bl.a. patientpopulationen (kapitel 2) og retningslinjens tilblivelse (kapitel 5) er også beskrevet i retningslinjen. Se indholdsfortegnelsen for sidehenvisning til de ønskede kapitler.

Retningslinjeskabelonen er udarbejdet på baggrund af internationale kvalitetskrav til udvikling af kliniske retningslinjer som beskrevet af både AGREE II, GRADE og RIGHT.

For information om Sundhedsstyrelsens kræftpakker – beskrivelse af hele standardpatientforløbet med angivelse af krav til tidspunkter og indhold – se for det relevante sygdomsområde: https://www.sst.dk/

Denne retningslinje er udarbejdet med økonomisk støtte fra Sundhedsstyrelsen (Kræftplan IV) og Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut.