

# OHE

En tidning från Svensk förening för hematologi nr 3 2024 årgång 36



Rapporter från EHA

Hematologisk historia – AML, KLL och SCT

## Två års överlevnadsvinst med DARZALEX<sup>®</sup> + Rd\* vs Rd vid 7,5 års medianuppföljning.<sup>1,a</sup>

En median totalöverlevnad (OS)<sup>a</sup> på

**7,5 år** vs. **5,3 år**

DARZALEX<sup>®</sup> + Rd

Enbart Rd

HR=0,67; 95% KI=0,55–0,82; p<0,0001.

Nyligen diagnostiserat multipelt myelom hos patienter som inte är lämpliga för stamcellstransplantation och som får behandling till sjukdomsprogression.<sup>1,3,c</sup>

44 % av patienterna i ITT-populationen var 75 år eller äldre.<sup>1,3,b</sup> 18 % av alla patienter var 80 år eller äldre.<sup>5,b</sup>

Nu till lägre kostnad!

Nytt prisavtal från 1 juli 2024<sup>2,d</sup>

\* R = lenalidomid; d = dexametason.<sup>1</sup>

**a.** Efter en medianuppföljning på 7,5 år var den finala mediana överlevnaden (OS) för DARZALEX<sup>®</sup> plus Rd: 90,3 månader (7,5 år) jämfört med 64,1 månader (5,3 år) med enbart Rd (HR=0,67; 95% KI=0,55-0,82; p<0,0001); Efter en medianuppföljning på 64 månader var den progressionsfria överlevnaden (PFS) 61,9 månader i Rd-armen och 34,4 månader i Rd-armen (HR = 0,55; 95 % KI: 0,45-0,67), där PFS var primärt effektmått.<sup>1,3</sup> **b.** 75 år eller äldre (n=321 av 737)<sup>1,3</sup> och över 80 år (n=137 av 737).<sup>5</sup> **c.** Behandlingen fortsatte i båda armarna tills sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet.<sup>1,3</sup> **d.** Per den 1 juli 2024 innehar DARZALEX<sup>®</sup> subkutan beredning och intravenös beredning<sup>3</sup> ett nytt lägre pris.<sup>2</sup> Detta består av: en ny lägre kostnad för regionerna efter återbäring, enligt nytt avtal och en sänkning av apotekens inköpspris (AIP) med 10%.<sup>2</sup> Janssen-Cilag AB och regionerna har tecknat en ny sidoöverenskommelse för DARZALEX<sup>®</sup>.<sup>2</sup> Sidoöverenskommelsens priser är konfidentiella. NT-rekommendationen fortsätter att gälla som vanligt.<sup>4</sup>

**Referenser:** 1. Thierry et al. Abstract: P968, Poster Presentation, EHA June 13, 2024. Title: Final Survival Analysis of Daratumumab Plus Lenalidomide and Dexamethasone Versus Lenalidomide and Dexamethasone in Transplant-Ineligible Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma: MAIA Study. 2. Regionernas samverkan för läkemedel. <https://samverkanlakemedel.se/lakemedel---ordnat-inforande/avtal>. 3. DARZALEX<sup>®</sup> (daratumumab) produktresumé 02/2024, fass.se. 4. NT-rådet har utfärdat en uppdaterad rekommendation 2022-04-21: [https://janusinfo.se/download/18.439eaa9418048fbb7c310d5a/1650529785060/Darzalex-\(daratumumab\)-220421.pdf](https://janusinfo.se/download/18.439eaa9418048fbb7c310d5a/1650529785060/Darzalex-(daratumumab)-220421.pdf). 5. Thierry et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma: frailty subgroup analysis of MAIA. Nature Leukemia (2022) 36:1066–1077.

**DARZALEX<sup>®</sup> (daratumumab)**, R, EF, L01FC01. Anti-CD38 monoklonal antikropp, koncentrat till infusionsvätska, lösning samt injektionsvätska, lösning. **Beredningsform och styrka:** 5 ml injektionsflaska innehållande 100 mg samt 20 ml injektionsflaska innehållande 400 mg daratumumab för beredning av intravenös infusionslösning samt injektionsflaska innehållande 15 ml motsvarande 1800 mg daratumumab för subkutan administrering. **Indikationer:** DARZALEX är indicerat i kombination med lenalidomid och dexametason eller med bortezomib, melfalan och prednison för behandling av vuxna patienter med nyligen diagnostiserat multipelt myelom och som inte är lämpliga för autolog stamcellstransplantation, samt i kombination med bortezomib, talidomid och dexametason för behandling av vuxna patienter med nyligen diagnostiserat multipelt myelom vilka är lämpliga för autolog stamcellstransplantation. DARZALEX är också indicerat i kombination med lenalidomid och dexametason, eller bortezomib och dexametason, för behandling av vuxna patienter med multipelt myelom som har genomgått minst en tidigare behandling, samt i kombination med pomalidomid och dexametason för vuxna patienter med multipelt myelom som har genomgått en tidigare behandling innehållande en proteasomhämmare och lenalidomid och var refraktära mot lenalidomid, eller de som har fått minst två tidigare behandlingar med lenalidomid och en proteasomhämmare och har uppvisat sjukdomsprogression under eller efter den sista behandlingen. DARZALEX är också indicerat som monoterapi för behandling av vuxna patienter med reciderande och refraktärt multipelt myelom där tidigare behandling inkluderade en proteasomhämmare och ett immunmodulerande medel och med uppvisad sjukdomsprogression vid senast givna behandling. DARZALEX är indicerat i kombination med cyklofosfamid, bortezomib och dexametason för behandling av vuxna patienter med nydiagnostiserat systemisk lätt immunoglobulinkedja AL-amylloidos. **Varningar och försiktighet:** DARZALEX kan ge infusionsrelaterade reaktioner (IRR), i sällsynta fall anafylaxi. För att minska risken för IRR ska premedicinering ges, se produktresumé före varje administrering av DARZALEX. DARZALEX binder till CD38 som förekommer i låga nivåer på erytrocyter vilket kan leda till ett positivt indirekt antiglobulintest (indirekt Coombs test), se produktresumé. DARZALEX-medierat positivt antiglobulintest kan kvarstå i upp till 6 månader efter avslutad behandling. Fall av reaktivering av hepatit B-virus, vissa med dödlig utgång, har rapporterats hos patienter som behandlas med DARZALEX. Alla patienter ska screenas för HBV innan behandling med Darzalex inleds. DARZALEX rekommenderas inte under graviditet och till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel, liksom vid amning. Män som behandlas med DARZALEX och som har fertila partner ska använda effektiv preventivmetod. **Pris:** DARZALEX rekommenderas av NT-rådet i kombination med Rd, VtD, VMP, Vd samt i monoterapi. DARZALEX ingår inte i läkemedelsförmånen. För fullständig produktinformation samt information kring fertilitet/graviditet/amning, äldre, biverkningar, dosering och pris, se [www.fass.se](http://www.fass.se). **Datum för senaste godkända produktresumé:** 11/2023 (Intravenös beredning), 02/2024 (Subkutan beredning).

CP-464618 Juli 2024

# OHE

Oss Hematologer Emellan är en tidning som ges ut av Svensk förening för hematologi. Tidningen distribueras 4 gånger per år.

Ansvarig utgivare och redaktör: Jan Samuelsson  
[jan.samuelsson\(a\)regionostergotland.se](mailto:jan.samuelsson(a)regionostergotland.se)

Layout: Maria Samuelsson, Profilerä BMC AB  
Annonser: Maria Samuelsson, [maria\(a\)profilerä.se](mailto:maria(a)profilerä.se)  
Tryckeri: Grafisk Verkstad

### Styrelsen

Franz Rommel (ordförande)  
Universitetssjukhuset i Linköping  
E-post: [ordforande\(a\)sfhem.se](mailto:ordforande(a)sfhem.se)

Lovisa Wennström (ordförande elect)  
Sahlgrenska Universitetssjukhuset  
E-post: [lovisa.wennstrom\(a\)vgregion.se](mailto:lovisa.wennstrom(a)vgregion.se)

Emma Bergfelt Lennmyr (sekreterare)  
Akademiska Sjukhuset Uppsala  
E-post: [sekreterare\(a\)sfhem.se](mailto:sekreterare(a)sfhem.se)

Anna Ravn-Landtblom (sekreterare elect)  
Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge  
E-post: [anna.ravn.landtblom\(a\)ki.se](mailto:anna.ravn.landtblom(a)ki.se)

Thomas Silfverberg (skattmästare)  
Falun lasarett  
E-post: [skattmastare\(a\)sfhem.se](mailto:skattmastare(a)sfhem.se)

Andreas Asklund (skattmästare elect)  
Östersunds sjukhus  
E-post: [andreas.asklund\(a\)regionjh.se](mailto:andreas.asklund(a)regionjh.se)

Daniel Moreno Berggren (övrig ledamot, ST-läkar-representant)  
Akademiska Sjukhuset Uppsala  
E-post: [st\(a\)sfhem.se](mailto:st(a)sfhem.se)

Anneli Enblom Larsson (övrig ledamot)  
Sunderby sjukhus  
E-post: [anneli.enblom-larsson\(a\)norrbotten.se](mailto:anneli.enblom-larsson(a)norrbotten.se)

Faktureringsadress:  
Svensk Förening för Hematologi  
c/o skattmästare Thomas Silfverberg  
Ringvägen 50  
79174 Falun  
SFHs organisationsnummer är 8020124742

Föreningen tar emot e-fakturor och pdf fakturor  
E-post: [leverantorsfaktura\(a\)sfhem.se](mailto:leverantorsfaktura(a)sfhem.se)



# Innehåll

Ledare	5
Ordförandeord	7
Minnesord Christer Paul	8
Kallelse Årsmöte	9
På gång i föreningen	12
Hema hos	13
Svenska AML gruppens historia	16
Svenska KLL gruppen 25 år	19
Blodstamcellstransplantation – 50 år i Sverige	23
ST utskottets internat	27
Reserapporter EHA	29
Svenska presentationer på EHA	43
Konst på Universitetssjukhuset Malmö	53
Avhandlingar	63
Aktuella artiklar	67
Kalendarium	79

# HÖJ TROMBOCYTNIVÅN\*, UTAN KOSTRESTRIKTIONER<sup>1</sup>

**Doptelet®** är en oral TPO-RA avsedd för behandling av primär kronisk immunologisk trombocytopeni (ITP) hos vuxna som är refraktära mot till exempel kortikosteroider och immunglobuliner. Administreras regelbundet med mat för optimal absorption.<sup>1</sup>

**Doptelet® (avatrombopag)**, ATC-kod: B02BX08 Hemostatika, övriga hemostatika för systemiskt bruk. Rx, (F). Blisterförpackning 20 mg filmdragerade tabletter. **Indikationer:** Doptelet är avsett för behandling av svår trombocytopeni hos vuxna patienter med kronisk leversjukdom som ska genomgå ett invasivt ingrepp. Doptelet är avsett för behandling av primär kronisk immunologisk trombocytopeni (ITP) hos vuxna patienter som är refraktära mot andra behandlingar (t.ex. kortikosteroider, immunglobuliner). För denna indikation ingår Doptelet i förmånssystemet. **Varningar och försiktighet:** Trombotiska/tromboemboliska händelser. QTc-förlängning med samtidiga läkemedel. Återkomst av trombocytopeni och blödning efter utsättning av behandling hos patienter med kronisk immunologisk trombocytopeni. Ökat benmärgsretikulin. Progression av befintligt myelodysplastiskt syndrom (MDS). Grav leverfunktionsnedsättning. För fullständig information vid förskrivning se [www.fass.se](http://www.fass.se). Senaste översyn och uppdatering av SPC: 04.03.2024. Swedish Orphan Biovitrum AB, 112 76 Stockholm, telefon 08 697 20 00, [www.sobi.se](http://www.sobi.se).

ITP = primär kronisk immunologisk trombocytopeni, TPO-RA = trombopoietinreceptoragonist. \* målvärde bibehålla ett trombocytvärde på  $\geq 50 \times 10^9/l$ . Referens: 1. Doptelet produktresumé, [www.fass.se](http://www.fass.se).

PP-22947 April 2024 © 2024 Swedish Orphan Biovitrum AB (publ) – All rights reserved.  
Sobi™ and Doptelet™ are trademarks of Swedish Orphan Biovitrum AB (publ).

**Doptelet**  
(avatrombopag) tablets

**sobi**



## Ledare

Mycket glädjande bjöd EHA i Madrid på en mångfald av svenska vetenskapliga presentationer, varav flera muntliga. En sammanfattning av dessa samt en fyllig reserapport från föreningens stipendiater är en huvuddel av detta nummer. Fyra viktiga avhandlingar som försvarats under våren kan du också ta del av. Likaså är det glädjande att se att svenska diagnosgrupper medverkat i två avgörande internationella multicenterstudier som ändrat vår behandling av avancerad Hodgkin, BrECADD bättre och mer tolererbar än BEACOPP, respektive mantelcellslymfom där TRIANGLE studien visat att tillägg av ibrutinib under induktion och som underhåll bör vara en del av första-handsbehandlingen av yngre patienter med mantelcellslymfom. Och om inte dessa viktiga artiklar kan stimulera dig till läsning av aktuella artiklar kanske ett arbete som antyder att tatueringar, Sverige är ju nu det mest tatuerade landet i världen, kan öka risken för lymfom kittlar ditt intresse.

Serien om hematologins historia fortsätter med flera bidrag. Martin Höglund beskriver bildandet av och verksamheten i den svenska AML gruppen, en av de första nationella studiegrupperna som bildades av Martin och några andra eldsjälar. Under våren har också den svenska KLL gruppen firat sitt 20 års jubileum och Mattis Mattsson skriver om gruppens historia och fr.a det aktuella forskningsläget där behandlingen i rekordfart ändras till mer ändamålsenliga och mindre toxiska terapier. SFH passar på att gratulera alla nämnda framgångsrika grupper, utan att vi för en sekund glömmer alla övriga lika viktiga studiegrupper. Här kommer också en uppmaning från Martin (och SFH) – ” Jag kan därför varmt rekommendera alla (blivande) hematologer att engagera sig i någon av våra diagnosgrupper”. Slutligen går Hans Hägglund igenom utvecklingen av allogen stamcellstransplantation från de första upptäckterna på 1940-talet till dagens behandlingar. Detta som en aptitretare inför den bok som kommer att ges ut nästa år.

En viktig hematolog har tyvärr gått ur tiden. Professor Christer Paul var under hela sin karriär aktiv inom AML området och gjorde upptäckter som omsattes i klinisk studier av patienter. Vännen Gösta Gahrton tecknar en bild av Christers gärning.

ST-utskottet rapporterar från sitt senaste internat. Utskottet vill i sitt kommande arbete fokusera på ST-läkarnas arbetsmiljö och utbildningskvalitet. Ett delmål är att skapa en enkät till ST-läkare för att få en aktuell nulägesbild. Utskottet tar tacksamt emot input på lokala utmaningar och goda exempel från kliniker ute i landet. Du som gör din ST – missa inte informationen om Young EHA i reserapporterna från årets möte.

Inom inredningsarkitektur finns tydliga resultat som visar att människor tillfrisknar snabbare i väl inredda sjukhus. Avgörande är aspekter som färger, ljus och utsikter. När det gäller byggnadernas arkitektur pekar studier från Chalmers, där Centrum för Vårdens Arkitektur är forskningsledande inom "healing architecture", på att dagens typiska sjukhuskolosser inte är optimala. Framtidens vård borde istället ske i småskaligare byggnader, placerade i lugn och vacker natur. Eftersom ingen sommarsemester är komplett utan en konstresa till Skåne och Danmark passade jag på att besöka den nya sjukhusbyggnaden i Malmö, ett ovanligt lyckat exempel på hur man med bra färgsättning av väggar och möbler, och insläpp av mycket naturligt ljus, lyckats ge en lugn början på ett sjukhusbesök accentuerat av ett antal mycket lyckade konstnärliga installationer.

Med detta önskar jag dig en trevlig läsning och hoppas att SFH får träffa just dig i Gävle under Hematologidagarna i oktober.

Jan Samuelsson, redaktör  
jan.samuelsson@regionostergotland.se

## Vill DU bli lokalrepresentant för SFH?!

SFHEM vill stärka kommunikationen med sina medlemmar och initierade under 2022 en 3-årig provperiod med lokala representanter på varje sjukhus för att nå ut med information om fortbildning, stipendier, aktuella frågor mm samt för att få in synpunkter, idéer och uppslag om vad styrelsen kan arbeta med.

Lokalrepresentant är ett frivilligt uppdrag och man delges information via mailgrupp och ansvarar för att påminna/uppmuntra/informera på sin

arbetsplats om vad som är på gång i föreningen. En gång per år kommer vi att ha ett digitalt möte för diskussion/informationsutbyte och i anslutning till fortbildningsdagarna finns möjlighet till fysisk träff. Som tack för hjälpen får man en liten gåva vid avslutat uppdrag.

Vill DU vara representant på ditt sjukhus? Maila Emma Lennmyr [sekreterare@sfhem.se](mailto:sekreterare@sfhem.se). Du kan vara tidigare styrelsemedlem eller nybliven ST!

Sommaren tar slut, inte mycket regnade bort. Nu har väl de flesta återvänt till sin klinik. Där väntar många utmaningar. Hur har ni upplevt er återkomst?

Första dagen svävar du över golvet, andra dagen finns markkontakt och tredje dagen känner du dig semester mogen igen. De som jobbar kvar ser trötta ut, de som går på semester är glada. Som vanligt har ingen informerat sjukdomarna som AML, ALL etc att det är sommar och bemanningen gles. Men vilken iver, vilken professionalitet och engagemang fick man höra om och får nu själv uppleva! Det gäller bara att kavla upp de obefintliga ärmarna och sätta i gång.

De senaste åren gick förbi i ett nafs. Vilka framsteg för våra patienter fick vi gemensamt uppleva?

En del diagnoser klarar sig idag nästan utan klassiska cytostatika, tex myelom där enbart med högdos melfalan är kvar, eller KLL som satsar på immunmodulerande behandlingar.

Check-point blockerande antikroppar, T-cell rekryterande antikroppar (BiTE) och CAR-T cells behandlingar har fått fotfäste. BCL-2 hämmare "revolutionerade" bla. AML- och MDS-behandlingen hos äldre med betydligt mindre behov av slutna vård och överlevnadsvinst för patienter med acceptabel livskvalitet.

CAR-T används nu på 6 av 7 universitetssjukhus och användningsområdena ökar. Till exempel visar reumatologerna starkt intresse. Har krävs interdisciplinärt samarbete, där immuno-task-force grupper bör etableras.

Som överordnad utmaning finns det enorma prevalensökningar som endast ett fåtal medicinska specialiteter kan redovisa. Men de slutar inte bra för alla. Då är det viktigt att vi förblir realistiska. Med alla de goda behandlingsresultaten får vi inte glömma att vi ofta inte räddar inte liv, vi förlänga istället livet för många. Vi skjuter upp tiden, men inte händelsen som sådan. Och som värdegrund ska gälla att vi som klinik inte är skyldiga att lyckas med en behandling. Vi är skyldiga patienter den bästa behandlingen utifrån den senaste kunskapen och i enlighet med behandlingsriktlinjer.

Till slut gäller det att tacka SfHems styrelsemedlemmar för sitt tålamod med mig. Emma Lennmyr - ingen vet varifrån hon har tagit sin kraft och ork, Thomas Silfverberg och Andreas Asplund som tar hand om en gedigen och stabil ekonomi för SfHem, Anneli Enblom-Larsson för sina goda råd och engagemang inom utbildningen, Daniel Moreno-Berggren för sin enorma insats för ST-utbildningen, Lovisa Vennström och Anna Ravn-Landtblom som tar över stafettstaven som ordförande och sekretär. Och Maria och Janne Samuelsson som följeslagare under de inte helt enkla åren.

Snart kan jag ägna mig åt mina allvarliga yrkesuppgifter som verksamhetschef som igår, där jag har godkänt och utanordnat en inköpsanmodan för toalettpapper till en kostnad av 430 SEK för kliniken. Om jag nästa gång får frågan av mina gamla vänner i München, vilka privilegier jag har som klinikchef på ett universitetssjukhus i Sverige, så kan jag svara utan att tänka efter ;-)

Även om jag hade hoppats på att kunna uppnå mer, tackar jag för ert förtroende under de senaste åren.

So verbleibe ich in Treue fest zur Svensk förening för Hematologi  
Euer  
Franz



# Kallelse till årsmöte i SFH

torsdagen den 3/10 2024 kl 13.30  
Konserthuset, Gävle



Christer Paul

1941-04-22 - 2024-07-05

Christer Paul, Lidingö, har avlidit vid 83 års ålder. Han efterlämnar närmast hustrun Ulla samt barn och barnbarn

Under Internationella hematologikongressen i Singapore 1996 lärde Christer mig dricka singaporeslings och slänga jordnötsskalen på golvet i baren på det berömda hotellet Raffels. Christer var en globetrotter, oerhört allmänbildad och alltid väl förberedd, inte bara för sina vetenskapliga presentationer utan även för vad man kunde göra efter kongressarbetet.

Christer startade som ung underläkare på Huddinge sjukhus redan då det öppnade 1972 och började strax efter min ankomst dit 1974 på min sektion för hematologi. Christer blev en av mina viktigaste och mest innovativa medarbetare och disputerade med mig som medhandledare 1981 på en avhandling om antracyclinernas betydelse i behandlingen av leukemi. Resultaten blev viktiga för de kliniska behandlingsstudier som vi sedan gjorde i den tidigare bildade mellansvenska leukemigruppen.

Christer fortsatte sina viktiga vetenskapliga studier inom experimentell och klinisk leukemiforskning, och publicerade ett par hundra vetenskapliga arbeten i internationella tidskrifter. Han blev docent, överläkare, divisionschef för hematologi och slutligen professor i hematologi vid Karolinska institutet.

Christer hade ett stort intresse för undervisning och var en uppskattad lärare för medicinkursen och handledde inte mindre än 15 doktorander till disputation. Typiskt för Christer var att han i sitt cv nämner "ordförande för Sveriges läkares musiksällskap och Sveriges läkares segelsällskap". Hans intressen och kunskaper gick långt utanför hematologin.

När jag efter bådars våra pensioneringar var med om att välja in honom i det kulturella Sällskapet Idun hade han hamnat på ytterligare en för honom passande plats. På ålderns höst lovade vi varandra att skriva våra minnesrunor. Det var för mig, nio år äldre än Christer, självklart att han skulle skriva min. Ödet ville annorlunda. Ibland är livet orättvist.

Gösta Gahrton

§1 Val av ordförande och sekreterare för mötet

§2 Val av justeringspersoner (2st)

§3 Styrelsens verksamhetsberättelse

§4 Ekonomiskt bokslut

§5 Revisionsberättelse samt frågan om ansvarsfrihet.

§6 Val av styrelseledamöter, vg se valberedningens förslag

§7 Val av revisorer, vg se valberedningens förslag

§8 Val av valberedning, vg se styrelsens förslag

§9 Val av ledamöter till Svenska Läkaresällskapets fullmäktigeförsamling

§10 Styrelsens förslag på reviderade stadgar

§11 Årsavgiftens storlek

§12 Nästa årsmöte

§13 Övriga frågor

Varmt välkomna önskar styrelsen!

## SFHs valberedning bestående av Bertil Ugglå, Gunnar Juliusson och Kristina Myhr Eriksson lämnar följande förslag till nya styrelseledamöter:

Övrig ledamot: Kristina Kihlberg, Lund (mandatperiod 3 år)

Övrig ledamot: Matilda Arvidsson-Kvissberg, Stockholm (mandatperiod 3 år, tänkt ST-representant elect)

Skattmästare: Andreas Asklund, Östersund (mandatperiod 3 år)

Revisorer, omval:

Per Axelsson, Helsingborg

Anna Lübking, Lund.

Styrelsens förslag till ny valberedning är:

Per-Ola Andersson, Göteborg, sammankallande

Anna Bergendahl-Sandstedt, Linköping

Lars Nilsson, Lund

# Stadgeändringsförslag SFH, 2024-10-02

Ändringar är markerade med rött.

§ 3. Som medlem kan antas läkare som är verksamt inom hematologins område. Anmälan om medlemskap skall göras hos styrelsen. Om anmälan av styrelsen enhälligt anbefalles är den anmälda till medlem antagen. Förekommer inom styrelsen skilda meningar hänskjutes frågan till föreningens avgörande, varvid beslut fattas med enkel majoritet. Styrelseledamot **skall** och föreningsmedlem bör vara medlem av Sveriges Läkareförbund. Medlem i föreningen är enligt § 3 Svenska Läkaresällskapetets stadgar även föreningsanknuten medlem i Svenska Läkaresällskapet. Som associerad medlem kan antas person med anknytning till hematologi som inte är läkare. Associerad medlem erlägger årsavgift, och äger tillträde till samtliga av föreningen anordnade aktiviteter utom årsmötet. Associerad medlem har ej rösträtt i föreningen och är ej valbar som ledamot i styrelse eller utskott. **Tidigare: Skall**

§ 5. **Hedersmedlem är befriad från årsavgift liksom medlem som uppnått den av regeringen fastställda riktåldern för pension. Tidigare: Hedersmedlem och medlem som uppnått 65 års ålder är befriad från årsavgift.**

§ 6. Föreningens angelägenheter handhas av en styrelse bestående av ordförande, sekreterare, skattmästare, ST-representant samt ordinarie ledamöter **som kan anpassas så att antalet styrelsemedlemmar är minst sju men maximalt tio personer.** Styrelsen kan utse en facklig representant. **ST-representant** skall vid inval vara läkare under hematologisk specialiseringsutbildning. Styrelsen är icke beslutsmässig såfram icke minst fyra ledamöter är närvarande. Föreningens firma tecknas av ordföranden och skattmästaren var för sig. Uppgifter om medlemsföreningens funktionärer ska efter förrättade val omedelbart sändas till Svenska Läkaresällskapet och beslut i ärenden som berör för Svenska Läkaresällskapet gemensamma angelägenheter ska snarast sändas till Svenska Läkaresällskapetets nämnd genom utdrag ur protokoll.

Tidigare: § 6. Föreningens angelägenheter handhas av en styrelse bestående av ordförande, sekreterare, skattmästare samt fyra ordinarie ledamöter. Styrelsen kan utse en facklig representant. Minst en ledamot skall vid inval vara läkare under hematologisk specialiseringsutbildning. Styrelsen är icke beslutsmässig såfram icke minst fyra ledamöter är närvarande. Föreningens

firma tecknas av ordföranden och skattmästaren var för sig. Uppgifter om medlemsföreningens funktionärer ska efter förrättade val omedelbart sändas till Svenska Läkaresällskapet och beslut i ärenden som berör för Svenska Läkaresällskapet gemensamma angelägenheter ska snarast sändas till Svenska Läkaresällskapetets nämnd genom utdrag ur protokoll.

§ 7. Mandatperioden för ordförande, sekreterare, **skattmästare samt ST-representant** är två år. För övriga ledamöter är mandatperioden **maximalt** tre år. Ordförande, sekreterare, skattmästare **och ST-representant** väljs som övriga ledamöter (**elect**) året före mandatperiodens början. Ordförande **och skattmästare** sitter kvar i styrelsen som adjungerade ledamöter året efter mandatperiodens utgång. **Antalet ledamöter i styrelsen ska vara minst sju och maximalt tio.**

Tidigare: § 7. Mandatperioden för ordförande och sekreterare är två år. För skattmästare och för övriga ledamöter är mandatperioden tre år. Ordförande, sekreterare och skattmästare väljs som övriga ledamöter (blivande ordförande, sekreterare respektive skattmästare) året före mandatperiodens början. Ordförande sitter kvar i styrelsen som adjungerad ledamot året efter mandatperioden som ordförande. För att antalet ledamöter i styrelsen ska vara konstant sker nyval enligt speciell succession.

§ 12. Föreningen avhåller minst ett sammanträde årligen. Årsmötet förlägges till **Hematologidagarna** eller annan lämplig tidpunkt och plats beslutad vid föregående årsmöte. Det åligger valberedning att inhämta nomineringar till styrelse från medlemmarna och i god tid före kallelse till årsmöte informera styrelsen om valberedningens förslag. Valberedningens förslag skall presenteras för medlemmarna senast i samband med kallelse till årsmöte. **Tidigare: Fortbildningsdagarna.**

§ 14. Förslag till ändringar av dessa stadgar må icke avgöras vid det sammanträde eller årsmöte, vid vilket det väckts. För att föreslagen ändring ska anses antagen fordras beslut vid två på varandra **följande** årsmöten med minst 2/3 av de avgivna rösterna. Beslut om ändring av stadgar ska underställas Svenska Läkaresällskapet för godkännande. **Tidigare: Följanden**

# Kyprolis®

(karfilzomib)



**Indikationer: KYPROLIS® i kombination med daratumumab och dexametason, med lenalidomid och dexametason eller med enbart dexametason är indicerat för behandling av multipelt myelom hos vuxna patienter som tidigare har fått minst en behandling.**

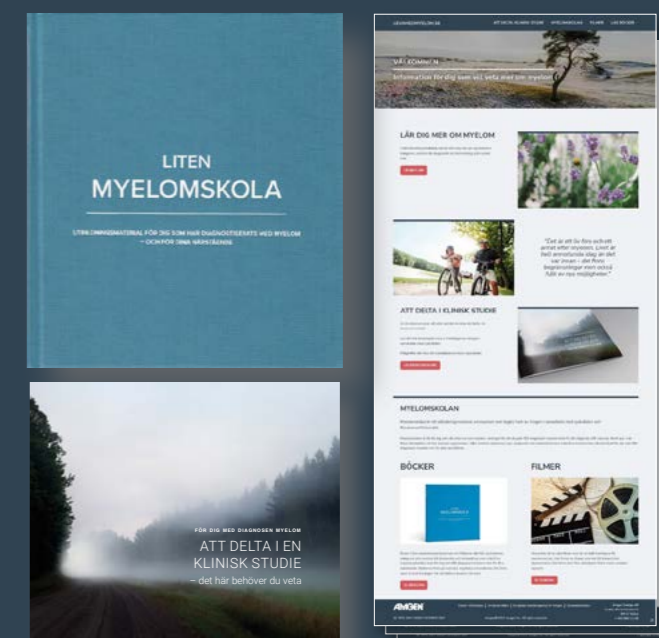
**KYPROLIS®** (karfilzomib) Rx, Ej förmån, ATC-kod: L01XG02.10 mg, 30 mg, 60 mg pulver till infusionsvätska, lösning. Indikation: KYPROLIS i kombination med daratumumab och dexametason, med lenalidomid och dexametason eller med enbart dexametason är indicerat för behandling av multipelt myelom hos vuxna patienter som tidigare har fått minst en behandling. Kontraindikationer: Eftersom KYPROLIS administreras i kombination med andra läkemedel ska produktresuméerna för dessa läkemedel läsas för information om ytterligare kontraindikationer. Datum för översyn av produktresumén: December 2023. För mer information, läs fullständig produktresumé på [www.fass.se](http://www.fass.se).

## levamedmyelom.se

LEVAMEDMYELOM är en informationssida om myelom. Här kan du ta del av "Liten myelomskola" och annat material som kan vara ett stöd i livet med myelom.



skanna för att komma till websidan där du kan läsa mer och beställa material!



AMGEN

# På gång i SFH

Senaste nytt hittar du på sfhem.se eller @sfhematologi på Instagram

## Hematologidagarna i Gävle 2-4/10

Lokalt ansvarig Helena Gustafsson och fortbildningsutskottet samt SFH önskar er alla varmt välkomna. Glöm inte att ansluta redan till onsdag lunch för "Oss Läkare Emellan".

På torsdagen hålls SFHs årsmöte och bland annat ska en ny valberedning utses eftersom den sittande efter många år önskar avsluta sitt uppdrag efter väl förrättat värv.

Styrelsen lägger fram ett förslag på reviderade stadgar (som går att läsa om på annan plats i detta nummer eller på sfhem.se) gällande bland annat ett mer flexibelt antal styrelsemedlemmar i hopp om att underlätta rekrytering och även projektarbete inom föreningen.

## Fortbildning av specialister

Vid årsmötet 2023 lyftes frågan om fortbildning av specialister. Styrelsen jobbar aktivt med frågan och hoppas, utöver den digitala föreläsningsserien och Hematologidagarna, kunna erbjuda en lunch eller eftermiddag efter SK-kurserna på våren med sammanfattat innehåll riktat till specialister.

## Digitala föreläsningsserien

Föreläsningsserien som riktar sig till både ST-läkare och specialister lockar fortsatt många deltagare. Anneli Enblom-Larsson fortsätter att driva och förvalta

detta – datum och ämnen hittar du på sfhem.se. Om du har tips om föreläsare eller önskemål på ämne – maila sekreterare@sfhem.se

## ST-utbildning

Med återkoppling från alla kursdeltagare jobbar föreningen med att förnya och förbättra kursutbudet för ST-läkare. ST-utskottet som spelar huvudrollen hade i maj ett internat som du kan läsa om i detta nummer. Under 2025 planeras en ny diagnostikkurs och AML och MDS blir en längre och sammanslagen kurs vilket i dagar av olika klassifikationssystem känns extra aktuellt.

## Stipendier

Det finns fortfarande stipendier med löpande ansökningstid kvar att dela ut - så om du önskar åka på ett möte, askultation eller kongress – läs mer på hemsidan.

## Hematologisk blodstamcellstransplantation – 50år!

Med Hans Hägglund och Gösta Garthon i spetsen har det tagits initiativ till en bok för att uppmärksamma att vi 2025 kunnat erbjuda patienter blodstamcellstransplantationer sedan 50 år tillbaka. SFH är med och stöttar utgivningen och boksläpp planeras till Hematologidagarna i Örebro nästa år – en av många anledningar att åka dit. Läs med om boken på annan plats i detta nummer.

Emma Lennmyr

# Hema hos 5 frågor till...



Martin Blomberg  
ST-läkare  
Uddevalla sjukhus



Johanna Westerberg  
Specialistläkare  
Sunderby sjukhus

## Vilken var den senaste patienten du träffade?

En äldre man med oförklarad anemi. Hans prover hade hämtat sig till Hb 119 och han mätte bra så jag avslutade uppföljningen.

## Vad var det som fick dig att välja hematologi?

En kombination av flera saker. Min morfar som jag stod nära gick bort i Waldenström för drygt 20 år sedan, så där fick jag en första kontakt med Hematologin. Under läkarprogrammet kommer jag ihåg att jag tänkte "Hur ska jag någonsin kunna lära mig allt det här?" efter vår Leukemi-föreläsning på T4. Men med tiden så fastnade jag allt mer och efter en längre praktik på T8 i Linköping och AT-placering i Uddevalla har jag svårt att se mig själv jobba med något annat.

## Vad tror du har hänt inom hematologin om 10 år?

Jag gissar att vi kommer använda ännu mer målinriktad behandling och mer BiTE och CAR-T tidigare i behandlingslinjerna än vi gör idag.

## Vad är det coolaste med att vara hematolog?

En härlig kombination av fantastiskt trevliga kollegor

## Vilken var den senaste patienten du träffade?

Det var på avdelningen. En medelålderspatient med uttalad HLH, (uppfyllde 6/8 kriterier) misstänkt sekundärt till ett lymfom. Omätbart högt Ferritin, temp 40 grader, pancytopen, lymfadenopati x flera i buken samt hepatosplenomegali. Äntligen har HLHn vänt!

## Vad var det som fick dig att välja hematologi?

Spännande specialitet med avancerade sjukdomar där patienterna trots deras allvarliga tillstånd är optimister. Man får jobba med frågor om liv och död dagligen, det viktiga i livet blir tydligt.

## Vem har haft störst inflytande på dig som läkare?

Det är många. Nästa varje hematolog som jag träffar tar jag med mig något ifrån men om jag ska nämna någon måste det vara min före detta kollega och chef Franz Rommel i Linköping. Att vara en skicklig läkare, tydlig och empatisk chef som vågar ta beslut och samtidigt ser varje individ på kliniken är egenskaper som jag hoppas kunna ta med mig vidare i yrket.

## Vad är det coolaste med att vara hematolog?

Att kunna något som ingen annan kan, haha. Det är någon gång i veckan man får känna sig lite smart

**Vill du ha ett ex av OHE till din klinik?  
Maila mig på maria@profilera.se så ordnar jag det.**



## ▼ BRUKINSA® (zanubrutinib) BTK-HÄMMARE FÖR BEHANDLING AV KLL\*<sup>1</sup>

- Statistiskt signifikant förbättrad PFS jämfört med ibrutinib i R/R KLL<sup>+1</sup>
- Låg frekvens av utsättning till följd av kardiologiska biverkningar<sup>++1</sup>

\*Brukinsa® ingår i högkostnadsskyddet med begränsad subvention. Det subventioneras som monoterapi för vuxna patienter med KLL som tidigare genomgått en behandling (R/R) eller för obehandlade patienter (TN) med 17p-deletion och TP53-mutation eller omuterad IGHV.<sup>2-3</sup>

<sup>+</sup> Vid median uppföljningen 29,6 månader, visade Brukinsa® statistiskt signifikant förbättrad PFS i ITT populationen jämfört med ibrutinib (87 vs. 118); HR: 0.65, P = 0.002<sup>1</sup>

<sup>++</sup> Utsättning till följd av kardiologiska biverkningar i Alpine studien, Brukinsa®: 1 av 324 (0.3%) vs. ibrutinib 14 av 324 (4.3%)<sup>1</sup>

BTK = Bruton's Tyrosine Kinase; PFS = Progression Free Survival; ITT = Intention to Treat; KLL = Kronisk Lymfatisk Leukemi; ORR = Overall Response Rate; R/R = Relapsed/Refractory;

#### Referenser:

1. Brown JR, Eichhorst B, Hillmen P et al. Zanubrutinib or Ibrutinib in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med.* 2023;26:388(4):319-332.
2. [www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/begransad-subvention/arkiv/2023-11-17-brukinsa-ingar-i-hogkostnadsskyddet-for-ytterligare-en-patientgrupp.html?query=brukinsa](http://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/begransad-subvention/arkiv/2023-11-17-brukinsa-ingar-i-hogkostnadsskyddet-for-ytterligare-en-patientgrupp.html?query=brukinsa) (10.04.2024)
3. [www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/begransad-subvention/arkiv/2023-05-22-brukinsa-ingar-i-hogkostnadsskyddet-med-begransning.html](http://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/begransad-subvention/arkiv/2023-05-22-brukinsa-ingar-i-hogkostnadsskyddet-med-begransning.html) (10.04.2024)

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

**BRUKINSA (zanubrutinib) 80 mg, hårda kapslar.** Rx. (F) Subventioneras endast för vuxna patienter för 1) behandling i monoterapi av tidigare obehandlad kronisk lymfatisk leukemi (KLL) med 17p-deletion/TP53-mutation, 2) behandling i monoterapi av tidigare obehandlad KLL med omuterad IGHV, samt 3) behandling i monoterapi av patienter med KLL som fått minst en tidigare behandling. ATC-kod: L01EL03. Antineoplastiska medel, Brutons tyrosinkinashämmare. Indikation: BRUKINSA som monoterapi är avsett för 1) behandling av vuxna patienter med Waldenströms makroglobulinemi (WM) som fått minst en tidigare behandling, eller för första linjens behandling av patienter som är olämpliga för kemo-immunterapi, 2) behandling av vuxna patienter med marginalzonslymfom (MZL) som fått minst en tidigare anti-CD20-baserad behandling, 3) behandling av vuxna patienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL), 4) Brukinsa i kombination med obinutuzumab är avsett för behandling av vuxna patienter med refraktärt eller recidiverande follikulärt lymfom (FL) som har fått minst två tidigare systemiska behandlingar. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne. **Varningar och försiktighet:** Behandling med detta läkemedel ska initieras och övervakas av en läkare med erfarenhet av användning av cancerläkemedel. Asymtomatiskt lymfocytos ska inte betraktas som en biverkning, och dessa patienter ska fortsätta ta BRUKINSA. Allvarliga och fatala blödningshändelser har förekommit. BRUKINSA kan öka blödningens risk hos patienter som får trombocyttaggregations- eller koagulationshämmande behandling och patienterna ska övervakas med avseende på tecken på blödning. Dosändring kan vara nödvändig för biverkningar av grad 3 eller högre enligt rekommendation. Warfarin eller andra vitamin K-antagonister ska inte ges tillsammans med BRUKINSA. Patienter bör övervakas med avseende på tecken och symptom på blödning och för kontroll av blodvärden. Överväg nyttan och risken med utsättning av zanubrutinib i 3 till 7 dagar före och efter kirurgi beroende på typen av ingrepp och risken för blödning. Fatala och icke-fatala infektioner (däribland bakteriella, virala och fungala infektioner, eller sepsis) samt opportunistiska infektioner har förekommit. Konsultation med en läkare specialiserad på leversjukdom rekommenderas innan behandlingen påbörjas för patienter som testar positivt för HBV eller har positiv hepatit B-serologi. Patienter ska övervakas och hanteras enligt de medicinska standarderna för att förhindra hepatit B-reakivering. Överväg profylax i enlighet med vårdstandarderna hos patienter som löper ökad risk för infektioner. Patienter ska övervakas för tecken och symptom på infektion och behandlas på lämpligt sätt. Cytopenier av grad 3 eller 4, däribland neutropeni, trombocytopeni och anemi som grundar sig på laboratorieanalyser rapporteras, och under behandlingen med BRUKINSA ska fullständigt blodcellsantal övervakas månatligen. Sekundära primära maligniteter, däribland icke-hudkarcinom har förekommit hos patienter med hematologiska maligniteter, och patienterna ska rekommenderas att använda solskydd. Förmaksflimmer och förmaksfladder har förekommit hos patienter med hematologiska maligniteter, särskilt hos patienter med hjärtriskfaktorer, hypertoni, akuta infektioner och äldre (≥65 år). Övervaka för tecken och symptom på förmaksflimmer och förmaksfladder och behandla på lämpligt sätt. Tumörlyssyndrom har i sällsynta fall rapporterats i samband med zanubrutinib i samband med zanubrutinib som monoterapi, särskilt hos patienter som behandlades för KLL. Bedöm relevanta risker (t.ex. hög tumörbörda eller urinsyrinivåer i blodet) och vidta lämpliga försiktighetsåtgärder. Övervaka patienter noggrant och behandla efter behov. Fertila kvinnor måste använda en mycket effektiv preventivmetod när de använder Brukinsa. **Interaktioner:** Samtidig användning av BRUKINSA och läkemedel som kraftigt eller måttligt hämmar CYP3A kan öka exponeringen för zanubrutinib. Samtidig användning av zanubrutinib och starka eller måttliga CYP3A-inducerare kan minska plasmakoncentrationerna av zanubrutinib. Zanubrutinib är en mild inducerare av CYP3A och CYP2C19. Samtidig användning av orala P-gp-substrat med ett smalt terapeutiskt index bör tas med försiktighet eftersom zanubrutinib kan öka deras koncentrationer. **Graviditet och amning:** Graviditetstest före påbörjande av behandling rekommenderas för kvinnor i fertil ålder. Ej rekommenderat under graviditet. Amning ska avbrytas under behandling med Brukinsa. **För ytterligare information och pris se [www.fass.se](http://www.fass.se). Senaste datum för översyn av produktresumén:** 15/11/2023. **Innehavare av godkännande för försäljning:** BeiGene Ireland Limited, 10 Earlsfort Terrace, Dublin 2 D02 T380, Irland.

i alla yrkeskategorier, intressant biologi och patienter från alla samhällsskikt.

### Vilken är den mest udda fråga som du har fått som hematolog?

Oj, svårt. Jag har svårt att minnas även om det säkert finns många.

### Vilken är den viktigaste egenskapen att ha som hematolog?

Nyfikenhet skulle jag säga. Både gällande behandlingar men också gällande patienterna. Det händer ju så mycket med behandlingarna och verkningmekanismerna, och inte minst biverkningar att om jag inte är nyfiken på hur och varför blir det ännu svårare att uppdatera sig.

### Du får 6 månader ledig, vad gör du?

Jag skulle ta med min fru och resa till Asien. Hon kommer från Indonesien och vi har redan rest runt en del där, men det finns många andra resmål österut jag gärna vill uppleva med henne.

### Har du något råd till en kollega som är helt ny i yrket?

Ta det lugnt och bli inte stressad av att det är svårt. Försök att lära dig något varje dag så kommer helheten till slut, man kan aldrig veta allt men man kan alltid fråga om hjälp och råd.

### Vem skulle du helst vilja ta en (sfhem)-kopp kaffe tillsammans med?

Min morfar Olle. Han lever som sagt tyvärr inte längre men nu när jag är äldre och förhoppningsvis klokare än då hade varit det spännande att höra honom berätta om sina erfarenheter.

när man svarar på frågor i konsultsökaren. (Inget ont menat om andra läkare).

### Vilken är den mest udda fråga som du har fått som hematolog?

Kanske inte helt hematologi, men åtminstone blod: En ung kvinna som var bekymrad över att hon inte hade sett ägget komma ut när hon fick sin mens, hon brukade vanligtvis se en klump komma ut.

### Du får 6 månader ledigt, vad gör du?

Jag hade velat prova att bo i våran stuga på ön Småskär längst ute i Luleå skärgård från mars-augusti. Att få uppleva övergångarna från vintern till vår/vintern med islossningen, midnattssol med dagar som aldrig tar slut, sensommar med bär- och svamplockning och avsluta med myset i höst-mörkret. Jag spenderar stora delar av sommaren där och bilden är tagen där i sommar strax innan kl. 23.00. Livskvalitet!

### Har du något råd till en kollega som är helt ny i yrket?

Hitta en klinik där du trivs, oavsett om det är inom hematologi eller ej. Allt inom läkaryrket blir intressant med tiden men viktigast av allt, anpassa ditt jobb efter privatlivet och inte tvärtom.

### Vem skulle du helst vilja ta en (sfhem)-kopp kaffe tillsammans med?

Mina tidigare ST-kollegor och numera specialistkollegor på US Linköping som jag saknar efter min flytt hem till Luleå igen. Arbetsdagarna fick en extra krydda med dem vid sin sida (Ses i Gävle i hösten!)

**Glöm inte att använda fortbildningsverktyget inför ditt medarbetarsamtal.**



# Svenska AML-gruppen – en historisk tillbakablick



Under den sista fjärdedelen av 1900-talet skedde en snabb kunskapsutveckling inom den maligna hematologin vilket ledde till förbättrad diagnostik, nya behandlingar (allogen och autolog SCT, nya cytostatikaregimer etc) och bättre supportive care (infektionsbehandling, trombocytransfusioner, CVK m.m.). Vår specialitet utvecklades till en början vid universitetsklinikerna, men i takt med ökande behandlingsmöjligheter, större patientvolym och en växande skara hematologer, skapades hematologiska enheter vid länssjukhusen liksom även på flera länsdelssjukhus. Allt detta, i förening med ökande subspecialisering, ledde till behovet av ett mer formaliserat nationellt samarbete vad gäller våra olika sjukdomsgrupper vid sidan av de mer informella kontakter som alltid funnits mellan universitetens olika forskargrupper. Diagnosgrupper, drivna av eldsjälarna och med representanter från samtliga sjukvårdsregioner, bildades efterhand inom KML, ALL, KLL, KML, lymfom, MDS, MPN och myelom. I några fall skedde detta helt (MDS) eller delvis inom ramen för nordiskt samarbete. Vid sidan av erfarenhetsutbyte var diagnosgruppernas två huvuduppgifter att bedriva kliniska studier och att utarbeta nationella riktlinjer för diagnostik och behandling ("vårdprogram"). Grupperna fick så småningom även en avgörande roll i skapandet och utvecklingen av våra nationella, diagnosspecifika kvalitetsregister (akut-leukemiregistret, lymfomregistret etc) – långt före bildandet av RCC!

Vad gäller AML bildade hematologer från Stockholm, Uppsala och Örebro (periodvis medverkan från Linköping), så tidigt som 1971 "Leukemia Group of Middle Sweden" (LGMS) med huvudinriktning att bedriva kliniska AML-studier, i första hand i egen regi. Gruppen, som under olika skeden burits upp av ett antal mycket erfarna och drivande hematologiska forskare (Magnus Björkholm, Gösta Gahrton, Andreas Killander, Christer Paul m.fl.), genomförde under sin cirka 40-åriga historia en rad framgångsrika behandlingsstudier och andra forskningsprojekt. Inom LGMS fanns dock länge en skepsis till tanken på ett nationellt vårdprogram, åtminstone delvis betingat av en oro för att tillgången till en "AML-kokbok" skulle ta fokus från och hämma rekryteringen till kliniska studier. Inom gruppen fanns länge även en något avvaktande inställning till värdet av en nationell diagnosgrupp inom AML.

Mot denna bakgrund bildades därför 1997 den 4-regionala AML-gruppgruppen under ledning av framlidne Anders Wahlin (Umeå) och med representanter för hematologin i Umeå, Uppsala, Göteborg och Lund. Gruppens viktigaste mål var att utarbeta ett gemensamt och så långt möjligt nationellt vårdprogram för AML, vilket också skedde. Inom den 4-regionala konstellationen fanns även ett stort intresse för att implementera modern (cyto)genetisk diagnostik för riskstratifiering, samt för stamcellstransplantation som en integrerad del i behandlingen av även något äldre patienter med AML.

Även om de två AML-grupperna hade olika något inriktning blev situationen med två verksamhetsmässigt och geografiskt (Uppsala deltog i båda!) delvis överlappande svenska grupper inom AML i längden problematisk. Efter mer än fem års diskussioner, gemensamma möten och viss diplomati, bildades så

den 4 oktober 2006, i samband med Fortbildningsdagarna i Malmö, den Svenska AML-gruppen med bred uppslutning av AML-intresserade från samtliga sjukvårdsregioner. I samband med detta avvecklades den 4-regionala gruppen medan LGMS kom att leva vidare fram till 2014. Undertecknad, som jämte flera andra kollegor, främst framlidne Ulf Tidefelt (Örebro), varit drivande i processen, kom att bli Svenska AML-gruppens förste ordförande (2006-2020).

Svenska AML-gruppens första år ägnades åt att utveckla (från 2014 i samarbete med RCC) ett heltäckande svenskt vårdprogram för AML med förankring i hela landet och ambition om regelbundna uppdateringar. Gruppens strävade även efter att utveckla samarbetet med våra diagnostiker inom hematopatologi och klinisk genetik, inklusive att offensivt introducera såväl flödescytometrisk MRD-analys som genetisk diagnostik i vårdprogrammet. En annan huvuduppgift var att, med Gunnar Juliusson (Lund) som dynamisk primus motor och registerhållare, beforska Svenska AML-registret (separat register från 2007). Sistnämnda strävan kom att bli mycket framgångsrik med en lång rad publikationer och var säkerligen avgörande för Svenska AML-gruppens anseende internationellt. År 2010 bildade gruppen även, på initiativ av Sören Lehmann och i samarbete med ALL-gruppen, den svenska akut-leukemibanken där leukemiceller från upp till 1000 patienter från hela landet med nyupptäckt akut leukemi kommit att biobankas. Efter många års provsamlade kan vi nu börjar kunna skörda de vetenskapliga frukterna av detta mödosamma arbete. En viktig del av Svenska AML-gruppens aktiviteter var (och är!) även det årliga öppna AML-gruppmötet med växlande tema, medverkan av internationella gäster och viktiga diskussioner om nyheter inom diagnostik och behandling, ibland med utgångspunkt från särskilt knepiga patientfall. Fr. o. m. 2014 har vi tack vare planeringsanslag från Cancerfonden kunnat arrangera dessa möten utan medverkan av läkemedelsindustrin.

Att bidra till utvecklingen genom att så långt möjligt aktivt medverka i kliniska studier är en självklarhet och att bedriva prövarinitierade kliniska studier särskilt angeläget. Sistnämnda har dock

blivit allt svårare pga ökande, ofta rimliga men ibland orimliga, krav på formalia, organisation och ekonomi. Som diagnosgrupp har AML-gruppens därför valt att inte driva kliniska studier i egen regi utan i stället dels stödja mindre lokala Svenska/Nordiska akademiska Fas 1-2-studier, dels medverka i större kliniska Fas 2-3-studier som bedrivs av mer resursstarka internationella studiegrupper. År 2012 accepterade vi därför tacksamt en inbjudan från prof. Bob Löwenberg om samarbete med den Hollandbaserade, välorganiserade HOVON-gruppen i vilken centra från ett totalt europeiska länder (inkl. Finland och Norge) deltar. Flera svenska kliniker har sedan kommit att delta i HOVONs återkommande Fas-3-studier vid nyupptäckt AML. Samarbetet med HOVON har även inneburit ett mycket värdefullt kunskapsutbyte och tillfälle till "kalibrering" med en studiegrupp som innehåller några av Europas ledande hematologer inom AML-området.

AML-gruppens har under de allra senaste åren, då under skicklig ledning av Vladimir Lazarevic, Lund (ordf. 2021-), utvecklats i framför allt tre avseenden: Ökande medverkan av yngre AML-intresserade hematologer, större tonvikt på samarbete med pre-kliniska AML-forskare samt deltagande i den 2020 (äntligen!) bildade Nordiska AML-gruppen. Drivande kollegor i förening med god personkemi har gjort att den Nordiska gruppen på bara några år utvecklats snabbt och driver nu en egen läkemedelsindustrioberoende Fas 2-studie (LD-venetoklaxstudien), flera translationella projekt, återkommande webinar organiserade av yngre kollegor samt vetenskapligt välkryddade gemensamma möten, f.n. vartannat år.

Sammanfattningsvis har det varit ett privilegium och en stor glädje att tillsammans med många andra goda krafter få möjligheten att bidra till utvecklingen av AML-gruppen och därigenom AML-vården i Sverige. Inte att förglömma har det även gett mig själv värdefulla kunskaper och inspiration i det kliniska vardagsarbetet. Jag kan därför varmt rekommendera alla (blivande) hematologer att engagera sig i någon av våra diagnosgrupper!

Martin Höglund  
Akademiska sjukhuset Uppsala

 SVENSKA  
GRUPPEN AML

# REKOMMENDERAS NU AV NT-RÅDET<sup>1</sup>

## NT-rådets rekommendation till regionerna är:

Att ELREXFIO kan användas för behandling av vuxna patienter med recidiverande och refraktärt multipelt myelom som har fått minst tre tidigare terapier, inkluderande ett immunmodulerande medel, en proteasomhämmare och en anti-CD38-antikropp, och som har uppvisat sjukdomsprogression vid den senaste behandlingen.

## Förutsatt att:

- dosering/utglesning av ELREXFIO sker i enlighet med rekommendation från vårdprogramgruppen för multipelt myelom
- regionerna ansvarar för att de patienter som behandlas med ELREXFIO registreras så att insättning, behandlingsfrekvens och dos kan följas upp

## UPPTÄCK DJUPA OCH LÅNGVARIGA BEHANDLINGSSVAR<sup>2</sup>

Djupa svar definierat som  $\geq$  CR, långvarigt behandlingssvar definierat som svarsduration (DoR)<sup>3</sup>

### Primärt effektmått objektiv svarsfrekvens (ORR)<sup>2</sup>

I studien MagnetisMM-3 var den objektiva svarsfrekvensen (ORR) 61%, n=75/123 (95% KI 51,8;69,6). Medianuppföljningen 15,2 månader (intervall: 2,4-24,2).<sup>2</sup>

35,8%, n=44/123 (95% KI 27,3;44,9) uppnådde komplett remission (CR) + stringent komplett remission (sCR)<sup>2</sup>

ORR uppnåddes i 75 av 123 patienter, utav dessa var svarsdurationen (DoR) 70,8%: (95% KI 58,2; 80,2) vid 15 månaders uppföljning.<sup>2</sup>

**ELREXFIO® (elranatamab)**, L01FX, 40 mg/ml injektionsvätska, lösning (subkutan injektion).

En injektionsflaska 44 mg innehåller 1,1 ml elranatamab, en injektionsflaska 76 mg elranatamab innehåller 1,9 ml elranatamab, Rx, EF. **Indikation:** ELREXFIO är indicerat som monoterapi för behandling av vuxna patienter med recidiverande och refraktärt multipelt myelom som har fått minst tre tidigare behandlingar, inklusive ett immunmodulerande medel, en proteasomhämmare och en anti-CD38-antikropp, och som har uppvisat sjukdomsprogression vid den senaste behandlingen. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot elranatamab eller något hjälpämne. **Varningar och försiktighet:** Cytokinfrisättningssyndrom (CRS), inklusive livshotande eller dödliga reaktioner, kan förekomma hos patienter som får ELREXFIO. Kliniska tecken och symtom på CRS kan inkludera, men är inte begränsat till hypoxi, frossa, hypotension, takykardi, huvudvärk och förhöjda leverenzym. För att minska risken för CRS ska behandlingen inledas enligt ett upptrappningsschema och patienterna övervakas efter administrering och förbehandlingsläkemedel ska administreras före de tre första doserna. Allvarliga eller livshotande neurologiska toxiciteter, inklusive ICANS, kan förekomma efter behandling med ELREXFIO. Svåra, livshotande eller dödliga infektioner har rapporterats hos patienter som får ELREXFIO. Neutropeni och febril neutropeni har rapporterats hos patienter som får ELREXFIO. Hypogammaglobulinemi har rapporterats hos patienter som får ELREXFIO. Vaccination med levande virusvacciner rekommenderas inte inom 4 veckor före den första dosen av ELREXFIO och under behandlingen med ELREXFIO. ELREXFIO rekommenderas inte för användning under graviditet eller amning. ELREXFIO har påtaglig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

☑ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se).

**Datum för översyn av produktresumén:** 12/2023. För ytterligare information, se [www.fass.se](http://www.fass.se) Pfizer AB, [www.pfizer.se](http://www.pfizer.se)

**Referenser:** 1. NT-rådets yttrande till regionerna avseende, ELREXFIO (elranatamab), publicerat 2024-06-14, <https://samverkanlakemedel.se/download/18.165c6f351900ff10197e04/1718341468454/Elrexfio%20RRMM%202024-06-14.pdf> 2. Produktresumé ELREXFIO, Pfizer AB, [www.fass.se](http://www.fass.se) 3. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2016;17:e328-e346. doi:10.1016/S1470-2045(16)30206-6



## Svenska KLL-gruppens 20-årsjubileum

Den 15 maj i år firades den Svenska KLL-gruppens 20-årsjubileum med ett välbesökt arrangemang på Nobel forum, Karolinska institutet, innehållande föreläsningar och paneldebatter med deltagande av svenska och internationella experter inom området. Dessutom utnämndes vid mötet gruppens första hedersmedlem.

Bakgrunden är att det formerande mötet för den svenska KLL-gruppen hölls den 5 maj 2004. Initiativet togs av Eva Kimby och Richard Rosenquist som såg behovet av en nationell grupp för att driva utvecklingen inom KLL.

Ur protokollet från det första mötet kan utläsas att man direkt ville förankra arbetet i hela landet, med regionala representanter från alla sjukvårdsregioner representerade i styrgruppen. Vidare såg man behovet av en forskningsförankring med translationell ansats, varför det även beslutades om en fast forskningsrepresentation i styrgruppen. Som gruppens första ordförande valdes Eva Kimby och till sekreterare Richard Rosenquist.

Vid det första mötet inledde man en serie med ämnesföreläsningar inom dagsaktuella områden. Richard Rosenquist uppdaterade om det som då sågs som nya biologiska markörer inom KLL, nämligen FISH för del(17p), del(11q), del(13q) och trisomi 12 samt IGHV-mutationsstatus. Analyser som sedan har blivit hörnpelare i prognostisering

och prediktion av sjukdomen. Vidare diskuterades användningen av ZAP-70 och CD38, två biologiska markörer som inte längre används. Göran Roos, Umeå föreläste om telomerlängd vid KLL och Anders Rosén, Linköping om KLL-cellers aktivering in vivo/in vitro.

Vid det första mötet diskuterades också deltagande i den gemensamma Nordiska/Holländska HOVON-68 studien som undersökte behandling av högrisk KLL med kombinationen FC+Alemtuzumab. En studie vars resultat sedermera redovisades i en publikation i *Blood* 2014.

Redan på detta tidiga stadium beslutades också att tillsätta arbetsgrupper för att gå vidare med att utarbeta ett nationellt vårdprogram för KLL, ett nationellt KLL-register samt en nationell KLL-biobank.

Vid tiden för KLL-gruppens bildande var de olika behandlingar som fanns att tillgå begränsade. Majoriteten patienter behandlades i klinisk rutin med klorambucil enligt olika scheman, medan

Yngre patienter behandlades med fludarabin som singelpreparat. För patienter med del(17p) hade alemtuzumab börjat användas. Kombinationen fludarabin+cyklofosamid undersöktes i stora studier och intresset för rituximab var väckt. Ingen av dessa behandlingar var dock etablerade i klinisk rutin. För patienter med högrisksjukdom var prognosen dålig och trots införandet av nya cytostatika ledde detta inte till tydligt förbättrad överlevnad.

Välkänt är att utvecklingen sedan dess har varit snabb och framgångsrik. Bildandet av den Svenska KLL-gruppen låg helt rätt i tid. Under de 20 år som KLL-gruppen verkat har bl.a. införandet av målriktade behandlingar i form av BTK-hämmare och bcl2-hämmare, i vissa fall i kombination med CD20-antikroppar, lett till att vi idag är på väg att helt fasa ut kemo-terapi som en del av behandlingen av KLL. Vidare har överlevnaden förbättrats signifikant, inte minst för de grupper som tidigare var mest utsatta, nämligen sköra och äldre samt de med högrisksjukdom.

Under den här perioden har KLL-gruppen varit central vid införandet av nya behandlingar, deltagande i både akademiska och industrileda läkemedelsstudier, registrering och uppföljning i kvalitetsregister, biobankning för preklinisk forskning samt med att föra ut ny kunskap på bred front.

Den svenska gruppen har också samarbetat med den Nordiska KLL-gruppen, HOVON-gruppen samt den tyska GCLLSG och deltagit i ett flertal aka-

demiska studier såsom CLL13, VISION, CLL17 och PreVent-ACaLL.

En mängd både nationella och internationella experter inom ämnesområdet har gästat som föreläsare på de regelbundna möten som gruppen arrangerat. Internationella föreläsare innefattar Terry Hamblin, Daniel Catovsky, Carlo Croce, Claire Dearden, Kostas Stamatopoulos, Claudia Haferlach,

John Gribben, Federico Caligaris-Cappio, Anna Schuh, Jose Martin Subero, Tait Shanafelt, Susan O'Brien, Peter Dreger, Arnon Kater och Othman Al-Sawaf.

Mötet den 15 maj för att fira 20-år med Svenska KLL-gruppen bjöd på ett brett program med historiska översikter samt föreläsningar inom grundforskning, translationell forskning och behandlingsöversikter.

Förmiddagen inleddes av Eva Kimby som berättade om den svenska gruppens 20-åriga historia, vilket kompletterades av Christian Geisler från Köpenhamn, som på ett underhållande sätt bidrog med historiken om den parallellt arbetande Nordiska studiegruppen.

Resten av förmiddagen ägnades åt preklinisk och translationell forskning. Elias Campo från Barcelona inledde med en översikt över det molekylära landskapet vid KLL och beskrev den allt större kunskapen om genetiska förändringar. Inom genetiken följde Panagiotis Baliakas från Uppsala upp med att berätta om de studier som visar på betydelsen av

genomisk komplexitet vid KLL, men också om de utmaningar som är kvar innan analys av detta kan föras in på bred front i rutinsjukvården.

Analysen av IGHV-status är däremot sedan länge en rekommenderad analys vid KLL, men på samma sätt återstår ett arbete att föra in analyser av s.k. stereotypa subsets i praktiskt kliniskt beslutsfattande. Om detta område, immunogenetiken, föreläste Kostas Stamatopoulos, Thessaloniki. I sin föreläsning visade han hur allt fler subsets identifieras med hjälp av stora internationella samarbeten, samt betonade starkt den nyckelroll som signalering via B-cellsreceptorn har för att driva KLL-sjukdomen.

En av grundarna av KLL-gruppen, Richard Rosenquist, Karolinska beskrev sedan det arbete som pågår med att integrera analyser av DNA, RNA och proteiner, s.k. proteogenomics, bl.a. för att få mer kunskap om resistensmekanismer.

Förmiddagen avslutades med ett föredrag av Alan Ramsay, London. Mikromiljöns betydelse för KLL-cellens överlevnad och proliferation är välkänd sedan länge och han beskrev det arbete som pågår med att studera T-cellssynapser och möjligheterna att blockera den lokala immunsuppression som identifierats, för att på så sätt återställa anti-tumör immunitet.

I samband med lunchen presenterades så den första hedersmedlemmen i den Svenska KLL-gruppen. Med motiveringen: "För hennes mångåriga, stora och framgångsrika engagemang, nationellt och internationellt, inom forskning och behandling av kronisk lymfatisk leukemi, alltid med patienten i centrum" fick Eva Kimby motta diplom, blommor och äran av detta.

Första delen av eftermiddagen ägnades åt klinik och behandling av KLL. Ordföranden för den Nordiska KLL-gruppen, Carsten Niemann från Köpenhamn, gav en översikt över dagen state-of-the-art vad gäller första linjens behandling medan Daniel Roth från Lund beskrev de behandlingsalternativ som finns vid återfall eller refraktär KLL.

De två behandlingsprinciper som revolutionerat behandlingen av KLL, BTK-hämmare och bcl2-hämmare, ägnades sedan en mer detaljerad beskrivning under två påföljande föreläsningar. Resistensutveckling mot första och andra generationens BTK-hämmare är ett reellt kliniskt problem. Marzia Palma från Karolinska presenterade data avseende den

tredje generationens icke-kovalenta BTK-hämmare samt även en del av de tidiga data som finns på s.k. BTK-degraders. Detta är en ny behandlingsprincip där en ubiquitineringsgrupp kopplas till målproteinet, i detta fall BTK, som sedan transporteras till proteasomen för nedbrytning. Anders Österborg, också han från Karolinska, följde upp med en översikt av bcl-2-hämning men även andra potentiella nya behandlingsprinciper.



Christian Geisler berättar om Nordiska studiegruppens historia



Elias Campo från Barcelona



Panagiotis Baliakas föreläser om genomisk komplexitet



Per-Ola Andersson och Birgitta Sander, moderatorer under förmiddagen



Sigrid Skånland och Marzia Palma svarar på frågor om nya behandlingar



Anders Österborg föreläser om nya behandlingar

# ”Blodstamcellstransplantation – 50 år i Sverige” – en jubileumsbok att se fram emot!

Att kunna prediktera behandlingssvar vid start av behandling är av stort värde, där som nämnts FISH, NGS och analys av IGHV-status idag används i rutinsjukvård. Sigrd Skånland från Oslo berättade om det arbete som pågår i hennes forskningsgrupp för att med funktionella analyser kunna prediktera behandlingssvar. Studier som bygger på med användande av biologiskt material och uppföljningsdata från VIsion-studien.

Magdalena Kättström från Örebro driver flera projekt med vaccinationsstudier vid KLL. Hon gav en översikt över de råd och riktlinjer som gäller idag avseende behandling av infektioner vid KLL, men även profylax och förebyggande åtgärder med vaccinationer. Ett område som rönt stort intresse bl.a. på grund av de data tidigt i Covid-19 pandemin som visade hur utsatta KLL-patienter är för denna infektion. Data som tagits fram med bidrag från flera svenska forskargrupper.

Efter detta följde en paneldiskussion där det diskuterades de olikheter som finns vad gäller riktlinjer för KLL i de nordiska länderna, med deltagande av Carsten Niemann (Danmark), Vesa Lindström (Finland), Geir Tjønnefjord (Norge) och Mattias Mattsson (Sverige). I stora drag är råd och riktlinjer likartade. Den stora skillnaden som diskuterades är att det i Sverige föreslås att helt ta bort rekommendationen om användande av FCR, medan det finns kvar som alternativ i de övriga nordiska länderna. Vidare diskuterades vilken plats den nyligen godkända kombinationen venetoklax+ibrutinib ska ha i behandlingen.

De avslutande sessionerna ägnades åt tillbakablickande samt även åt framåtspaning. Mattias Mattsson presenterade data från det svenska KLL-registret som nu innefattar 10 000 patienter inkluderade sedan starten 2007. Bl.a. presenterades de stora förändringar av vilka behandlingar som används i Sverige, och att nya behandlingar implementeras väldigt snabbt över hela landet när nya data och riktlinjer tillkommer. Dessutom visades den tydliga förbättring av överlevnad som skett för

KLL-patienter i Sverige över tid, som en följd av dessa förbättringar.

Framåtblickande visade sedan Christian Brieghel, Köpenhamn på de potentiella möjligheter som användning av AI och stora dataset kan ha i framtidens forskning och vård av KLL-patienter.

Till sist avslutades dagen med en intressant och tankeväckande föreläsning av Othman Al-Sawaf, från Köln och GCLLSG, om hur han ser på den framtida utvecklingen inom fältet. Detta inkluderande frågor såsom möjligheten

till bot av KLL och om målet för behandlingen ska vara så djupa och långa remissioner som möjligt, alternativt symtomfrihet men med kvarvarande sjukdom.

Den Svenska KLL-gruppen har nu verkat i 20 år. Gruppen är öppen för alla som är intresserade av området och ser gärna att yngre kollegor engagerar sig, kommer på möten och deltar i de olika arbetsgrupper som finns. Vi ser fram emot fortsatt arbete, närmast på vårt höstmöte. Denna gång i Göteborg den 14 november i år. Välkomna!

För den Svenska KLL-gruppen  
Mattias Mattsson, ordförande



Hösten 2025 planeras boken ”Blodstamcellstransplantation – 50 år i Sverige” att ges ut för att uppmärksamma ett halvt sekels erfarenheter av svensk transplantationsverksamhet - ett område där Sverige kan uppvisa några av de bästa resultaten i världen. Boken är en populärvetenskaplig skildring av dåtid, nutid och framtid tillägnad patienter, närstående, sjukvårdspersonal och forskare- med fokus på att beskriva den medicinska utvecklingen inom området.

En intensiv forskning inom benmärgstransplantationsområdet påbörjades efter andra världskrigets atombomber över Hiroshima och Nagasaki i augusti 1945. En av forskarna var Leon Jacobson från Chicago som gjorde en banbrytande upptäckt i slutet av 1940-talet när han gav en dödlig dos strålning till möss och fick dessa att överleva när mössens blodbildande celler i både mjälten och benmärgen. En del av de celler som överlevde i mjälten kunde ta sig till benmärgen och där börja producera blodceller. Därefter följde studier i såväl mus- som hundmodeller.

Donnall Thomas genomförde de första transplantationerna i Cooperstown, NY i slutet av 1950-talet. De tidiga erfarenheterna var nedslående då patienterna dog av GVHD, infektioner eller progress av sjukdomen. Under 1970-talet, efter lyckade benmärgstransplantationer på hundar, fortsatte dock Donnall Thomas tillsammans med doktorerna Storb och Buckner att transplantera patienter, övertygade om att transplantation av benmärg från en frisk givare till en sjuk patient inte bara var genomförbar utan också effektiv för att få sjukdomen under kontroll.

Flera andra centra runt om i världen startade sina verksamheter under senare delen av 1970-talet. Redan 2012 kunde en miljon transplantationer, både autologa och allogena, rapporteras från 75 länder. I Sverige har mer än 7 000 patienter genomgått en blodstamcellstransplantation (metoden som tidigare benämndes benmärgstransplantation) sedan den allra första genomfördes i november 1975 vid Transplantationskirurgiska kliniken i nära samarbete med Medicinkliniken, dåvarande Huddinge sjukhus.

Transplantationen var en medicinsk milstolpe som även satte Sverige på kartan inom detta medicinska område. Några av patienterna som transplanterades på 70-talet och tidigt 80-tal är fortfarande vid liv. Pionjärerna bakom den första transplantationen var Gösta Gahrton, Carl-Gustav Groth, Göran Lundgren och Erna Möller. Transplantationsverksamheten var ett unikt och framgångsrikt samarbete mellan flera specialiteter, men framförallt mellan hematologer, immunologer och kirurger. Snart skulle även hematologerna Berit Lönnqvist och Per Ljungman samt barnläkaren Per Bolme ansluta sig till gruppen samt transplantationskirurgen Olle Ringdén, som senare tog över ledningen för verksamheten.

Samma år som den första transplantationen genomfördes på Huddinge sjukhus hade Donnall Thomas och medarbetare transplanterat 100 patienter med akut leukemi som bedömdes som obotligt sjuka. Teamet rapporterade att tio av dessa patienter levde 36-80 månader efter transplantationerna. Nya data från ett fåtal långtidsöverlevare har sammanställts i ett manuskript som snart kommer att publiceras. Ett antal år senare, 1990, tilldelades Donnall Thomas Nobelpriset i medicin ”För upptäckten rörande celltransplantation som klinisk behandlingsmetod”. Att en kliniskt verksam forskare belönas med nobelpriset är ovanligt. Detta år delades priset mellan Donnall Thomas och Joseph Murray, som utförde världens första lyckade njurtransplantation 1954.

Jag själv fick upp intresset för benmärgstransplantation under medicinkursen på Huddinge sjukhus i slutet av 1980-talet och mitt första vikariat som

underläkare var vid Transplantationskirurgiska kliniken 1990. På den tiden var kliniken indelad i tre sektioner, njur, lever och benmärgssektionen. Det var en ynnest att som ung läkare få arbeta inom den innovativa och forskningsintensiva verksamheten som samlat landets främsta experter och eldsjälar inom transplantationsområdet. Jag blev helt uppslukad av stämningen på kliniken, det var så fascinerande och spännande att jag blev kvar i nästan tio år. Efter disputationen i slutet av 90-talet följde jag i Olle Ringdén och Per Ljungmans spår och flyttade med familjen till Seattle för postdoc-tjänstgöring. Donnell Thomas var då fortfarande aktiv och än idag rör Rainer Storb, som snart fyller 90 år, till kontoret från bostaden vid Lake Washington via Lake Union där Fred Hutchinson Cancer Research Center är beläget.

Efter ett längre uppehåll som läkare för andra uppdrag är jag sedan två år tillbaka på Karolinska universitetssjukhusets medicinska enhet för Cellterapi och Allogen Stamcellstransplantation (CAST), en utveckling av benmärgssektionen på transplantationskirurgiska kliniken. Idag leds CAST av professor Stephan Mielke. Att ha fått möjligheten att komma tillbaka till kliniken och bevittna den snabba utvecklingen inom cellterapiområdet är nästan överkligt. I början av min karriär blev knappt hälften av samtliga transplanterade patienter långtidsöverlevare. Idag är cirka 80 procent av patienterna i livet två år efter transplantationen, trots att de är äldre och sjukare.

Blodstamcellstransplantation har utvecklats betydligt sedan starten och är idag en botande behandling för många patienter med olika hematologiska sjukdomar. Här följer en kort sammanfattning av utvecklingen inom området;

Under 1980- och 1990-talen expanderade användningen av benmärgstransplantationer i Sverige. Bättre förståelse för HLA-matchning och förbättrade immunsuppressiva behandlingar ledde till ökad framgång och minskad komplikationsrisk.

På 1990-talet började man använda perifera blodstamceller som alternativ till benmärg. Detta innebar att stamceller kunde samlas in från blodet, vilket ofta var enklare och mindre invasivt för donatorn. Dessutom började man använda stamceller från navelsträngsblod vilket öppnade upp nya möjligheter, särskilt för barnpatienter. Obesläktade donatorer blev allt vanligare. Under perioden förbättrades också diagnostiken och behandlingen av många infektionskomplikationer. Under 2000-talet

har blodstamcellstransplantation blivit ännu säkrare och mer effektivt. Förändrade indikationer, nya behandlingsprotokoll och tekniker, inklusive mildare förbehandlingar och haploidentiska transplantationer, ytterligare förbättrad diagnostik och behandling av infektionskomplikationer och GVHD samt återfall har möjliggjort behandling för fler och äldre patienter med bättre resultat.

Svensk forskning har bidragit till utvecklingen och den förbättrade överlevnaden. Sverige har också haft en aktiv roll i internationella studier, samarbeten och nätverk, såsom Europeiska Benmärgstransplantationsgruppen (EBMT), den internationella grupperingen (CIBMTR) samt World Marrow Donor Association (WMDA). Flera läkare och sjuksköterskor har haft framträdande och ledande internationella uppdrag. Idag är blodstamcellstransplantation en väl etablerad behandling i Sverige. Sex universitetssjukhus erbjuder denna avancerade vård för vuxna. Barntransplantationer utförs vid fyra av universitetssjukhusen.

Sammantaget har Sverige haft en betydande roll i utvecklingen av blodstamcellstransplantation, både genom att tillämpa internationella framsteg och genom att bidra med egen forskning och innovation. I Sverige finns dessutom Tobiasregistret för givare av blodstamceller och den nationella navelsträngsbanken i Göteborg, två viktiga verksamheter för att erbjuda blodstamceller till matchande patienter över hela världen.

Utvecklingen sedan de första transplantationerna har gått snabbt framåt, fler patienter kan idag transplanteras med allt bättre resultat och för många patienter är denna behandling den enda möjligheten till bot. Blodstamcellstransplantation har också lagt grunden för dagens och framtida cell- och immunterapi som vi bara sett början på, ett exempel är CAR T-cells-behandling. Om jag tar mig friheten att titta in i kristallkulan kommer inom en snar framtid i stort sett samtliga blodstamcellstransplantationer att utföras med haploidentiska givare och på längre sikt kommer tung kemoterapi och strålning att ersättas av cell- och immunterapi för såväl blodsjukdomar som solida tumörer.

I jubileumsboken "Blodstamcellstransplantation – 50 år i Sverige" är Gösta Gahrton och jag redaktörer och samtliga transplantationscentra har inbjudits att delta i redaktionsrådet för boken, som förutom redaktörerna består av Kristina Carlson, Per Ljungman, Elisabeth Wallhult, Anders Fasth och

Stig Lenhoff. Utöver redaktionsrådet skriver ett antal namnkunniga författare olika avsnitt i boken. Boken är populärvetenskaplig och beskriver utvecklingen inom området. För att levandegöra vad utvecklingen har betytt för patienter och anhöriga samt vårdpersonalen innehåller boken intervjuer med utvalda personer från olika delar av landet. Några av de yngsta och äldsta transplanterade patienterna samt närstående och donatorer berättar om sina erfarenheter, liksom vårdpersonal som arbetar inom dagens transplantationsvård. För samtliga intervjuer står vetenskapsjournalisten Evelyn Pesikan. Utgiv-

ningen av boken har möjliggjorts med ekonomiskt stöd från Svensk Förening för Hematologi, Svensk Onkologisk Förening, Barncancerfonden, Radiumhemmets forskningsfonder och Marcus Storch. Boken ges ut och distribueras av Ekerlids förlag och kommer att finnas tillgänglig hos de stora bokhandlarna samt nätbokhandlare. En bokrelease planeras vid Hematologidagarna i Örebro 2025.

Hans Hägglund

Överläkare CAST, Karolinska universitetssjukhuset.  
Adjungerad professor Uppsala universitet



**Nplate<sup>®</sup>**  
romiplostim

**Nplate är indicerat för behandling av primär immunologisk trombocytopeni (ITP) hos vuxna patienter som är refraktära mot andra behandlingar (t.ex. kortikosteroider, immunglobuliner)**

**Nplate<sup>®</sup> (romiplostim) Rx, ATC-kod: B02BX04.** Pulver till injektionsvätska, lösning 125 µg, avsedd för barn, Ej förman (EF). Pulver till injektionsvätska, lösning 250 µg, 500 µg omfattas idag av läkemedelsförmånerna för vuxna patienter (F). **Indikationer:** Nplate är indicerat för behandling av primär immunologisk trombocytopeni (ITP) hos vuxna patienter som är refraktära mot andra behandlingar (t.ex. kortikosteroider, immunglobuliner). Nplate är indicerat för behandling av kronisk primär immunologisk trombocytopeni (ITP) hos barn från 1 års ålder som är refraktära mot andra behandlingar (t.ex. kortikosteroider, immunglobuliner). **Kontraindikation:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne eller mot proteiner som härrör från E. coli. Datum för översyn av produktresumen: Amgen Januari 2021. För mer information, läs produktresumé på [www.fass.se](http://www.fass.se)

**AMGEN**

Gustav III:s Boulevard 54, Box 706, 169 27 Solna, 08 695 11 00. [www.amgen.se](http://www.amgen.se)

**2L R/R  
DLBCL**

NT-rådet godkänner Yescarta®  
vid 2L R/R DLBCL<sup>1</sup>

## Ett nytt hopp för fler patienter<sup>2,3</sup>

**Yescarta®** (axicabtagene ciloleucel) – en CAR T-cellsterapi – rekommenderas nu av NT-rådet för behandling av vuxna patienter med diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL) och högggradigt B-cellslymfom (HGBL) som recidiverat inom 12 månader efter avslutad, eller är refraktärt till, första linjens kemoimmunterapi.<sup>1,2</sup>

Risken för död minskade med 27% efter fyra år vs. SOC.<sup>3,a</sup>

Yescarta® är den första behandlingen på nästan 30 år som visar en signifikant vinst vad gäller totalöverlevnad jämfört med SOC i denna patientpopulation.<sup>3</sup>

Läs om CAR T och behandlingsresan  
på [www.kitecar-t.se](http://www.kitecar-t.se).

**FÖRBÄTTRAD TOTALÖVERLEVAD**

**55% AV PATIENTERNA VAR VID LIV  
EFTER 4 ÅR VS. 46% MED SOC<sup>2,3</sup>**

a. Riskratio [HR] 0,73; 95 % KI: 0,54–0,98, stratifierat dubbelsidigt log-rank-test, P-värde = 0,03.<sup>3</sup>

R/R: Relapserad/refraktär. Standard of Care (SOC): Salvage kemoterapi +/- Högdosterapi (HDT) och Autolog stamcellstransplantation (ASCT).

**Referenser:** 1. NT-rådet. Yescarta (axicabtagene ciloleucel) vid diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL), 2:a linjens behandling. NT-rådets yttrande till regionerna 2024-01-12. [janusinfo.se/download/18.6dc8258018ce570cce88e318/1705051242144/Yescarta%202L%20DLBCL%202024-01-12.pdf](https://janusinfo.se/download/18.6dc8258018ce570cce88e318/1705051242144/Yescarta%202L%20DLBCL%202024-01-12.pdf). 2. Yescarta® SmPC 12/2023. 3. Westin JR, Oluwole OO, Kersten DB, et al. Survival with Axicabtagene Ciloceucel in Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. June 5, 2023. DOI: 10.1056/NEJMoa2301665.

### ▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

**YESCARTA®** (axicabtagene ciloleucel), 0,4–2 × 10<sup>8</sup> celler infusionsvätska, dispersion. R. EF. ATC-kod: L01XL03. **Indikationer:** Behandling av vuxna patienter med diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL) och högggradigt B-cellslymfom (HGBL) som recidiverat inom 12 månader efter avslutad, eller är refraktärt till, första linjens kemoimmunterapi. Behandling av vuxna patienter med recidiverat eller refraktärt diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL) och primärt mediastinalt storcelligt B-cellslymfom (PMBCL), efter två eller fler linjer av systemisk terapi. Behandling av vuxna patienter med recidiverat eller refraktärt follikulärt lymfom (FL) efter tre eller fler linjer av systemisk terapi. YESCARTA-behandling ska initieras och övervakas av hälso- och sjukvårdspersonal som har erfarenhet av behandling av hematologiska maligniteter och är utbildad i administrering och hantering av patienter som behandlas med YESCARTA. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller hjälpämne eller mot gentamicin (eventuella spårrester). Kontraindikationer mot den lymfocytreducerande kemoterapin måste beaktas. **Varningar och försiktighet:** Infusionen ska skjutas upp om en patient har något av följande tillstånd: Kvarstående allvarliga biverkningar (särskilt lungreaktioner, hjärtreaktioner eller hypotoni) inklusive från föregående kemoterapier, aktiv okontrollerad infektion, aktiv transplantat-mot-värdsjukdom (graft-versus-host disease, GVHD). Cytokinfrisättningsyndrom: Nästan alla patienter upplevde någon form av CRS. Svår CRS, inklusive livshotande och fatala reaktioner, observerades mycket ofta med YESCARTA, med en debuttid på 1 till 12 dagar efter infusionen. Innan en YESCARTA-infusion inleds måste minst 1 dos tocilizumab per patient finnas på plats och vara tillgänglig för administrering. Behandlingsenheten måste ha tillgång till ytterligare en dos tocilizumab inom 8 timmar från varje föregående dos. Övervaka patienter dagligen avseende tecken och symtom på CRS under minst 10 dagar efter infusion vid den kvalificerade kliniken. Rekommendera patienterna att stanna kvar i närheten av en kvalificerad klinik under minst 4 veckor efter infusionen och att söka omedelbar läkarvård om tecken eller symtom på CRS uppträder vid någon tidpunkt. Svåra neurologiska biverkningar, som kan vara livshotande eller fatala, har observerats mycket ofta hos patienter som behandlats med YESCARTA. Behandlingsalgoritmer har utvecklats för att lindra CRS och de neurologiska biverkningarna. Patienter måste övervakas med avseende på tecken och symtom på infektion före, under och efter infusion, och behandlas på lämpligt sätt. **Innehavare av marknadsföringstillståndet:** Kite Pharma EU B.V., Nederländerna. **För information:** Kontakta Gilead Sciences Sweden AB, 08-505 718 00. Vid förskrivning och för aktuell information om förpackningar se [www.fass.se](http://www.fass.se). Minimiinformation: 12/2023. Baserad på produktresumé: 12/2023.



## ST-utskottet

En försommardag i maj träffades ST-utskottet för ett internat, det första på många år. Uppsala blomstrade och visade sig från sin bästa sida. Ordförande Daniel Moreno Berggren, ST-läkare på Akademiska var värd för mötet. Från Sunderbyn i norr kom Helene Henriksson, Stockholm representerades av Matilda Arvidsson Kvissberg från Karolinska, tillresta från Västsverige var Emil Jaddini från Kungälv sjukhus och Ingigerdur Sverrisdóttir från Sahlgrenska och från Skånes universitetssjukhus i söder kom Kristina Kihlberg.

Under internatet avhandlades ett flertal frågor. Ett av SFH:s viktigaste områden är att anordna ST-kurser och en stor del av ST-utskottets arbete utgörs av att bibehålla och förbättra ST-kurserna. En ny och uppdaterad kurs i antitumorala läkemedel genomfördes i Malmö i januari, utskotten gick igenom utvärderingen och kom med förbättringsförslag. Kursen i benign hematologi genomfördes i Stockholm under våren, även den uppdaterad. Glädjande nog var båda dessa kurser mycket uppskattade av deltagarna, och kurserna kommer att erbjudas vartannat år framöver.

För att öka tillgängligheten på ST-kurserna kommer flera av de framtida kurserna att slås ihop, exempel på detta är den kommande MDS/AML kursen. Vi

välkomnar förslag från ST-läkare och specialister på möjliga förbättringar av kurserna.

Utskottet vill i sitt kommande arbete fokusera på ST-läkarnas arbetsmiljö och utbildningskvalitet. Ett delmål är att skapa en enkät till ST-läkare för att få en aktuell nulägesbild. Utskottet tar tacksamt emot input på lokala utmaningar och goda exempel från kliniker ute i landet. Tillsammans med styrelsen kommer ST-utskottet att arbeta med att inventera hur många hematologer som arbetar kliniskt, kommande pensionsavgångar och hur många ST-läkare som behövs. En av våra absolut viktigaste arbetsmiljöfrågor är en god framtida tillgång på hematologer.

Inför en kommande uppdatering av hemsidan har utskottet arbetat fram ett förslag på en uppförskning av ST-fliken på hemsidan. Vi hoppas att ST-fliken på hemsidan kommer vara en viktig informationsplats med allt en ST-läkare behöver.

Har du synpunkter, tips eller förbättringsförslag på ST-utskottets arbete? Hör gärna av dig till [st@sfhem.se](mailto:st@sfhem.se)

Daniel Moreno Berggren  
Ordförande ST-utskottet



# Reserapporter EHA från SFH:s stipendiater

## AML

Från ett regnigt Sverige bar det av på min första resa till EHA som i år tog plats i ett soligt Madrid. Min kollega och jag valde att åka till Madrid några dagar i förväg och hann med att se både Palacio Real och Pradomuseet samt strosa runt på Madrids gator och njuta av trevliga uteserveringar.

Under kongressen valde jag att fokusera lite extra på AML, den diagnos som först väckte mitt intresse för Hematologi som AT läkare i Falun för många år sedan. Dag ett bjöd på symposiumet "From the present to the future horizon: Moving the needle in the treatment of AML" där **Gail Roboz** (USA) som ordförande tillsammans med **Agnieszka Wierbowska** (Polen), **Christoph Rönning** (Tyskland) och **Andrew Wei** (Australien) diskuterade utmanande kliniska frågor inom AML och viktiga överväganden när vi väljer behandling för våra AML patienter.

Agnieszka Wierbowska tog oss igenom skillnaderna mellan ICC 2022 och WHO 5:th edition klassifikationerna av AML och vilka konsekvenser de får när vi ställer diagnosen och behandlar AML.

Christoph Rönning hade en föreläsning på temat "intensive AML therapies: which one for which patient" där han presenterade en översikt av pågående studier med nya kombinationer av läkemedel i tillägg till klassisk intensiv kemoterapi för transplantabla patienter.

Andrew Wei avslutade med en session titulerad "Chasing Longer Survival in patients with AML ineligible for intensive Chemotherapy" där han främst fokuserade på praktisk handläggning av ven/AZA men också tog upp att det finns pågående studier med tillägg av nya terapier till ven/AZA i trippelkombinationer. Flera patientfall diskuterades också där var och en av föreläsarna fick presentera vad dom skulle ha gett för behandling utifrån förutsättningarna på deras center.

Dag två var det dags för "Acute myeloid leukemia-clinical 1-Menin inhibitor" som helt tillägnades ett

nytt lovande läkemedel inom AML-Menininhibitorer. **Sören Lehmann** från Uppsala var tillsammans med **Matilde Boada Burutaran** (Uruguay) ordförande när 5 studier på ämnet presenterades.

**Erin Hertlein** (USA) presenterade en ny menin inhibitor -balomenib som i djurmodeller visat på goda säkerhetsdata utan qtc förlängning och som de nu har en pågående fas1 studie med.

**Ghayas Issa** (USA) presenterade data från Augment-101 fas 2 studien med revumenib hos patienter med relapsed/refractory (T/R) KMT2Ar AML där man nådde höga remissionstal med förutsägbara biverkningar.

**Naval Daver** (USA) presenterade data från en First-in-human fas 1/2 studie med Menin-MLL inhibitor DSP-5336 vid R/R AML där doseskaleringen fortfarande pågår men man har hittills sett god effekt (response rate 57 %) och att substansen har tolererats väl.

Andrew Wei presenterade en del av en fas 1b studie med Menin-KMT2A inhibitorn bleximenib i kombination med venetoclax och azacitidin vid R/R AML med mutationer i KMT2A eller NPM1 och kombinationen tolererades väl med ORR 79 % i efficacy populationen.

**Joshua Zeidner** (USA) avslutade med att presentera interim resultat från en fas 1b studie med kombinationen revumenib, venetoclax och azacitidin.

Förmiddagen på dag tre startade jag upp med en education session med titeln "Measurable residual disease in acute myeloid leukemia: Are we ready for MRD based treatment decision making". En session med **Sylvie Freeman** (USA) som ordförande som fokuserade på att belysa att vi nu har utvecklat känsligare MRD metoder både med flödescytometri, presenterades av **Francesco Buccisano** från Italien, och molekylära metoder, presenterades av **Richard Dillion** från Storbritannien, än vi har stöd för att använda i aktuella riktlinjer idag.

**Michael Heuser** (Tyskland) avslutade med en diskussion om hur vi ska implementera detta kliniskt och presenterade data från flera aktuella studier på ämnet. Skulle vi med hjälp av dessa känsliga MRD metoder kunna skraddarsy våra behandlingar mer än vi gör idag? Till exempel avgöra vilka patienter som ska transplanteras? Hur många konsolideringar de bör erhålla innan allogen transplantation? Slutligen, vilka som borde få underhåll efter allo?

Härnäst följde "Acute myeloid leukemia -clinical 2-Ven/AZA" en session som i huvudsak fokuserade på nya läkemedelskombinationer med venetoclax och azacitidin.

**Leo Ruhnke** (Tyskland) presenterade en studie med kombinationen venetoclax +högdos cytarabin+ mitoxantron som salvage treatment for R/R AML.

**Wei-ying Jen** (USA) presenterade en studie med kombinationen FLAG-IDA+venetoclax till patienter med R/R AML. **Kathelijn Verdeyen** (Nederländerna) presenterade en retrospektiv analys från Nederländerna hur det hade gått för deras patienter som fått VEN/AZA.

Naval Daver presenterade en studie med magrolimab+venetoclax och azacitidin hos patienter med nydiagnostiserad AML som inte var aktuella för intensiv kemoterapi. **Alex Batalier** (USA) presenterade en studie med oralt decitabine med venetoclax och giltertinib vid både nydiagnostiserad och R/R AML.

Avslutningsvis deltog jag på "Acute myeloid leukemia 3" som bjöd på en mer blandad kompott av AML studier. **Fieke Hoff** (USA) presenterade "LLS 2024 ELN-refined risk stratification in older adults with newly diagnosed acute myeloid leukemia treated with low intensity therapy" där man analyserat de cytogenetiska avvikelserna hos patienter från Beat AML studien och tagit fram ett mutation score. **Maria Teresa Vaso** (Italien) presenterade en post hoc analys från Quazar AML studien med oral-AZA underhåll hos patienter med AML med MDS relaterade förändringar som erhållit intensiv induktionskemoterapi men som inte var aktuella för transplantation. **Mikkael Sekeres** (USA) presenterade en studie med underhållsterapi med quizartinib för FLIT3-ITD positiv AML. **Martijn Ernst** (Nederländerna) hade studerat sjukdomskaraktäristika och outcome för AML hos patienter med familjära trombocytosjukdomar med associerad myeloid malignitet. **Jorge Cortes** (USA) presenterade en studie med olutasidenib för IDH1 muterad AML.

Jag åker ifrån Madrid med nyvunnen kunskap om vad som ligger i framtiden inom AML och med många trevliga möten med kollegor i bagaget. Ett stort tack till Svensk Förening för Hematologi för det generösa stipendiet för avklarad specialistexamen som gjorde det möjligt för mig att delta.



**Ida Jackson**  
Falun Lasarett

## Hemoglobinopatier

Efter avklarad specialisttentamen i hematologi 2022 överraskades vi med ett resestipendium från SFH. Det möjliggjorde för mig att för första gången åka på EHA och i juni bar det äntligen av till Madrid. Det var första gången för mig även i Madrid, en mycket vacker stad som kändes väldigt modern och dagarna till ära bjöd på behaglig värme. Jag måste definitivt åka tillbaka en annan gång och utforska staden mer.

Då jag jobbar på ett länsdelssjukhus och försöker upprätthålla bred kompetens i detta enorma flöde av nya rön försökte jag närvara på något inom de flesta ämnesområden som har relevans för mig i kliniken (koagulation, myelom, KLL, MPN mm) men kommer här redogöra för några ämnesområden inom "benign/icke-malign hematologi". Det hölls flera föredrag och symposier inom temat hemoglobinopatier där fokus låg på möjliga botbara alternativ dvs transplantation och genterapier.

Över 300.000 barn med sickelcells sjukdom och 60.000 med beta-talassemia major föds varje år globalt. Dr **Subarna Chakravoty** från King-College hospital i UK föreläste om sjukdomsburda och livskvalitet hos denna patientgrupp. Sickel-cell sjukdom (SCD) karakteriseras av hemolytiska kriser och smärta relaterat till kärlocklusiv sjukdom (vaso-occlusive crisis- VOC). Livskvaliteten är betydligt

sänkt relaterat till fatigue, smärtepisoder, infektioner mm. Dessutom påverkas individer med Sickelcell samt föräldrar till barn med SCD och återkommande VOCs negativt pga nedsatt arbetsförmåga, hög risk att bli av med jobbet och ökad risk att hamna i fattigdom. Även i höginkomstländer är mortaliteten hög bland patienter med SCD. Förväntad överlevnad är reducerad med över 30 år i USA och Storbritannien och medelöverlevnaden i Storbritannien för personer med SCD är 47 år. Detta trots framsteg i understödjande vård som vaccinationer, bättre infektionsbehandling och hydroxyurea.

Transfusionsberoende beta-talassemi (TDT) associeras med järnackumulering som leder till organskador pga det livslånga transfusionsberoendet och även här är livskvaliteten betydligt sänkt. Förväntad överlevnad för TDT-patienter är 55 år i västvärlden. Möjligheterna till bättre järnkatering med flera preparatval har bidragit signifikant till förbättrad livskvalitet hos patienter med TDT och data indikerar bättre LIC (liver iron concentration) i patientpopulationen de senaste 20 åren associerat med bättre tillgång till orala kelatorer.

Få nya läkemedel har kommit till klinisk användning till dessa patientgrupper senaste åren. Bland de nya läkemedel som finns kan nämnas voxelotor som hämmar polymersering av HbS genom att öka affiniteten för syre. Läkemedlet godkändes av EMA 2022 för behandling av hemolytisk anemi vid SCD. Mitapivat- en pyruvat kinas aktivator som höjer ATP i röda blodkroppar har i en FAS III-studie visat kunna signifikant förbättra anemi vid icke-transfusionsberoende alfa- och beta talassemi. Luspatercept minskar den ineffektiva erythropoesen vid talassemier och är godkänt i EU sedan 2020.

Dr **Roland Meisel** från Tyskland föreläste om de två möjliga alternativen för att bota SCD och TDT; allogen stamcellstransplantation och genterapi. Resultaten för allogen stamcellstransplantation har förbättrats för patienter med hemoglobinopatier på senare år tack vare bättre HLA-typning, mindre toxiska konditioneringsregimer, bättre monitorering av infektionskomplikationer (virus ffa), bättre förståelse för hur järntoxicitet kan påverka och vikten av intensifierad katering innan allo-SCT. Fortsatt är bekymren transplantation relaterad mortalitet, graft rejektion, GvHD samt infertilitetskomplikationer. Dock visar aktuella resultat av allogen SCT vid TDT mycket låga nivåer av akut och kronisk GvHD när ett HLA-matchat syskon används som donator. För

både SCD och TDT gäller "ju tidigare desto bättre" vid transplantation då man med ökad ålder ackumulerar organskador.

Genterapi innebär en autolog procedur där stamceller insamlas från patienten och modifieras genetiskt. Patienten genomgår myeloablative konditioner (vanligen med busulfan) och de modifierade stamcellerna återförs. Gällande genmodifieringen finns två principer- "gene addition" och "gene editing". Vid det första alternativet används en lentivirusvektor för att addera en beta-globin gen. Den andra varianten använder "gensaxen" CRISPR/Cas9 för att reaktivera syntesen av fetalt hemoglobin.

Beti-cel (betibeglogene autotemcel)- är en autolog lentivirus-baserad genterapi för behandling av TDT. Detta läkemedel var tidigare godkänt i Europa men företaget drog tillbaka sitt marknadsföringstillstånd. I Fas III studier med detta preparat uppnådde 90 % (37/41) transfusionsberoende och behöll detta under uppföljning (upp till 6 år). Biverkningar var främst relaterade till stamcellsinsamling och konditioneringsbehandling. Buksmärta och trombocytopeni var de vanligaste biverkningarna kopplade till beti-cel. 5 patienter fick allvarlig VOD (veno-occlusive liver disease) men samtliga svarade på behandling med defibrotide.

**Franco Locatelli** från Italien presenterade senaste data från kliniska försök (fas III studier) med "gene editing" vid talassemi. Detta som ett alternativ för "äldre" patienter som inte har en HLA-identisk donator. Med preparatet exagamlogene autotemcel (exa-cel) används ingen virusvektor utan CRISPR/CAS9 modifierar transkriptionsfaktorn BCL11A som normalt tystar produktionen av fetalt hemoglobin. Genom reaktivering av BCL11A reaktiveras syntesen av gammakedjan i fetalt hemoglobin. Genom att öka andelen HbF kan man uppnå transfusionsberoende hos talassemipatienter samt minska episoder av VOC hos patienter med SCD. I studien har läkemedlet givits till 52 patienter mellan 12 och 35 år med TDT. Patienterna erhöll även här busulfanbaserad konditioner. Primär endpoint var transfusionsberoende under > 12 månader med Hb > 90g/L. Patienterna följdes 16 månader eller mer efter exa-cel infusion. Tiden till "take" var 29 dagar. Ingen skillnad sågs i resultat mellan tonåringar och vuxna. Progressiv ökning sågs av andelen fetalt hemoglobin som sammanföll med successiv ökning av Hb. Av de 35 patienter som man hade tillräcklig uppföljande data på uppnådde



32 det primära effektmålet (91 %). Även övriga 3 patienter har uppnått transfusionsoberoende efter längre uppföljning. 10 % drabbades av VOD, alla fall svarade på defibrotide.

Även för SCD har exa-cel utvärderats i en FAS III-studie med goda resultat. 97 % av patienterna blev fria från VOC under 12 månader i följd. Andra produkter för gene-editing är på gång.

Tack än en gång för stipendiet!



**Sophie Larsson**  
Höglandssjukhuset Eksjö

## KLL

Ett stort tack till föreningen för det stipendium som tog mig hela vägen till Madrid för EHA 2024. Madrid mötte upp med ett strålande väder och ett spännande program. Flertalet presentationer diskuterade "fitness" hos T-celler, inte bara vad gäller KLL som jag fick i uppdrag att bevaka, utan också vid myelom. Inte så konstigt kanske att detta nu diskuteras mycket med tanke på det hopp vi sätter till behandlingar med CAR-T samt bispecifika antikroppar för flertalet tillstånd. CAR-T diskuterades till viss del gällande behandling för KLL. I en session menade **Tanya Siddiqi** (USA) att man bör erbjuda behandling med CAR-T för patienter med relapserad/refraktär (R/R) KLL. De data som Dr Siddiqi presenterades var dock inte så övertygande och en förklaring till

det presenterades nästa dag av **Martina Seiffert** (Tyskland). Hennes forskargrupp i Heidelberg har tagit fram data där man påvisar utmattning av T-celler hos KLL patienter med svårigheter att återaktivera dem. Detta ger försämrade effekt av CAR-T behandling. Dock kunde man i musmodell potentiera CAR-T genom efterföljande behandling med bispecifik-antikropp mot CD20. Detta gav markant minskad tumörbörda och hos 8/10 möss så gick det inte att inducera sjukdomen igen, således blev de botade. En berättigad fråga från åhörarna handlade om de toxiska effekterna av en sådan potent kombination men enligt föreläsaren var toxiciteten acceptabel i modellen. Begränsningarna i musmodell är väl kända och detta diskuterades även av **Sylvia Diaglio** (Italien) som påvisade vikten av mikromiljöns påverkan på KLL-cellerna. Forskning pågår just nu på så kallade 3D-mikromiljöer, odlade celler i en komplett mikromiljö. Förhoppningen är att detta kommer att underlätta kommande forskning kring förståelsen av sjukdomen och effekten av olika behandlingar. Dr Diaglio redovisade även forskning kring vikten av glutamin vid KLL-cellers metabolism, något som redan tidigare presenterats av **Eric Elderling** (Nederländerna), och som med detta ifrågasatte Warburg-dogmen, likt tidigare publikationer. Det verkar således som att de maligna cancercellerna snarare verkar vara mer beroende av glutamin än glukos. Om detta kommer att innebära nya potentiella mål för behandling återstår att se, de in-vitro modeller som presenterades hade blandade resultat. Andra sätt att potentiera behandlingar som involverar T cellerna presenterades av **Arnon Kater** (Nederländerna). Dr Kater presenterade data på singelbehandling med den bispecifika antikroppen epcoritamab. Man hade i studien valt ut patienter med Richter transformation med minst en tidigare behandling, så svårt sjuka patienter. Overall response (OR) var 53 % med en complete response (CR) på 42 %.

**Paolo Ghia** (Italien) presenterade resultat från behandlingsstudien SEQUIA arm D, där 64 behandlingsnaiva patienter med högriskmarkörer (del17p och/eller p53) inkluderades. De behandlades med kombinationen zanubrutinib (andra generationens BTKi) + venetoclax (BCL2i). Man kunde påvisa 100 % ORR med CR/CRi på 48 %, med en median follow up på 31,6 månader. PFS vid 12 samt 24 månader var på 95 respektive 94 %. Bra säkerhetsdata gällande kardiovaskulära biverkningar med endast 2 % som fick FF och 9 % med hypertension. Flertalet patienter har dock inte slutfört behandlingen ännu så mer data lär komma. Blir även spännande

att följa CELESTIAL-TNCLL, en fas 3 studie där man utvärderar zanubrutinib med sonrotoclax, nästa generation av BCL2-hämmare, vid första linjens behandling. Under konferensen presenterade **Stephen Opat** (Australien) en Fas 1 studie med samma kombination av läkemedel för R/R KLL. De flesta patienter hade "bara" fått en linjens behandling och kohorten var förhållandevis ung men de preliminära resultaten verkar lovande med 97 % ORR över alla doser testade och under den hittills uppnådda uppföljningstiden på 19,3 månader sågs progress enbart hos en patient. På temat av nästa generations BTKi så presenterade **Nitin Jain** (USA) data från en fas 2 studie där man behandlade KLL i första linjen med pirtobrutinib + venetoclax + obinutuzumab. Man uppnådde unmeasurable residual disease (uMRD) på 85 % i benmärg och 90 % i perifert blod efter 12 mån och man jämförde även detta mot en tidigare studie som Dr Jain presenterade på ASH förra året där man behandlade med ibrutinib + venetoclax. Man uppnådde då uMRD på 52 % vid 12 månader. Motsvarande siffra i den nu presenterade studien var uMRD4 på 95 % vid 12 månader. Toxiciteten var jämförbar med tidigare kombinationsstudier.

Samtidigt som nya generationens BTKi undersöks i olika kombinationer, presenteras nu långtidsdata på tidigare studier som använt ibrutinib i kombinationsbehandling. **Kerry Rogers** (USA) presenterade 7-årsuppföljning av en fas 2 studie gällande trippelbehandling med venetoclax + obinutuzumab + ibrutinib. Man hade där inkluderat en grupp med R/R KLL samt två grupper med behandlingsnaiva patienter (TN). Vid R/R uppnådde man uMRD hos 45 % i kohorten. PFS på 81,8 mån och median OS var inte nådd då utvärderingen gjordes men estimerades på 95 % OS vid 48 månader för R/R patienter. Hos båda grupperna av TN patienter så uppnåddes uMRD hos 60 respektive 56 %. PFS uppnåddes inte i den ena guppen och estimerades 91,8 % vid 48 månader, för den andra gruppen 88,5 månader. I denna studie så såg man inte någon skillnad i PFS oavsett om man uppnådde uMRD eller ej och man såg inte heller någon skillnad i om man hade en TP53-mutation eller ej.

**Barbara Eichorst** (Tyskland) presenterade förslag på uppdaterade europeiska riktlinjer från ESMO gällande första linjens behandling för KLL patienter. Dessa har ännu ej fastställts. De nya riktlinjerna kommer troligtvis vara publicerade till hösten.

**Conseulo Bertossi** (Italien) presenterade data från 10 000 KLL patienter, insamlade från flertalet center

i Europa, på vilka man genomfört Sanger-sekvensering samt next generation sequencing (NGS). Genom multivariatanalys så har man påvisat att P53 är den faktor som prognosticerar sjukdomen mest. Förekomst av TP53 mutation korrelerar till sämre prognos, oavsett förekomst av del17p samt mutationsstatus på IGHV. Det spelar heller ingen roll vilken variant allele frequency (VAF) patienten uppvisar, både minor- samt major mutationer ger lika dålig prognos. Förekomst av TP53 mutation ger också sämre behandlingsresultat jämfört de patienter som ej har TP53 mutation. Glädjande nog så verkar dock detta inte föreligga för behandling med BTKi.

Fina dagar i Madrid, första gången på EHA för mig och det gav verkligen mersmak. Nu laddar vi för Hematologidagarna i Gävle.



**Simon Golwin**  
Universitetssjukhuset Örebro

## Köldagglutininsjukdom

Dr **Josephine Vos** från Amsterdam föreläste om kronisk köldagglutininsjukdom (CAD) från diagnos till nya behandlingar. Köldagglutiner är antikroppar typiskt IgM kappa- som binder till erythrocyter och har högst affinitet runt 4 grader Celsius. Hos patienter med sjukdom är dock dessa antikroppar aktiva även vid normal kroppstemperatur. DAT är starkt positivt för C3d och negativt eller svagt positivt för IgG.

Ett av huvudbudskapen från föreläsningen var att CAD i princip aldrig är idiopatisk till skillnad från

AIHA där 50 % av fallen är idiopatiska. Antingen rör det sig om köldagglutiner sekundärt till NHL, CLL, EBV, mycoplasma etc. Tillståndet kallas då CAS (köldagglutinsyndrom) och är övergående när underliggande orsak behandlats. Dessa utgör 10-20 % av fallen. I övriga fall- 80-90 % - som tidigare betraktats som idiopatiska har man kunnat påvisa en liten klon indolent NHL som bara hittas i benmärgen (via immunhistokemi eller flödescytometri) i nästan alla fall. Klonen återfinns vanligen inte i blodet och radiologisk utredning är negativ, dvs det finns inga overta tecken på malignitet utan tillståndet påminner om en variant på MGUS. Detta kallas CAD. Den hemolytiska anemin vid köldagglutinsjukdom är ffa extravaskulär medierad av makrofager i levern som fagocyterar opsoniserade röda blodkroppar. I svåra fall aktiveras komplementsystemet med MAC-medierad intravaskulär hemolys som följd. Köldassocierade symtom (acrocyanos, Raynaud, domningar, smärtor) är IgM-medierade orsakade av agglutination.

De kliniskt vedertagna behandlingarna rituximab och R-bendamustin riktas mot den lymfoproliferativa klonen i benmärgen. För rituximab finns data från 2 prospektiva studier. Andelen respons var 50 % och durationen 8-10 månader. Det finns ingen data på R-underhåll även om tanken kan vara tilltalande. För R-bendamustin finns en prospektiv studie på 45 pat. Man gav 4 cykler. Response rate var 78 %. Effekten varar länge, medianduration för respons hade fortsatt inte uppnåtts efter 88 månader. Biverkningar var som väntat neutropeni och infektioner. 2 patienter utvecklade DLBCL.

Komplementhämmaren sutimlimab administreras intravenöst varannan vecka "tills vidare". I CADENZA-studien behandlades 22 patienter med sutimlimab, 20 fick placebo. Respons definierades som ökat Hb > 15 g/L och ej transfusionskrävande. Resultaten var 72 % respons i sutimlimabgruppen och 15 % i placebogrupper. De vanligaste biverkningarna var huvudvärk, hypertoni, rinit, Raynaudfenomen och acrocyanos. Det var vanligare med acrocyanos och Raynaud i behandlingsgruppen. Effekten varar länge men patienten fortsätter å andra sidan med behandlingen. De stora nackdelarna med läkemedlet är priset och att det används "tills vidare".

#### **Kommande behandlingar:**

- Riliprubart: aktiv C1s antikropp med förlängd halveringstid. En fas 1 studie med 12 patienter har gjorts för att hitta rätt dos. En enda dos

ledde till 3 månaders respons vilket är mer praktiskt än sutimlimab som ges varannan vecka. Biverkningarna är liknande dem som vid sutimlimab. En internationell fas 3 studie planeras.

- BTK-inhibitorer har studerats i en retrospektiv kohort på 15 patienter som fått ibrutinib (varav 4 CAD-LPD, 2 MYD88wt WM, 3 MYD88 muterad WM). Av 11 patienter med transfusionsberoende blev samtliga av med behovet. Det skedde en snabb men liten ökning av Hb. Acrocyanos förbättrades hos 9/9 patienter. Det planeras studie med zanabrutinib.
- Daratumumab som monoterapi visade en snabb ökning av Hb och acrocyanos förbättrades hos 67 %.

Vid fulminant kall autoimmun hemolys (cAIHA) – (definition Hb < 80 och transfusionsbehov mer än 1 ggr/vecka) är problemet att det med R och R-bendatar flera månader innan effekt uppnås. Steroider har vanligen ingen effekt, inte heller splenektomi. Effekten av sutimlimab, daratumumab och ibrutinib kommer inom ett par veckor. Rent praktiskt behöver man ge patienten understödande behandling med transfusioner i värmare, EPO (om relativ retikulocytopeni), LMWH-profylax och folsyra. Så snart man uteslutit mycoplasma eller EBV kan man starta rituximab. Plasmaferes kan ges i akuta fall men har kortvarig effekt. Här har också komplementinhibitorerna en roll framöver. I framtiden blir dessa troligen aktuella för att "bridgea" i akutfasen medan man väntar på att R eller R-kemo har effekt.

**Sophie Larsson**  
Eksjö

#### **MDS**

Jag vill tacka SFH för stipendiet som gjorde det möjligt för mig att resa till Madrid och delta vid min första EHA-konferens. Dagarna bestod av många intressanta föreläsningar där jag bevakade området MDS, samt presenterade min poster på samma tema.

Ett stort fokus på föreläsningarna låg på området klonal hematopoies och vad som driver dessa tillstånd till sjukdom, hur de presenteras i kliniken samt hur patienter med dessa tillstånd skall omhändertas. **Alba Rodriguez-Meira** (Boston, USA) presenterade "Targeting inflammation: How aging and chronic inflammation promotes leukemic transformation". I sitt arbete har hon

genom target sequencing och genetiska analyser studerat pre-leukemiska stamceller (preLSC). En subgrupp av dessa preLSC verkar uppreglera inflammationsassocierade transkriptionsfaktorer vilket bidrar till en pro-inflammatorisk miljö som kan vara bidragande till att driva sjukdom, då man sett att patienter som transformerade till sjukdom som AML och MDS hade hög uppreggling av pro-inflammatoriska gener. Detta verkar gälla för flera mutationer, bland annat TET2, DNMT3A, TP53 och ASXL1. Hur inflammationen uppstår är fortfarande oklart. En teori är begreppet "inflammaging", dvs. att inflammation uppstår i den åldrande benmärgen och kan bidra till sjukdomsutveckling.

**Carsten Müller-Tidow** (Heidelberg, Tyskland) presenterade under rubriken "Vad en hematolog bör veta om CHIP och åldrande". Utvecklingen av myeloida sjukdomar är en serie av händelser där man går från åldersrelaterad klonal hematopoies (Age-related clonal hematopoiesis, ArCH), klonal hematopoies av osäker potential (Clonal hematopoiesis of indeterminate significance; CHIP), klonal cytopeni av osäker signifikans (Clonal cytopenia of unknown significance; CCUS) och till sist MDS och AML. Definitionen av de olika stadierna beror på VAF (variant allele frequency), grad av dysplasi, förekomst av cytopeni(er) samt förekomst av blaster i benmärgen. Relevansen och uppföljning av klonal hematopoies beror på riskanalys med den slutgiltiga frågeställningen – "vad är risken för progression till sjukdom?". Där vägs bland annat faktorer som mutationstyp, VAF och grad av perifera blaster in. Ett budskap var att benmärgsundersökning ej behöver genomföras om man inte har någon misstanke om underliggande hematologisk sjukdom eller någon högrisk-situation föreligger. Dock bör man överväga att remittera patienten till en kardiolog för genomgång av kardiovaskulära riskfaktorer, då risken för att drabbas av kardiovaskulära händelser är betydligt högre än för hematologiska maligniteter. Patienter med CHIP har ca 1-3 % risk att utveckla myeloida maligniteter under en 10-årsperiod. Om man istället har CCUS är den risken ca 8-10 %. CHIP/CCUS med endast DNMT3A har generellt en god prognos med låg risk att utveckla myeloida maligniteter, jämfört med övriga genvarianter (Weeks et al, NEJM Evid 2023). Ett risk-score för bedömning av CHIP och CCUS finns framtaget, Clonal Hematopoiesis Risk Score (CHRS), vilket kan hjälpa till i bedömningen av risk för utveckling

av hematologiska maligniteter och hur patienterna bäst bör följas upp. Indikationer på att patienter bör monitoreras är om man bär på högriskmutationer (tex TP53, FLT3, JAK2, RUNX1), VAF > 20 %, ≥2 distinkta mutationer, ålder ≥65 år, förhöjt RDW och/eller MCV, klinisk betydelsefull cytopeni eller andra komorbiditeter som kräver extra övervakning. Dock finns inga tydliga riktlinjer ännu hur och var dessa patienter bör följas, utan det blir ett övervägande från fall till fall.

**Benjamin Ebert** (Boston, USA) visade att olika genvarianter som driver CHIP är associerade med olika fenotyper. Till exempel har CHIP med varianter i TET2 och JAK2 ca dubbelt så hög risk för utveckling av kronisk leversjukdom (undantaget fettlever) jämfört med normalbefolkningen (Wong et al., Nature 2023). CHIP med genvarianter i JAK2 ger en påtagligt ökad risk för att utveckla venösa tromboser, medan DNMT3A är associerat med "ben-fenotyp", dvs ökad risk för osteoporos. Mer studier behövs för att förstå hur olika typer av CHIP ger olika fenotyp där ett multiprofessionellt omhändertagande kan vara nödvändigt. På samma tema pratade **Jose Fuster** (Madrid, Spanien) om hur CHIP ökar risken för kardiovaskulära sjukdomar. Klonal hematopoies som drivs av vissa somatiska genvarianter är associerat med ökad incidens av aterosklerotiska sjukdomar i hjärta och kärl samt hjärtsvikt. En studerad gen är TET2, som verkar vara associerad med högre risk för aterosklerotisk kardiovaskulär sjukdom. Avsaknad av TET2 i makrofagerna genom loss-of-function varianter leder till överuttryck av interleukiner, som kan bidra till accelererad utveckling av ateroskleros. Man har i en klinisk studie (CANTOS, NEJM 2017) administrerat Canakinumab (anti IL-1β) till patienter som genomgått hjärtinfarkt och som också hade förhöjt CRP i efterförloppet. Man såg då en minskning av återkommande ischemiska kardiovaskulära händelser, dock med ökad risk för allvarliga infektioner som biverkan. Som en vidare studie undersöktes samma patientgrupp som också bar på TET2-mutationer, då man hypotetiserade att denna patientgrupp borde ha ytterligare fördelaktig respons på läkemedlet. Man såg då en 62 % relativ riskreduktion för aterosklerotiska kardiovaskulära sjukdomar hos bärare av TET2-varianter vs 7 % hos patienter utan CHIP (Svensson et al, JAMA Cardiology 2022). Dock bör denna data tolkas med försiktighet, då detta var en retrospektiv analys av CANTOS-studien där denna analys ej planerades

initialt. Flera studier pågår för att undersöka om och hur andra genes bidrar till utveckling av kardiovaskulär sjukdom, bl.a. DNMT3A, TP53 och PPMD1.

**Kirsten Grønbeck** (Köpenhamn, Danmark) pratade under rubriken "Are we ready for pre-emptive therapy?" där olika aktuella kliniska fas I-III-studier vid CCUS och lågrisk-MDS (LR-MDS) avhandlades. Huvudbudskapet var att terapierna måste vara icke-toxiska i och med att det är ett förstadium till sjukdom som behandlas, samt att fler, större och randomiserade studier behövs innan pre-emptive-behandling kan rekommenderas. Några studier som togs upp var bland annat användandet av Metformin vid CCUS och LR-MDS för att förhindra leukemiutveckling (fas 2, singel-arm-studie), Enasidimib vid CCUS och varianter i IDH2 (fas 2, singel-arm-studie) samt Vitamin C hos patienter med lågrisk myeloida maligniteter (EVITA, randomiserad, placebokontrollerad, blindad, parallellgrupp, fas 2-studie).

I sessionen om pågående studier av immunterapier vid MDS diskuterades detta ämne vidare ytterligare. Flertalet kliniska studier presenterades, varav ett axplock redovisas. **Amer M. Zeidan** (New Haven, USA) presenterade de senaste resultaten från STIMULUS-MDS2-studien (fas 3, randomiserad, dubbelblindad, placebokontrollerad), där Sabatolimab + AZA jämfördes mot placebo + AZA hos patienter med högrisk-MDS eller CMML-2. Sabatolimab är en immunterapi riktad mot TIM-3, en immuno-myeloid regulator som uttrycks på immun- och leukemiska celler. Man fann en fördelaktig trend avseende OS, CR, PFS och LFS, men studien mötte ej dess primära endpoint avseende OS. Kombinationen sabatolimab + AZA var dock generellt väl tolererad.

**David Sallman** (Tampa, USA) presenterade de finala analyserna från ENHANCE-studien (fas 3, randomiserad, dubbelblindad) där magrolimab + AZA jämfördes mot placebo + AZA hos patienter med HR-MDS. Magrolimab är en monoklonal antikropp riktad mot CD47, en antifagocytisk signal som överuttrycks på cancerceller. Inte heller i denna studie möttes primära endpoints (PR och OS). Det fanns ingen statistiskt signifikant skillnad i OS mellan armarna och det fanns dessutom en trend mot sämre OS i magrolimab + AZA-armen. Tillägg av magrolimab till AZA resulterade i mer TEAE:s överlag, inklusive grad  $\geq 3$ , vilket ledde till

avbrytande av behandling och överlag fler dödsfall i interventionsgruppen.

Sammantaget var det en trevlig första upplevelse av EHA och jag hoppas få chansen att delta fler gånger framöver.



**Anna Tranberg**

Karolinska Universitetssjukhuset

## Myelom

Tack till SFH för stipendiet efter avklarad specialisttentamen som tog mig till ett junihett Madrid, där jag bevakade myelom. Det var ett fullspäckat schema med långa dagar. Det serverades tapas och vin på vissa kvällsföreläsningar vilket var ett trevligt inslag men måhända suboptimalt för djupinläringen.

Presentationerna dominerades som förväntat av studier på bispecifika antikroppar och CAR-T, ett axplock följer nedan. Hur dessa effektiva behandlingar bäst ska användas är inte klarlagt, båda klasserna av läkemedel aspirerar givetvis på att användas som primärbehandling. Den mest karismatiska föreläsaren var **Leo Rasche** (Würzburg) som lyfte flera fördelar med bispecifika antikroppar över CAR-T då de är billigare, är direkt tillgängliga utan den tidsåtgång och risk för misslyckad tillverkning som kommer med CAR-T, och de kan kombineras med andra myelomläkemedel (ett flertal studier pågår). Han lyfte också betydande skillnader i biverkningsprofil där GPRC5D-riktad antikropp (Talquetamab) är förenad med klart mindre risk för långvariga infektioner jämfört med BCMA-riktade bispecifika antikroppar, dock till priset av besvä-

rande biverkningar på smaksinne och naglar. Som motvikt påtalade efterföljande föreläsare **Jesus Berdeja** (Nashville) den utveckling som sker med nya tekniker för att snabbare och säkrare kunna framställa CAR-T och att det är den enskilda terapi som har bäst behandlingsresultat. Det är lätt att entusiasmeras av de fantastiska resultaten med de nya terapierna, detta grumlans dock av min tveksamhet till hur vårt sjukvårdssystem ska kunna bekosta dessa behandlingar i första linjen till flertalet av alla myelompatienter.

## CAR-T

**Juan Du** (Shanghai) presenterade häpnadsväckande resultat i en fas-1-studie med dubbelt riktade (BCMA + CD19) CAR-T (GC012F) som förstalinjesbehandling på högriskmyelom på 22 transplantabla patienter där samtliga responderade med VGPR eller bättre, och 21/22 uppnådde MRD-negativ sCR under en medianuppföljningstid på 25,2 månader. Endast 6/22 hade CRS grad 1-2. Ingen patient hade CRS grad 3 eller mer, inget fall av ICANS. Dessa fantastiska utfall behöver givetvis verifieras i uppföljande studier.

**Wilfried Roeloffzen** (Groningen) presenterade kohort D i CARTITUDE-2, där 17 patienter som ej uppnått CR efter autolog stamcellsbehandling gavs CAR-T-behandlingen Cilta-cel vilket resulterade i MRD-negativitet hos 80 %, inga fall av CRS grad 3-4 eller ICANS.

Hur går det för de patienter som inte svarar så bra som man hoppas på CAR-T-behandling? **Sarah Cayla** (Paris) presenterade data från DESCAR-T-registret av patienter med tidig relaps (< 6 månader) efter Ide-cel (BCMA-riktad CAR-T) som behandlats med bispecifika antikroppar där resultaten generellt var dystra med kort OS (17,9 månader). Det fanns en icke signifikant trend till något bättre resultat med GPRC5D-riktade bispecifika antikroppar jämfört med BCMA-riktade vilket ter sig rimligt då målstrukturen var en annan än den för CAR-T-behandlingen.

## Bispecifika antikroppar

**Shaji Kumar** (Rochester) presenterade data från CAMMA-2 studien av bispecifika antikroppen Cevostamab (riktad mot FcRH5 och CD3) till trippelklassrefraktära patienter som fått en tidigare BCMA-innehållande behandling, med ORR på 60 % av de som fått antikropps-konjugat riktad mot BCMA och 73 % hos de som fått CAR-T.

**Suzanne Lentsch** (New York) presenterade data på 14-månadersuppföljning från LINKER-MM1-studien. Linvoseltamab som är en BCMA och CD3-riktad bispecifik antikropp gavs till patienter som progresserat på minst 3 linjers behandling, med ORR 71 % och CR > 50 %.

**Katja Weisel** (Hamburg) presenterade resultat med ABBV-383, en BCMA och CD-3 riktad bispecifik antikropp, som man testat att ge i monoterapi var 4:e vecka med goda resultat, vilket såklart är tilltalande särskilt för patienter med längre resväg till behandling. Effekt kommer undersökas närmare i fas-3-studien CERVINO.

**Pieter Sonneveld** (Rotterdam) presenterade uppdaterade resultat från PERSEUS-studien av transplantabla myelompatienter som i första linjen fick induktionsbehandling med Daratumumab-VRD följt av autolog stamcellstransplantation och efterföljande Daratumumab-Lenalidomid-underhåll. De hade föga förvånande klart bättre behandlingsresultat än de som fick VRD i induktionsbehandling följt av autolog stamcellstransplantation och Lenalidomid-underhåll, där drygt dubbelt så många (65,1 % vs 32,2 %) uppnådde MRD-negativitet, och där en för mig påfallande hög andel MRD-negativitet först inträdde under underhållsbehandlingen.

**Philippe Moreau** (Nantes) redogjorde för en 6-årsuppdatering av CASSIOPEIA-studien som förstalinjesbehandling till transplantabla myelompatienter där man jämfört 4 Daratumumab-VTD som induktion följt av autolog stamcellstransplantation följt av konsolidering med Daratumumab-VTD vs induktion med VTD följt av av autolog stamcellstransplantation följt av konsolidering med VTD, följt av en andra randomisering bland de patienter som svarat med minst PR till observation eller Daratumumab-underhåll. Det imponerande med denna studie är de långtidsdata som finns, där man ser en median-PFS på 83,7 månader med Daratumumab-VTD jämfört med 52,8 månader med VTD och en vinst i OS (86,7 % vs 77,7 %), detta oavsett utfall i den andra randomiseringen av underhållsbehandling eller ej. Allra bäst gick de för de som fick Daratumumab-VTD följt av Daratumumab-underhåll som hade en PFS på 60,3 % efter 72 månaders uppföljning, att jämföra med 50,5 % hos de som fick Daratumumab-VTD i första randomiseringen och sedan randomiserades till observation.

**Xavier Leleu** (Poitiers) presenterade resultat från BENEFIT-studien som jämförde Isatuximab-VRD

mot Isatuximab-RD som förstalinjesbehandling till icke transplantabla myelompatienter, där Isatuximab gavs dag 1, 8 och 15 i 28-dagars cykler de första 12 behandlingscyklerna, dag 1 och 15 i cykel 13-19 och sedan gavs endast Isatuximab och Lenalidomid i bägge armarna. Detta resulterade i en klart förbättrad andel MRD-negativitet för Isatuximab-VRD (53 % vs 26 %) till priset av högre andel neuropati, infektioner, perifera ödem och trombocytopeni.

**Thierry Facon** (Lille) presenterade IMROZ-studien där Isatuximab-VRD jämfördes mot VRD som förstalinjesbehandling för icke transplantabla myelompatienter. Isatuximab-VRD gavs i 4 stycken 6-veckorscykler följt av Isatuximab-RD tills progression, samma behandling utan Isatuximab i jämförelsearmen. Det sågs en 60-månaders PFS på 63,2 % för Isatuximab-VRD jämfört med 45,2 % i jämförelsearmen. Det gick ännu inte att påvisa en vinst i OS.



**Jakob Bergman**  
Falun lasarett

## Transplantation

Tack vare ett generöst stipendium från SFH fick jag möjlighet att delta i EHA-kongressen i den vackra staden Madrid. Under kongressen valde jag att fokusera på stamcellstransplantation, ett område med relativt få presentationer i år. Detta gav mig, som förstagångsbesökare, en utmärkt möjlighet att fördjupa mig i det breda spektrumet av forsknings-

resultat. Nedan följer ett axplock av de mest intressanta bidragen inom stamcellstransplantation.

**Antonio Jimenez Jimenez** (USA) presenterade en studie om post-transplant cyklofosfamidbaserad GvHD-profylax efter transplantation med mismatched unrelated donor (MMUD) med perifer blodstamcellskälla (PBSC). Individer med olika etniska bakgrunder står inför stora utmaningar gällande donatorval. Genom att tillåta en högre grad av mismatch kan fler patienter hitta lämpliga donatorer. Studien inkluderade 70 vuxna med AML, MDS och ALL som erhöll RIC-konditionering. Medianåldern för donatorerna var 25 år, och 55 % var kvinnor. HLA-matchningsnivåerna var 67 % för 7/8, 27 % för 6/8 och 6 % för 5/8. Resultaten visade en ettårig överlevnad (OS) på 79 %. Sekundära utfall inkluderade GvHD- och återfallsfri överlevnad på 47 % efter ett år, 43 % aGvHD grad II-IV, 9 % aGvHD grad III-IV, 9 % cGvHD, 13 % NRM, 21 % återfall samt 6 % primary graft failure dag 28. Jämfört med BMT CTN 1703-studien observerades en liknande OS vid användning av benmärgsgraft. Frekvensen av GvHD och andra komplikationer var jämförbara med de hos HLA-matchade donatorer, vilket tyder på att MMUD kan öka tillgången till hematopoetisk stamcellstransplantation. Diskussionen fortsatte med jämförelser mellan haploidentiska och MMUD-donatorer, där cyklofosfamid (PTCy) ansågs bättre än ATG för mismatched transplantation.

**Francesco Passamonti** (Italien), **Nikolaus Kroger** (Tyskland) och **Alessandro Vannuchi** (Italien) ledde en paneldiskussion som utforskade innovativa strategier och utvecklande metoder vid benmärgstransplantationer för myelofibros. Diskussionen belyste utmaningar som GvHD, transplantationsrelaterad dödlighet och återfall. Vidare diskuterades behovet av förbättrad patientselektion baserad på sjukdomsriskstratifiering, timing för transplantation och rollen av JAK-hämmare. Sammanfattningsvis betonades vikten av att minska mjältstorlek och inflammation som förbättrande faktorer inför transplantation, med potential att minska komplikationer i efterförloppet. Dessutom framhölls betydelsen av övervakning av drivermutationer i kombination med chimerism för att förhindra återfall.

**Kristin Rathje** (Tyskland) presenterade en studie som fokuserade på kliniska utfall och immunologiska effekter av allogen stamcellstransplantation för myelofibros under olika JAK-hämmande strategier. Studien inkluderade 109 patienter med

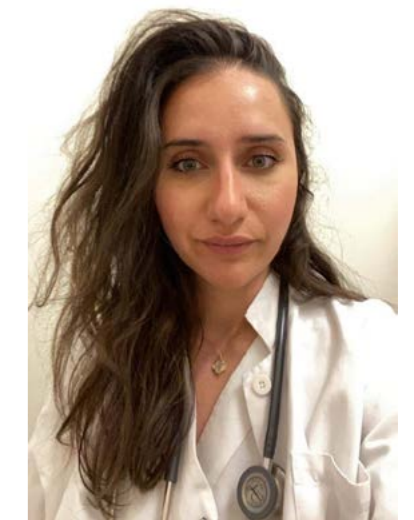
primär eller sekundär myelofibros som genomgått allogen stamcellstransplantation mellan 2010 och 2023. Pre-transplantgruppen behandlades med Ruxolitinib/Fedratinib fram till start av konditioneringsbehandling, medan peri-transplantgruppen behandlades med Ruxolitinib/Fedratinib fram till dag 28 post-transplantation med dosreduktion från dag 21. Resultaten visade att pre-transplantgruppen hade förbättrad OS jämfört med gruppen utan JAK-hämmare. Peri-transplantgruppen visade bättre OS, men i mindre utsträckning än pre-transplantgruppen. Återfallsfrekvenserna var lägre hos patienter som fick JAK-hämmare före eller under transplantationen. Incidensen av aGvHD var lägre i pre-transplantgruppen, medan cGvHD-frekvenserna var likartade mellan grupperna. Studien tyder på att tidpunkten för JAK-hämning spelar en betydande roll för transplantationsresultat, med pre-transplant JAK-hämning som ger mest nytta vad gäller överlevnad och återfallsfrekvenser samt potentiellt minskad risk för aGvHD.

**Yasushi Onishi** (Japan) presenterade en fas 3-studie som utvärderade Belumosudil, en selektiv ROCK2-hämmare, för steroidberoende eller steroidrefraktär GvHD. Belumosudil hämmar selektivt Rho-associerat coiled-coil proteinkinasa 2 (ROCK2), vilket leder till nedreglering av Th17-positiva och follikulära T-celler samt uppreglering av regulatoriska T-celler. Läkemedlet är godkänt för cGvHD i USA, Storbritannien, Kanada och Japan. Studien fokuserade på både effekt och säkerhetsprofil vid 48 veckor efter inklusion och inkluderade 21 patienter med måttlig till svår cGvHD, steroidberoende eller steroidresistent sjukdom med färre än tre tidigare systemiska behandlingar. Resultaten visade signifikant förbättring av GvHD-symptom, kort tid till behandlingsvar med lång varaktighet, förbättrad organfunktion och kortisonreduktion. Biverkningsprofilen var konsekvent med tidigare studier och visade hanterbara biverkningar.

**Christoph Stein-Thöringer** (Tyskland), **Marcel van den Brink** (USA) och **Ricardo Masetti** (Italien) föreläste om mikrobiomets roll vid CAR-T-behandling och allogen stamcellstransplantation. Tarmmikrobiomet interagerar med immunförsvaret och fungerar som en immunmodulator. Data tyder på att dysbios i tarmmikrobiomet är associerat med försämrat utfall efter cancerimmunoterapi, med sämre behandlingsvar och ökad toxicitet vid CAR-T-cellterapi, samt ökad risk för komplikationer vid allogen stamcellstransplantation, inklusive

infektioner och GvHD. Forskningen belyste mikrobiomets roll som biomarkör, mekanismerna bakom mikrobiom-värd-interaktioner och möjligheter till terapi genom mikrobiom- eller metabolommodulering för att förbättra behandlingsresultat. Förändrade mikrobiella gallsyror förvärrar GvHD, medan minskad diversitet i mikrobiomet är associerat med sämre total överlevnad och ökad risk för letal GvHD. Antibiotika som Pip-Taz och karbapenemer påverkar mikrobiomet och leder till sämre behandlingsresultat. Kost med högt kalori- och fiberintag korrelerade positivt med mikrobiomdiversitet och förekomst av skyddande bakterier som Blautia.

Jag rekommenderar varmt mina kollegor att ansöka om SFH resestipendium. Stort tack till SFH för denna lärorika och minnesvärda resa.



**Joanne Silan**  
Universitetssjukhuset

## TTP

Ett roligt föreläsningssupplägg är det i debatt-format där två föreläsare argumenterar för respektive emot en viss fråga inom ett ämne. En av dessa debatter hade titeln "TTP: Is plasmapheresis history"? Professor **Mary Scully** från UCLH (London), argumenterade för (eller snarast för att det kommer att bli historia framöver). Det var över 45 år sen plasmaferes började användas som behandling vid TTP. Nackdelar är behov av centralvenös infart, citrat toxicitet, risk för överföring av patogener som vid transfusion av blodprodukter i allmänhet, allergiska reaktioner och den stora volymen plasma som behövs vid behandlingen; i sitt över 40 liter per TTP episod. Nu finns caplacizumab som binder till trombocyternas inbindningsplats på vWF. Läkemed-

let förebygger intravaskulär trombos, ökar trombocytantalet och minskar dödligheten vid TTP. Innan caplacizumab introducerades hade ingen förändring i mortalitet och morbiditet skett gällande TTP sedan 80-talet. Caplacizumab minskar behovet av sjukhusvård, plasmaferes och intensivvård. Fallbeskrivningar finns där man behandlat patienter med TTP med enbart tripletten caplacizumab, steroider och rituximab framgångsrikt. Studier pågår också med rekombinant ADAMTS 13. Fas II-studier har gjorts på patienter med akut förvärvad TTP som randomiserades mellan plasmaferes och placebo eller plasmaferes och rekombinant ADAMTS 13. Man såg att patienterna som erhöll rekombinant ADAMTS13 normaliserade sina nivåer av proteinet i blodet medan nivåerna ökade mer blygsamt och övergående hos patienterna som fick enbart plasmaferes.

Standardbehandling för TTP numera är plasmaferes, caplacizumab, steroider och rituximab. I framtiden tror Dr Scully att rekombinant ADAMTS 13 kommer att ersätta plasmaferes och kombineras med de övriga preparaten. Om resultaten av de fortsatta studierna med rekombinant ADAMTS13 går som förväntat skulle man kunna ge en patient med misstänkt TTP läkemedlet utan att invänta svar på ADAMTS13-nivåer från lab då det inte är skadligt för patienten. Detta istället för att starta plasmaferes på misstanke.

Dr **Paul Coppo** från Hôpital Saint-Antoine (Paris) argumenterade emot att plasmaferes är historia. Han menade att det fortsatt finns begränsad erfarenhet av plasmaferes-fria regimer vid TTP, framför allt i svårare fall, och med nuvarande kunskap är det bara patienter med milda symtom som ska erbjudas detta. I de studier som gjorts där man exkluderat plasmaferes från standardbehandlingen har många av patienterna varit fall med relaps som upptäckts tidigt då patienten redan varit under noggrann uppföljning och därmed har patienten inte haft så mycket symtom. De kliniska studierna som gjorts har inte inkluderat de svårast sjuka patienterna. Dr Coppo menar att en förutsättning för plasmaferes-fri behandlingsregim är att man snabbt kan komma till diagnos och särskilja TTP från andra trombotiska mikroangiopatier. Det kräver tillgång till snabb analys av ADAMTS 13 aktivitet (vilket i Sverige ju fortfarande bara utförs vid få lab i landet) och caplacizumab måste finnas tillgängligt direkt efter diagnos har ställts. Dr Coppo tror också att plasmaferes kommer

försvinna framöver men osäkert om det kommer räcka med enbart caplacizumab och immunsuppression. Behovet att tillföra ADAMTS13 till de mest sjuka patienterna finns fortsatt vilket man nu gör via plasmabyte men i framtiden med rekombinant ADAMTS13.

**Sophie Larsson**  
Eksjö

## Young EHA

Två glada läkare åkte tillsammans till Madrid nu i juni för att delta i EHA-kongressen. Resan började, som vanligt, med tågstrul men till slut kom vi fram till ett varmt och soligt Madrid. Jag var där som bihandledare för två unga läkarkandidater och har nyligen även tagit över som Sveriges representant för ST-läkare i hematologi inom EHA ("Young EHA"). Vi var fler än bara vi två från Sahlgrenska; många hade posterpresentationer eller muntliga presentationer. Min resekompis Lena skulle dessutom skriva EHA-tentan, modigt!

Första dagen bjöd Young EHA på fyra sessioner, alla riktade till unga forskare. Det är viktigt för unga forskare att träffa andra, få nya idéer och eventuellt starta nya samarbeten. Denna session rekommenderas för alla forskningsintresserade, och unga forskare kan själva skicka in abstracts för att presentera. Detta är ett initiativ från Young EHA för att lyfta unga forskare i hela Europa.

Första kvällen innehöll ett möte och en kort session om patientens deltagande i sin egen behandling. Flera länder i Europa har nu patientrepresentanter som hjälper till med att skriva riktlinjer inom olika sjukdomskategorier. Jag tror att Sverige har kommit långt jämfört med många andra länder, men det finns alltid utrymme för förbättring. Alla i panelen under sessionen var eniga om att patientens roll är mycket viktig och kommer förmodligen bli ännu viktigare i framtiden med all digitalisering av vården.

Under veckan fanns två olika sessioner från Young EHA, en om palliativ medicin och den andra om hur vi kan minska avfall inom biologisk forskning och i kliniken. Viktiga ämnen att tänka på, både för att minska klimatpåverkan och kostnader. För yngre kollegor fanns flera utbildningspresentationer, med fokus på läkare som inte har arbetat så länge inom hematologi. Om man hade registrerat sig kunde man se på föreläsningarna online fram till den 15

augusti. Smidigt och bra att kunna titta på efteråt, särskilt när många intressanta föreläsningar var samtidigt.

Young EHA driver olika projekt. Just nu pågår en undersökning av ST-utbildning i Europa, hur den ser ut i olika länder. Nästa år kommer Young EHA att publicera en bok för alla unga hematologer eller ST-läkare som innehåller riktlinjer för akuta händelser inom hematologi. Boken kommer att finnas både i tryckt form och online på hemsidan. Om man är medlem finns dessutom flera kurser och utbildningsmöjligheter. *Jag tror att många unga ST-läkare kan ha nytta av detta och det är nästan gratis att bli medlem om man är under 35 år.* Alla kliniker bör egentligen betala för sina ST-läkare så att vi kan delta på kongressen och ta kurser online för att utvecklas.

Vi ses sedan i Milano nästa år!



**Ingigerdur Sólveig Sverrisdóttir**  
Sahlgrenska Universitetssjukhus

**HyQvia – det enda faciliterade subkutana immunglobulinet (fSCIG)<sup>1,2,3\*</sup>**

\* HyQvia innehåller rekombinant humant hyaluronidas, som ökar permeabiliteten i den subkutana vävnaden genom tillfällig depolymerisering av hyaluronsyra. Detta gör att större volymer kan administreras jämfört med utan hjälpen från hyaluronidas, vilket underlättar infusionen av HyQvia.

Referenser: **1.** HyQvia produktresumé **2.** Brill V, Hadden RDM, Brannagan TH III, et al. Hyaluronidase-facilitated subcutaneous immunoglobulin 10% as maintenance therapy for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: The ADVANCECIP 1 randomized controlled trial. J Peripher Nerv Syst. 2023;28(3):436-449. doi:10.1111/jns.12573 **3.** Hizentra produktresumé

**HyQvia** (humant normalt immunglobulin [immunglobulin 10 % eller Ig 10%] och rekombinant humant hyaluronidas [rHuPH20]), 100 mg/ml, infusionsvätska, lösning för subkutan användning. Farmakoterapeutisk grupp: Humant, normalt immunglobulin för extravaskulärt bruk. ATC-kod: J06BA01, Rx, F. Indikationer: Substitutionsterapi till vuxna, barn och ungdomar (0–18 år) vid: primära immunbristsjukdomar (PID) med försämrad antikropsproduktion (se produktresumés avsnitt 4.4); sekundära immunbristsjukdomar (SID) hos patienter som lider av svåra eller återkommande infektioner, ineffektiv antimikrobiell behandling och antingen visad specifik antikropsbrist (PSAF)\* eller en IgG serumnivå på < 4 g/l. \*PSAF = oförmåga att uppbära åtminstone en 2-faldig ökning av IgG-antikropstiter för pneumokockpolsackarid- och polypeptidantigenvacciner. Immunmodulerande behandling till vuxna, barn och ungdomar (0 till 18 år) vid: kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyneuropati (CIDP) som underhållsbehandling efter initiering med intravenöst immunglobulin (IVIg). Kontraindikationer: HyQvia får inte ges intravenöst eller intramuskulärt. Överkänslighet mot den aktiva substansen (IgG) eller mot något hjälpämne. Överkänslighet mot humana immunglobuliner, speciellt vid sällsynta fall av IgA-brist när patienten har antikroppar mot IgA. Känd systemisk överkänslighet mot hyaluronidas eller rHuPH20. Varningar och försiktighet: Behandling ska initieras och övervakas under tillsyn av läkare med erfarenhet av behandling av immunbrist/CIDP. För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras. Infusionshastighet som anges i produktresumés avsnitt 4.2 ska följas. Patienter måste övervakas under hela infusionsperioden, och minst 20 minuter därefter. Vid biverkningar ska infusionshastigheten sänkas eller infusionen avbrytas. Lätta försiktighet hos patienter med riskfaktorer för tromboemboliska händelser. Säkerställ att patienten är tillräckligt hydrerad före administrering. Immunglobuliner kan i sällsynta fall orsaka hemolys. Aseptiskt meningesyndrom har rapporterats. Innehåller natrium. Vaccinering med levande försvagat virusvaccin bör ske tidigast 3 månader efter HyQvia-administrering. Ska endast ges med försiktighet till gravida och ammande kvinnor. Förmågan att framföra fordon och använda maskiner kan försämrats av vissa biverkningar förknippade med här läkemedlet, t.ex. yrsel. Patienter som upplever biverkningar under behandlingen bör vänta tills dessa går över innan de framför fordon kör bil eller använder maskiner. För fullständig information och priser, se [www.fass.se](http://www.fass.se). Datum för översyn av produktresumé: 01/2024. Kontakt: Takeda Pharma AB, [infosweden@takeda.com](mailto:infosweden@takeda.com).

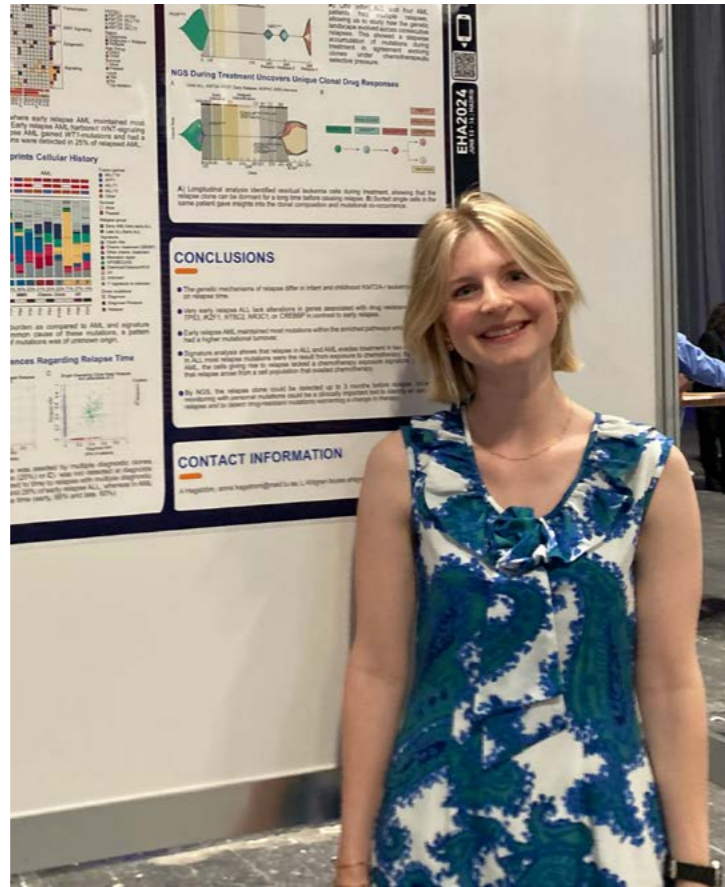
C-APROM/SE/HYQ/0112 Juni 2024

Takeda Pharma AB, Tel: 08-731 28 00, [www.takeda.se](http://www.takeda.se)





**Gisela Barbany** (Stockholm, P385) har ansvarat för en liknande interimspanalys av 143 sekventiella ALL-prover (102 barn, 41 vuxna; 122 BCP-ALL, 21 T-ALL) rekryterade vid sex centra. Kombinerad WGS och WTS (WGTS) upptäckte alla klassdefinierande lesioner i 88 BCP-ALL-fall som hittades av SoC. Dessutom identifierade WGTS klassdefinierande rearrangemang i 4/143 fall som missades av SoC. Dessa inkluderade ett fall med en P2PY8::CRLF2-fusion och tre fall med ABL-klassrearrangemang. Utöver de lesioner som identifierats av SoC upptäckte WGTS nya klassdefinitioner enligt WHO:s 5:e klassifikation eller ICC i 24/29 B-ALL-fall utan protokolldefinierade lesioner, dvs. B-other ALL. De vanligaste var BCP-ALL med BCR::ABL-liknande funktioner (n = 6) och PAX5-alt BCP-ALL (n = 5). Vid T-ALL identifierade WGTS fem högrisk genetiska lesioner (KMT2A n = 3 och ABL-klass n = 2) och kandidatdrivande lesioner i ytterligare åtta prover. Integrationen av WGS och WTS identifierade sammanfattningsvis alla primära obligatoriska avvikelser, vilket möjliggjorde en korrekt klassificering av alla fall. Dessutom uppvisade den stora majoriteten av B-övriga ALL fall nya klassdefinierande förändringar. Å andra sidan måste detektionen av fokala deletioner förbättras ytterligare för att möjliggöra finjustering av genetisk riskkategori i alla fall.

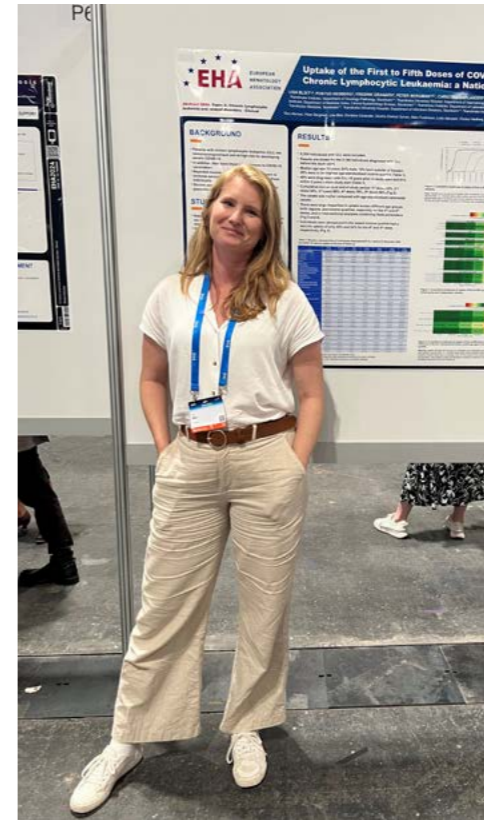


**Lousie Ahlgren** (Göteborg, P368) har utfört helgenom- och exomsekvenser av 21 spädbarn och 13 barn med återfall av KMT2A-r ALL (n = 22) eller AML (n = 12) och longitudinell djupsekvenser av 258 prover hos 30 patienter med patientspecifika primär inklusive KMT2A-rearrangemang. Mekanismerna för återfall hos KMT2A-muterade spädbarn och barndoms ALL skiljer sig beroende på när tid för återfall inträffar. Återfall före 9 månader från diagnos kännetecknas av en brist på förvärvade drivande mutationer som tyder på en inneboende läkemedels-resistens. Återfall efter 9 månader kännetecknas däremot av en hög frekvens av kemoresistens-associerade mutationer som uppstått vid återfall. Oftast påverkade dessa mutationer TP53 och IKZF1, och ibland NT5C2, CREBBP, NR3C1, PRPS2. Totalt 75 % av tidiga återfall vid ALL uppvisade sådana förändringar. Vidare visar signaturanalys av återfall vid ALL och AML att dessa undgått behandling på

två olika sätt. Hos ALL var de flesta återfallsmutationer resultatet av exponering för kemoterapi. Detta i motsats till AML där cellerna som gav upphov till återfall saknade en kemoterapiexponeringssignatur, vilket tyder på att återfall uppstod från en cellpopulation som undvek kemoterapi.

**Carl Sandén** (Lund) har intresserat sig för checkpoint-hämning som har gett anmärkningsvärda resultat i många cancertyper, medan effekterna vid AML har varit blygsamma. Inriktning på PD-1, PD-L1 och CTLA-4 har visat sig vara otillräcklig för att återställa T-cellssvaret mot cancer, vilket tyder på att AML-celler har ytterligare kritiska immunförsvarsmekanismer. Arbetet bestod av en antikroppsscreening på primära benmärgsprover från AML-patienter och friska donatorer för att identifiera differentiellt uttryckta cellyteproteiner i de primitiva CD34+CD38- cellpopulationerna. Uttrycket av den identifierade kandidaten SLAMF6 validerades med flödescytometri i en större kohort av 42 AML-prover och funktionella studier utfördes genom CRISPR/Cas9-medierad knockout. En antikropp som blockerar SLAMF6-interaktionen genererades och utvärderades i ett samodlingssystem med T-celler och AML-celler in vitro och i en samtransplanta-

tionsmodell med humana T-celler och AML-celler i immunbristmöss. AML-celler uttrycker cellyteproteinet SLAMF6 i 60 % av fallen hos alla de stora genetiska subtyperna. CRISPR/Cas9-medierad knockout av SLAMF6 i AML-celler inducerade aktivering av interagerande T-celler och medförde högeffektivt T-cellsmedierat avdödande av AML-celler i samodlingssystem. Detta visar att SLAMF6 skyddar AML-celler från igenkänning och eliminering av immunsystemet på ett liknande sätt som PD-L1/PD-1-axeln. För att terapeutiskt rikta in sig på SLAMF6-immunkontrollpunkten genererades en antikropp mot SLAMF6-dimeriseringsstället som kunde hämma SLAMF6-ligand-receptorinteraktionen, kallad TNC-1. Behandling med denna antikropp inducerade dosberoende T-cellsaktivering och dödande av AML-celler både i samkulturer in vitro och i en humaniserad samtransplantationsmodell in vivo. Detta skulle kunna utgöra en ny mekanism för checkpoint-hämning som banar väg för immunterapi vid AML.



### Covid

**Lisa Blixt** (Stockholm, P677) har undersökt hur sociodemografiska faktorer, samsjuklighet och KLL-status möjligen påverkade hur vuxna KLL patienter i Sverige omfattats av den första till femte dosen av covid-19-vaccin. Totalt inkluderades 6304 personer med KLL. Medianåldern var 74 år, 62 % var män, 12 % var födda utanför Sverige och 30 % fanns i den högsta åldersstandardiserade inkomstkvartilen. Bland de 5144 individer som diagnostiserades med KLL före studiestart hade 49 % fått en diagnos för mer än 5 år sedan och 51 % < 5 år sedan. Andelen

som behandlades vid studiestart i dessa två kategorier var 60 respektive 80 %. Den kumulativa incidensen vaccinerade individer i slutet av studieperioden var 95 % för den första dosen, 94 % för den andra dosen, 88 % för den tredje dosen, 78 % för den fjärde dosen och 56 % för den femte dosen. Vaccinationsgrad vid slutet av uppföljningen var liknande för individer som diagnostiserades med KLL under studieperioden. Vaccinationsgraden var högre jämfört med åldersstandardiserade rikstäckande kontroller. Det noterades bland patienterna stora skillnader i vaccinationsgrad, särskilt för den fjärde och femte dosen, mellan olika åldersgrupper, födelseregioner och inkomstkvartiler. Dessa skillnader var särskilt uttalade i analyser som kombinerade dessa parametrar. Individer födda utomlands i den lägsta inkomstkvartilen hade en vaccinationsfrekvens på endast 49 och 24 % för den



fjärde respektive femte dosen. Eftersom personer med KLL också behöver flera booster-doser för att upprätthålla immunsvaret från vaccination ger dessa fynd råd om riktade informationskampanjer i det pågående vaccinationsprogrammet.

### Hemolytisk anemi

**Honar Cherif** (Uppsala, P1545) och Christian Kjellander (Stockholm) presenterade data på patienter med varm autoimmun hemolytisk anemi (wAIHA)

under en tioårsperiod (2011–2022) insamlade och analyserades från fem olika svenska nationella register. Totalt inkluderades 1791 patienter med en bred diagnos av AIHA, som pekade på varm typ hemolys. Fokus låg på de 292 patienter som hade en strikt wAIHA-diagnoskod. Studiepatienterna hade en medianålder på 71 år; 49 % var kvinnor och den genomsnittliga uppföljningstiden var 4,2 år. Primär wAIHA (65 %; medianålder 68 år) var vanligare än sekundär wAIHA (35 %; medianålder 75 år). Under uppföljningsperioden avled 25 % av patienterna med primär wAIHA och 41 % av patienterna med sekundär wAIHA. Medianöverlevnaden för patienter med wAIHA var 8,5 år (95 % CI, 7,0-NR); medianöverlevnaden för sekundär wAIHA var 6 år (95 % CI, 4,3 år-NR), medan den inte uppnåddes för primär wAIHA (p 0,003). Den uppskattade 5-åriga totalöverlevnaden för primär och sekundär wAIHA var 77 respektive 58 %. Posterns slutsats var att wAIHA är förknippat med betydande mortalitet och att patienter som behöver långvarig kortisonbehandling samt patienter med sekundär wAIHA har betydligt sämre överlevnad.

## Koagulation

**Anders Gottsåter** (Malmö) är sisteförfattare av **Waleed Ghanima's** (Östfold, S327) muntliga presentation av en nordisk studie med syfte att undersöka säkerhet och effektivitet av DOACs kontra warfarin bland patienter med VTE i vanlig klinisk praxis under 6 månader efter behandlingsstart. Metaanalyserade kohorter innehöll 14533 patienter som fick apixaban, 23002 patienter som behandlades med rivaroxaban och 22450 patienter som erhöll warfarin. Baslinjeegenskaper var balanserade. I alla kohorter var 51–54 % av patienterna män och medelåldern var 63–65 år. Modellen som jämförde risken för total blödning hos patienter behandlade med apixaban kontra warfarin gav en HR på 0,51 (0,43-0,61). För gastrointestinala blödningar, ICH och andra blödningar var HR som jämförde apixaban och warfarinbehandlade patienter 0,65 (0,45-0,93), 0,58 (0,34-0,97) respektive 0,45 (0,34-0,58). HR för återkommande VTE (rVTE) var 0,85 (0,71-1,02). Bland patienter som behandlades med rivaroxaban jämfört med patienter som behandlades med warfarin var HR för total blödning, GI-blödning, ICH och andra blödningar 0,86 (0,75-0,99), 1,06 (0,84-1,34), 0,68 (0,47-1,00) och 0,81 (0,69-0,95). HR för rVTE var 0,74 (0,63-0,87). Apixaban var således associerad med en lägre risk för total blödning och blödning över alla lokaliseringar jämfört med warfa-

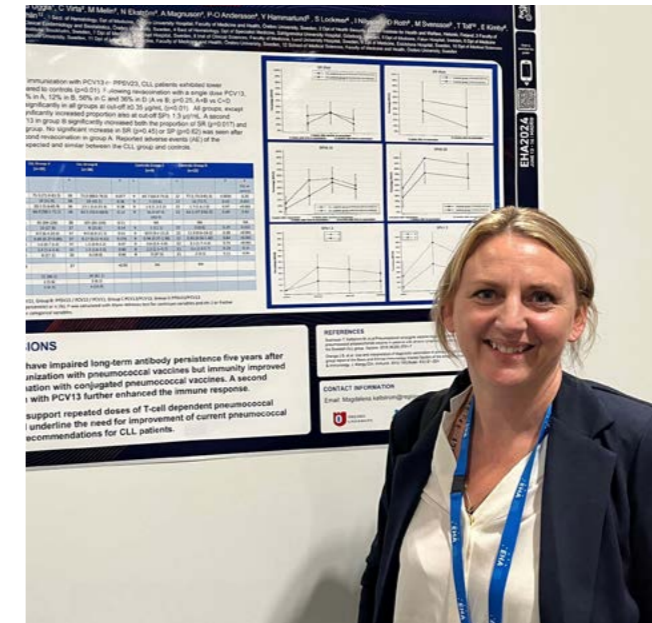
rin. Rivaroxaban var associerat med en lägre risk för total och annan blödning, och hade liknande risk för gastrointestinala blödningar och ICH jämfört med warfarin. Resultaten tyder också på en liknande risk för rVTE för patienter som behandlas med apixaban jämfört med warfarin, och en lägre risk för patienter som behandlas med rivaroxaban jämfört med warfarin.

## KLL/Lymfom

**Elin Forsgren** (Uppsala) presenterade de långsiktiga överlevnadsresultaten med behandling med ibrutinib, lenalidomid och rituximab vid R/R MCL. Behandling gavs med upp till tolv 28-dagarscykler med lenalidomid 15 mg po dag 1-21, ibrutinib 560 mg po dag 1-28, rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> iv dag 1 i cykel 1, sedan 1400 mg sc (eller 375 mg/m<sup>2</sup> iv) dag 8, 15 och 22 i cykel 1, sedan dag 1 i cykel 3, 5, 7, 9 och 11. För patienter i CR, PR eller SD som inte var i behov av annan behandling gavs ibrutinib tills progression; 560 mg po dag 1-56, och rituximab 1400 mg sc (eller 375 mg/m<sup>2</sup> iv) dag 1 i varje cykel. Femtio R/R MCL-patienter inkluderades vid tio centra i Sverige, Norge, Danmark och Finland fram till juni 2016. Mediantiden för uppföljning är för närvarande 89,8 månader. Patienterna hade en medianålder på 70 år (intervall på 45-85) och en ORR på 86 %. Medianöverlevnaden (OS) var 45,3 månader och median PFS 17,4 månader. Den vanligaste dödsorsaken var MCL (n = 23, 73 %) och två patienter dog relaterade till toxicitet. Patienter med en känd TP53-mutation vid återfall (n = 11) hade en median PFS på 12,8 månader jämfört med 33,4 månader hos patienter utan mutation. Patienter med en tidigare behandlingslinje hade en median-PFS på 32,8 månader jämfört med 14,0 månader hos patienter med mer än en tidigare behandlingslinje. Patienter som uppnådde CR (n = 27, 64 %) hade en median PFS på 54,6 månader.

**Ingrid Glimelius** (Uppsala) presenterade **Anna Nikkarinen's** (Uppsala) studie av 122 MCL-patienter med minst ett recidiv. Medianåldern vid diagnos var 68 år (37-86), 80 % var män och mediantiden till första återfall var 2 år (0,1-11 år). MIPI vid tidpunkten för diagnos var högt i 51 % av kohorten. Uttrycket av TP53 var stabilt i både diagnostiska och recidivprover medan i 3 fall observerades positivt TP53-uttryck endast vid tidpunkten för återfall. På liknande sätt upptäcktes alla TP53-mutationer som observerades vid diagnos också vid tidpunkten för återfall. I två fall observerades klonal evolution med expansion av TP53-kloner med låg VAF vid återfall.

Den totala mutationsbördan steg marginellt över tiden (genomsnitt 3,4 vs 3,9 mutationer). 32 % av de utvärderade patienterna hade fler detekterbara mutationer vid återfall än vid diagnos. Alla dessa patienter hade mutationer i TP53 och/eller ATM, och alla utom en hade också mutationer i olika epigenetiska regulatorer. Ingen specifik mutation var vanligare vid återfall än vid diagnos. Andra mutationer som korrelerar med dålig prognos såsom ATM (42 %), NSD2 (19 %) och NOTCH1/2 (13 %) hade varierande allelfrekvens (VAF) men alla upptäcktes vid både diagnos och återfall förutom en NSD2-mutation som försvann vid återfall efter 6 år. Ki-67 %-nivåer var stabila över tiden när analysen begränsades till endast de med tillgängliga lymfkörtelutvärderingar (n = 20). Hälften av de blastoida eller pleomorfa tumörerna återföll som klassiska (50 %), och ett stort antal av de tumörer som var blastoida vid återfall hade visat en klassisk morfologi i diagnostisk biopsi (56 %). Tumörerna som ändrade morfologin hade TP53- eller ATM-mutationer i 60 % av fallen. De flesta klassiska morfologiska tumörer förblev dock klassiska (76 %). ECOG status, LD, hemoglobin eller serumalbuminnivåer försämrades mellan diagnos och återfall hos 45 % av patienterna. Dessa patienter hade färre biologiska riskfaktorer och fick mindre aktiv behandling, vilket indikeras av mer "wait and watch" (28 mot 16 %) och färre autologa stamcellstransplantationer (16 mot 35 %). De var något äldre (median 70 vs 68 år) och oftare kvinnor (20 vs 10 %). De flesta MCL-tumörer hade således liknande egenskaper vid diagnos och första recidiv, vilket tyder på att standardbehandling i första linjen inte kan övervinna MCL:s benägenhet att få återfall. Biologiska eller genetiska riskfaktorer förutspådde inte försämring av kliniska parametrar vid tidpunkten för återfall. Istället verkar patienter som får mindre aktiv behandling löpa en högre risk.



**Magdalena Kättström's** (Örebro) studie syftade till att utvärdera långtidsantikropps-persistens fem år efter primär immunisering med PCV13 eller PPSV23 hos KLL-patienter och att utvärdera serologiskt svar efter revaccination med PCV13. Sjuttiofyra KLL-patienter från en tidigare randomiserad studie inkluderades 4-6 år efter primär immunisering med PCV13, grupp A (n = 36) eller PPSV23, grupp B (n = 38). Dessutom inkluderades 31 immunkompetenta kontroller, primärimmuniserade med PCV13, grupp C (n = 9) eller PPSV23, grupp D (n = 22). KLL-patienter och kontroller utvärderades för långvarig antikroppsbeständighet följt av revaccination med PCV13. Efter åtta veckor fick KLL-patienter en andra revaccination med antingen PPSV23 (A) eller PCV13 (B). Serumprover togs 8 veckor efter varje revaccination och 12 månader efter första revaccination. Serologiskt svar (SR) definierades som en  $\geq 2$ -faldig

ökning av IgG-nivåer  $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$  i  $\geq 70$  % av de vanliga 12 serotyperna (9-12/12). Serologiskt skydd (SP) definierades med användning av serotypspecifika IgG-nivåer  $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$  för  $> 70$  % (9-12/12) av serotyperna. Fem år efter primär immunisering med PCV13 eller PPSV23 uppvisade KLL-patienter lägre andel SP (A 14 % + B 5 %) jämfört med kontroller (C 44 % + D 27 %; RR 0,3). Efter revaccination med en enkeldos PCV13 observerades SR hos 24 % i A, 12 % i B, 56 % i C och 36 % i D (A vs B; p = 0,25; A+B vs C+D; p < 0,01). SP ökade signifikant i alla grupper (A 52 %; RR 3,9, p < 0,01, B 27 %; RR 9,3, p < 0,01, C 100 %; RR 2,2, p = 0,03, D 73 %; RR 2,7, p < 0,01). En andra revaccination med PCV13 i B ökade signifikant både andelen SR (12 % till 30 %); RR 2,6 (p = 0,017) och SP (27 % till 49 %); RR 1,8, (p < 0,01) inom gruppen. Ingen signifikant ökning av SR eller SP sågs efter användning av PPSV23 som en andra revaccination i A gruppen. Rapporterade biverkningar (AE) av vaccinationerna var som förväntat och likartade mellan KLL-gruppen och kontrollerna. Immuniteten kvarstår således hos ett begränsat antal KLL-patienter fem år efter primär immunisering med PCV13 eller PPSV23. PCV13-revaccination



ökade immunitetsnivån, särskilt hos patienter med tidigare vaccination med ett konjugerat vaccin. En andra revaccination med PCV13 förstärkte ytterligare immunsvaret för patienter som primärt fått ett polysackaridvaccin.

**Olina Lind** (Stockholm) har undersökt den långsiktiga effekten av behandling med acalabrutinib på immuncellsantal

och -profil hos patienter med KLL. Fem patienter hade återfall av refraktär (R/R) sjukdom och 13 patienter var behandlingsnaiva. Vid 12 månaders uppföljning var 17/18 patienter fortfarande under behandling och hade uppnått ett partiellt svar, 1 hade avbrutit behandlingen på grund av progressiv sjukdom (PD). Av de återstående 17 patienterna har 8 nått 24 månaders uppföljning och 4 har avbrutit behandlingen, 2 på grund av PD och 2 på grund av toxicitet. CD19+ celler minskade gradvis under behandlingen från 8-veckors tidpunkten ( $p \leq 0,05$ ). Antalet T-celler minskade signifikant från vecka 12 (CD8+) och vecka 24 (CD4+) och framåt. Antalet CD4+ och CD8+ celler som samtidigt uttrycker utmattningsmarkörer T-cellsimmunoreceptor med Ig- och ITIM-domäner (TIGIT) och programmerat celldödsprotein 1 (PD-1) minskade från vecka 8 och framåt ( $p \leq 0,05$ ). För T-hjälparundergrupperna minskade Th1-celler (CD183+, CD196-, CD194-, CCR10-) signifikant från vecka 12 och framåt, medan ingen signifikant förändring observerades för Th2-celler (CD183-,



CD196-, CD194+, CCR10-). Th1/Th2-kvoten minskade under behandlingen. Th17-celler (CD183-, CD196+, CD194+, CCR10-) minskade signifikant vid vecka 16, medan regulatoriska T-celler (Tregs) minskade signifikant från vecka 8 och framåt. CD8+ minnescellpopulationer minskade signifikant vecka 8 (CD45RA-/CCR7-, effektorminne, TEM) och vid vecka 12 (CD45RA-/CCR7+, centralminne, TCM) under behandlingen. Naiva (CD45RA+/CCR7+) CD8+ celler minskade gradvis från vecka 16, medan ingen tydlig förändring observerades för CD8+ T-effektormnesceller som återuttrycker CD45RA (CD45RA+/CCR7-, TEMRA). Långtidsbehandling med acalabrutinib leder således till signifikanta immunmodulerande effekter, som tidigare observerats för ibrutinib och zanubrutinib. CD4+ och CD8+ T-celler minskar under behandlingen, liksom tregs och celler som uttrycker tecken på utmattning. Eftersom acalabrutinib, till skillnad från ibrutinib, saknar hämmande aktivitet mot ITK, tyder fynden på att de observerade förändringarna är relaterade till minskningen av tumörbördan och/eller hämning av BTK på andra immunceller snarare än på ITK-hämning på T-celler.

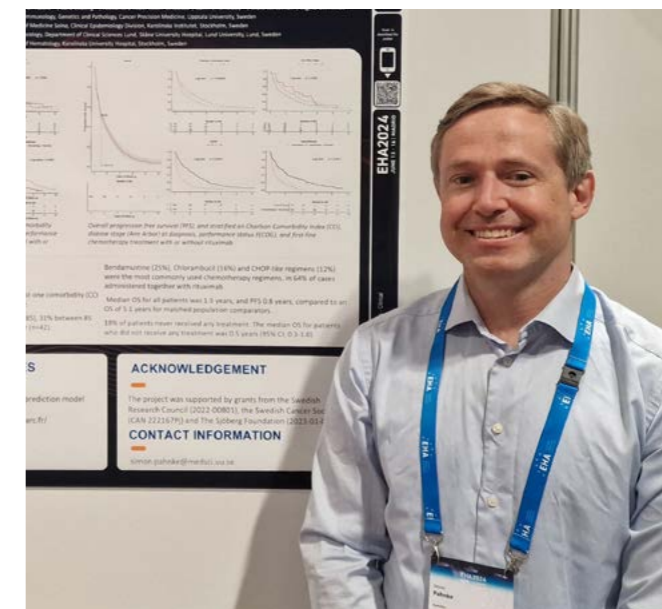
CD196-, CD194+, CCR10-). Th1/Th2-kvoten minskade under behandlingen. Th17-celler (CD183-, CD196+, CD194+, CCR10-) minskade signifikant vid vecka 16, medan regulatoriska T-celler (Tregs) minskade signifikant från vecka 8 och framåt. CD8+ minnescellpopulationer minskade signifikant vecka 8 (CD45RA-/CCR7-, effektorminne, TEM) och vid vecka 12 (CD45RA-/CCR7+, centralminne, TCM) under behandlingen. Naiva (CD45RA+/CCR7+) CD8+ celler minskade gradvis från vecka 16, medan ingen tydlig förändring observerades för CD8+ T-effektormnesceller som återuttrycker CD45RA (CD45RA+/CCR7-, TEMRA). Långtidsbehandling med acalabrutinib leder således till signifikanta immunmodulerande effekter, som tidigare observerats för ibrutinib och zanubrutinib. CD4+ och CD8+ T-celler minskar under behandlingen, liksom tregs och celler som uttrycker tecken på utmattning. Eftersom acalabrutinib, till skillnad från ibrutinib, saknar hämmande aktivitet mot ITK, tyder fynden på att de observerade förändringarna är relaterade till minskningen av tumörbördan och/eller hämning av BTK på andra immunceller snarare än på ITK-hämning på T-celler.

**Jeanette Lundin** (Stockholm, P660) rapporterade "On-Off-Repeat"-dosering av ibrutinib. KLL-patienter som har fått minst 6 månaders ibrutinib och uppnått en partiell remission (PR), avbröt ibrutinib och följdes tills tidiga asymtomatiska tecken på progressiv sjukdom (PD), dvs. antalet vita blodkroppar ökar till över  $30 \times 10^9/L$ , och/eller växande eller nya lymfkörtlar, vid vilken tidpunkt ibrutinib återinsätts och administreras tills en ny PR inträffar,

CD196-, CD194+, CCR10-). Th1/Th2-kvoten minskade under behandlingen. Th17-celler (CD183-, CD196+, CD194+, CCR10-) minskade signifikant vid vecka 16, medan regulatoriska T-celler (Tregs) minskade signifikant från vecka 8 och framåt. CD8+ minnescellpopulationer minskade signifikant vecka 8 (CD45RA-/CCR7-, effektorminne, TEM) och vid vecka 12 (CD45RA-/CCR7+, centralminne, TCM) under behandlingen. Naiva (CD45RA+/CCR7+) CD8+ celler minskade gradvis från vecka 16, medan ingen tydlig förändring observerades för CD8+ T-effektormnesceller som återuttrycker CD45RA (CD45RA+/CCR7-, TEMRA). Långtidsbehandling med acalabrutinib leder således till signifikanta immunmodulerande effekter, som tidigare observerats för ibrutinib och zanubrutinib. CD4+ och CD8+ T-celler minskar under behandlingen, liksom tregs och celler som uttrycker tecken på utmattning. Eftersom acalabrutinib, till skillnad från ibrutinib, saknar hämmande aktivitet mot ITK, tyder fynden på att de observerade förändringarna är relaterade till minskningen av tumörbördan och/eller hämning av BTK på andra immunceller snarare än på ITK-hämning på T-celler.

följt av en ny period utan läkemedel. Antalet sådana på-av-cykler var inte fördefinierade av studieprotokollet. Den primära effektmåttet var tid till klinisk ibrutinib-resistens eller icke-acceptabel toxicitet som kräver permanent utsättande av läkemedel och byte till alternativa terapier. En interimsanalys utfördes i januari 2024. Alla planerade patienter ( $n = 49$ ) har inkluderats. Sexton patienter hade fått ibrutinib som första linjens behandling och 33 som 2:a eller i senare linjer. Deras medianålder var 70 år (intervall 53-86). Medianlängden för den första "off" cykeln var 16 månader (intervall 3-56+). Inget fall av snabb KLL-progress observerades efter utsättning av läkemedel. Längden på den första "off" cykeln översteg 12 månader hos 36/49 patienter (73 %) och 24 månader hos 10/49 patienter (20 %). Tjugonio patienter har återupptagit ibrutinib på grund av tidig PD och alla utom två är fortfarande läkemedelskänsliga. Elva patienter befinner sig för närvarande (januari 2024) i sin andra "off" cykel (mediantid av läkemedel har ännu inte uppnåtts) och 3 patienter har gått in i sin tredje "off ibrutinib" cykel. Endast 2 patienter har hittills testat positivt för den vanligaste BTK-resistensmutationen (C481S). BTK-mutationstester före och i slutet av den första "off" cykeln pågår. Mediantiden som gått sedan den allra första starten av behandling med ibrutinib ( $n = 49$ ) var 54 månader (intervall 22-128). Denna interimsanalys av den första studien med användning av en "On-Off-Repeat" doseringsstrategi för ibrutinib vid KLL visar att konceptet verkar vara säkert utan oväntade säkerhetssignaler.

**Patrick Nylund** (Uppsala) har evaluerat plasmaprover från 91 nydiagnostiserade MCL som bearbetades för proteomikanalys riktad mot 1460 olika proteiner. Sjukdomsprogression inom 24 månader (POD24) användes för utfall (definierad som POD24+). Analysen identifierade att proteinerna VSIG4 och GRPEL1 hade den bästa särskiljningsförmågan mellan POD24+ och POD24- MCL-patienter ( $p < 0,05$ ). Uttryck av VSIG4 visade lika eller överlägsen noggrannhet och prediktiv kraft jämfört med MIPI vid identifiering av POD24+ patienter. I linje med detta uppvisade MCL-celler högre RNA-uttryck



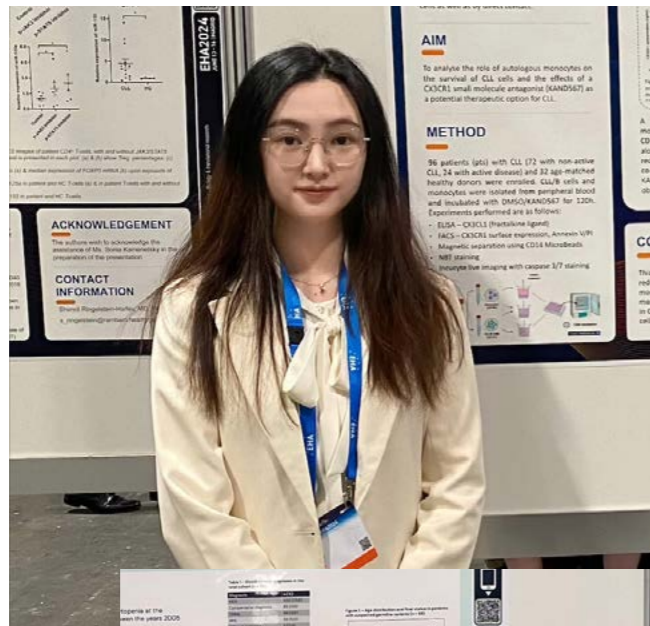
av VSIG4 än naiva B-celler. Därefter stratifierades patienter baserat på deras plasmauttryck av VSIG4 och gruppen fann att höga nivåer av VSIG4 var förknippade med dålig total överlevnad. Hög VSIG4 i plasma korrelerade signifikant med ökat antal M2-liknande CD163+ makrofager i tumörvävnad. Framtida studier bör fokusera på att förstå om VSIG4, som kan uttryckas av makrofager, direkt kan påverka M1-M2-fenotypen av tumörassocierade makrofager vid MCL.

**Simon Pahnke** (Uppsala) har retrospektivt studerat 476 MCL-patienter som var  $\geq 80$  år vid diagnos och diagnostiserade januari 2000 - december 2019. Dessa jämfördes med 4708 friska kontroller matchade för födelseår och kön. Patienter och kontroller följdes från diagnos/matchning till död (83 %), emigration (0 %) eller 30 juni 2020 (17 %), beroende på vilket som kom först. Majoriteten av patienterna var mellan 80 och 84 år ( $n = 285$ , 60 %), men en betydande andel av patienterna var 85 till 89 år ( $n = 149$ ) eller 90 år eller äldre ( $n = 42$ ). Patienterna var övervägande män (67 %), hade minst en komorbiditet (CCI  $\geq 1 = 73$  %) och diagnostiserades med sjukdom i stadium III (16 %) eller IV (58 %). Nästan

en fjärdedel av patienterna (23 %) fick aldrig någon behandling, medan 68 % behandlades i första linjen med kemoimmunoterapi och 6 % av patienterna med enstaka strålbehandling. Bendamustin (25 %), klorambucil (16 %) och CHOP-liknande behandlingar (12 %) var de vanligast använda kemoterapierna. Median OS för alla patienter var 1,5 år och PFS 0,8 år, jämfört med en OS av 5,1 år för matchade kontroller ( $p < 0,0001$ ). För patienter som behandlades med valfri behandling av kemoterapi i kombination med rituximab var median OS 2,2 år. Ökande antal komorbiditeter, mer avancerat sjukdomsstadium och sämre prestationsstatus var

alla associerade med kortare PFS och OS. OS för patienter  $\geq 80$  år med MCL vid 1, 2 och 5 år var 58, 43 respektive 18 %, jämfört med 89, 79 och 51 % för matchade kontroller. MCL-patienter 80 år eller äldre vid diagnos har en kort median PFS, och OS är mindre än en tredjedel av den som observeras hos kontroller. Ändå levde nästan en av fem patienter fem år efter diagnosen vilket visar att långsiktig överlevnad kan uppnås.

**Wen Zhong** (Stockholm) intresserar sig för icke-maligna celler i tumörmikromiljön (TME) som stödjer tillväxten och överlevnaden av KLL celler. I synnerhet har monocyt-härledda "nurse-like cells" (NLC) visat sig stödja tillväxten av leukemiceller, främja cellproliferation och överlevnad samt förhindra apoptos genom utsöndring av kemokiner/cytokiner. Då monocytter uttrycker kemokinreceptorn CX3CR1 studerades uttrycket av CX3CR1 på KLL-monocyter såväl som rollen av autologa monocytter och monocyt-härledd NLC för KLL-encellsöverlevnad och i synnerhet effekterna av en liten molekyllantagonist av CX3CR1 (KAND567). Patienter med KLL hade en signifikant högre plasmakoncentration av CX3CL1 jämfört med friska kontroller ( $p < 0,0001$ ). Varken KLL-celler eller friska donator-B-celler uttryckte CX3CR1 på ytan. Däremot uttryckte monocytter från både KLL-patienter och friska kontroller höga nivåer av yt-CX3CR1. En signifikant högre andel pro-inflammatoriska intermediära (CD14+CD16+) respektive icke-klassiska (CD14-CD16+) CX3CR1+monocyter observerades



hos patienter med aktiv KLL jämfört med icke-aktiv sjukdom och friska kontroller ( $p < 0,01$  respektive  $< 0,05$ ) Samodlingsexperiment (120 timmar) avslöjade en stödjande effekt av autologa monocytter på överlevnad/viabilitet av både KLL-celler och friska donator-B-celler. Tillsatsen av KAND567 till samkulturerna minskade antalet levande KLL-celler ( $p < 0,05$ ), men inte av friska donator-B-celler på ett dosberoende sätt. KAND567 enbart påverkade inte livsdugligheten för KLL-celler, dvs i frånvaro av monocytter. KAND567 hämmade också utvecklingen av NLC från monocytter i KLL-patientprover ( $p < 0,05$ ), underlättade monocyt/NLC-celldöd på ett dosberoende sätt ( $p < 0,0001$ ) och inducerade apoptos av KLL-monocyter ( $p < 0,001$ ).

## MDS

**Anna Tranberg** (Stockholm) har studerat prevalens och klinisk betydelse av sällsynta germline varianter i CEBPA, DDX41, ETV6, GATA2 och RUNX1 i en oselektad kohort av 530 patienter med MDS, 69 CMML, 33 AML, 3 andra leukemier, medan 83 hade cytopeni som inte uppfyllde kriterierna för MDS-diagnos. Data kommer från en NGS myeloid panel utförd vid diagnos för att identifiera genetiska varianter med en variant allelfrekvens (VAF)  $\geq 0,35$ . För att bekräfta eller utesluta germline ursprunget för varianterna utfördes NGS eller ddPCR på DNA från T-lymfocyter eller buccalt swab. Arbetet identifierade 85 patienter (av 718/11,8 %), medianålder 73

år (26-90) med minst en sällsynt genetisk variant med en VAF  $\geq 0,35$  bland totalt 96 unika varianter, varav 71 var patogena/sannolikt patogena (P/LP) och 25 varianter av okänd betydelse (VUS). 27 varianter hos 26 patienter bekräftades som germline. RUNX1 visade den lägsta frekvensen av germline bekräftelse, endast 4 av 42 varianter (9,5 %). Som väntat var nästan alla varianter (20/22, 90,9 %) i DDX41 germline ( $n = 11$ ) eller förmodad dito ( $n = 9$ ). Bland de 20 patienterna med varianter av germline DDX41 hade fem en andra hit i DDX41. Fyra patienter med bekräftade eller förmodade germline varianter hade positiv familjehistoria av hematologisk malignitet (4/24 16,7 %). Sammantaget hade således nästan 12 % av patienterna i kohorten fynd i somatiska mutationspaneler som motiverade en germline undersökning, varav majoriteten återfanns i RUNX1. Totalt 37 av 96 varianter (38,6 %) hos 36 patienter bekräftades eller antogs germline. Arbetet bekräftar germline DDX41-varianter som den vanligaste aberrationen som återfinns hos 2,8 % av alla patienter, medan andra mutationer var betydligt ovanligare.

## Transplantation

**Thomas Silfverberg** (Falun, S263) redovisade muntligt en analys av de två mest använda konditioneringsregimerna vid autolog hematopoetisk stamcellstransplantation (ASCT) för multipel skleros (MS), dvs BEAM med antitymocytglobulin (ATG) och högdos cyklofosamid med ATG (CY). Båda konditioneringsregimerna inducerar höga frekvenser av klinisk remission hos patienter med RRMS, men det är fortfarande oklart hur effektiva dessa är jämfört med varandra. Svenska MS-registret och lokala EBMT register användes för att identifiera patienter. 231 patienter som behandlats med ASCT för multipel skleros i Sverige före den 1 januari 2020 utvärderades. Den sista kohorten omfattade 174 pa-

tienter med RRMS, utlämnade patienter berodde på progressiv MS och brist på data. Kohorten bestod av 33 patienter behandlade med BEAM och 141 med CY. Det primära effektmåttet var Kaplan-Meier uppskattning av "inga bevis för sjukdomsaktivitet" (NEDA) efter 5 år, vilket var 81 % (CI 68-96 %) med BEAM och 71 % (CI 63-80 %) med CY ( $p = 0,29$ ). Det sågs ingen behandlingsrelaterad dödlighet i någon av grupperna. Den första patienten behandlades 25 maj 2004 och den sista patienten 26 november 2019. Den genomsnittliga uppföljningstiden var längre med BEAM än CY, medelvärde 10 ( $\pm 2,5$ ) vs 5,0 ( $\pm 2,4$ ) år ( $p < 0,0001$ ). Andelen patienter med gadolinium-förstärkande lesioner på MRT, genomsnittlig invaliditetsbörda och den årliga återfallsfrekvensen vid inklusion var högre hos BEAM-patienter. Det noterades ingen signifikant skillnad i andelen patienter som bibehöll NEDA efter 10 år, inklusive nya kliniska skov eller ny MRT förändring. Bekräftad försämring av funktionsnedsättningen inträffade hos

3 (9,1 %) BEAM-patienter och 14 (9,9 %) CY-patienter ( $p = 0,88$ ). Bekräftad förbättring av funktionsnedsättning var 18 (55 %) i BEAM-gruppen och 69 (49 %) i CY-gruppen ( $p = 0,56$ ). Tre BEAM-behandlade patienter (9,1 %) fick ytterligare sjukdomsmodifierande behandlingar efter ASCT jämfört med 17 (12 %) CY-behandlade patienter ( $p = 0,63$ ). Konvertering till sekundärprogressiv MS inträffade hos 6 (18 %) patienter i BEAM-gruppen efter i genomsnitt 4,9 ( $\pm 3,2$ ) år och hos 6 (4,3 %) patienter i CY-gruppen efter i genomsnitt 3,5 ( $\pm 1,8$ ) år ( $p = 0,37$ ). Patienter som behandlades med BEAM var inlagda på sjukhus i genomsnitt 3 dagar längre mätt från dagen för stamcellsinfusion ( $p < 0,001$ ). Det genomsnittliga



antalet allvarliga biverkningar (AE) per patient var 3,1 med BEAM och 1,4 med CY (p < 0,001). Febril neutropeni förekom hos 88 % av BEAM-patienterna och hos 68 % av CY-patienterna (p = 0,023). Alla 33 patienter i BEAM-gruppen behandlades med iv bredspektrumantibiotika, i genomsnitt 11 dagar (±4,8), jämfört med 106 patienter (75 %) i CY-gruppen, i genomsnitt 9,3 dagar (±3,7; p = 0,0013). Allvarliga biverkningar som var vanligare i BEAM-gruppen var serumsjuka, hypokalemi, hypoalbuminemi, diarré och anorexi. Noterbart var att inga fall av EBV- eller CMV-relaterad

sjukdom, invasiv svampinfektion, hemorragisk cystit eller död på grund av COVID-19 noterades i någon av kohorterna. Således sågs ingen signifikant skillnad i effekt mellan BEAM- och CY-konditionering vid RRMS. Eftersom BEAM-protokollet var associerat med allvarligare biverkningar, mer febril neutropeni och längre sjukhusvistelse stöder denna viktiga studie användningen av högdos cyklofosamid som förstahandsval för ASCT-konditionering hos RRMS-patienter.

Red.

# Konst i nya vårdbyggnaden i Malmö

Patrick Amsellen, tidigare chef på Skissernas i Lund och Statens konstråd, och nu chef för Nationalmuseum i Stockholm har klokt påpekat att "Konstverk i det offentliga rummet berör ju inte bara människor med specialintresse för kultur. Därför är dialogen viktig. Vad man kan hoppas på är att de allt intensivare diskussionerna om monument och minnesmärken gör att blicken vänds också mot annan konst i det offentliga rummet. Konsten har ju alltid bidragit till livskraftiga och hållbara miljöer". Region Skåne anser att "konsten är en självklar del för att skapa hälsofrämjande och attraktiva lokaler. Både för personal och för besökare. Den nya vårdbyggnaden i Malmö innehåller flera fasta konstnärliga gestaltningar som bidrar till att skapa en välkomnande miljö". Vi gjorde därför en avstickare till Malmö under sommaren. Stort tack till projektledare Kristina Möster Nilsson, som pekade ut de mest intressanta verken och försett oss med bilder i miljöer man ej kan nå som besökare, samt till Helene Holmqvist som mycket snabbt ordnade ett tillstånd att fotografera.

## Granens tid av konstnärduon Goldin/Senneby

består av en klon av världens äldsta gran, som ska slå rot i en specialbyggd och klimatanpassad träd-kammare. Det ymp som togs från granen var ca 1 cm stort. Världens äldsta träd är en gran på Fulufjället i nordvästra Dalarna. Forskare har kunnat datera levande delar av rotsystemet till minst 9550 år gamla. Denna gran har med andra ord genomlevt i princip hela holocen – hela den geologiska tidsepok som sträcker sig sedan den

senaste istiden. Samtidigt som det klonade trädet kommer vara världens äldsta, kommer klonen också vara en helt ny planta i början av sitt liv. Och i början av en ny geologisk epok, som allt fler kommit att kalla "människans tid" – antropocen. De patienter, personal och besökare som återkommer till sjukhuset, i olika skeden av sina liv, kommer kunna följa det uråldriga trädets tillväxt och utveckling, som ett levande minne från en annan tid. En egen "vårdbyggnad" har byggts för granen; ett datorstyrt växthus som kopplas

till sjukhusets befintliga kylsystem och där det är trädets behov som styr klimatet. Vid bogningsbara tillfällen kan den som önskar komma in i växthuset, sitta på en bänk runt trädet, och dela trädets klimat. Kostnaden för detta verk, 7,9 miljoner, har ivrigt kritiserats



## FÖR PATIENTER MED MYELOFIBROS FINNS DET OUPPFYLDA BEHOV

Myelofibros (MF) uppvisar betydande heterogenitet i patienternas symptom och sjukdomsförlopp. Patienter med MF kan uppleva olika manifestationer av sjukdomen, inklusive konstitutionella symtom, mjältförstoring, och cytopenier som anemi och trombocytopeni.<sup>1-3</sup>

Dessa kan ha en betydande inverkan på patientens livskvalitet och prognos.<sup>3-6</sup>

För att ta reda på mer, besök <https://gskpro.com/sv-se/terapiomraden/onkologi/myelofibrosis/home>



Referenser: 1. Verstovsek S, et al. *Ann Hematol.* 2020;99(11):2555-2564. 2. Schiebler M, et al. *Blood Cancer J.* 2019;9(9):74. 3. Mughal TI, et al. *Int J Gen Med.* 2014;7:89-101. 4. Naymagon L, et al. *HemaSphere.* 2017;1(1):e1. 5. Scotch AH, et al. *Leuk Res.* 2017;63:34-40. 6. Randhawa J, et al. *J Hematol Oncol.* 2012;5:43.

Trademarks are owned by or licensed to the GSK group of companies.



©2023 GSK or licensor.  
NP-SE-MML-ADVT-230001, November 2023  
GlaxoSmithKline AB Box 519, 169 29 Solna, 08 - 638 93 00, se.gsk.com

av såväl viss vårdpersonal som Skattebetalarnas förening. Det man då missar är att det är viktigt att skilja på vårbudgeten, som finns för att klara driften av vården, och investeringsmedlen för nya vårdbyggnader. Redan 2017 beslutade regionfullmäktige att Region Skåne ska avsätta 92 miljoner kronor, 0,75 procent av den totala budgeten för sjukhusbygget i Malmö, på konstnärlig gestaltning. Som jämförelse kan nämnas att 118 miljoner kronor, en procent av den totala budgeten, avsattes på konst vid bygget av Nya Karolinska sjukhuset i Solna. I en ledare i Sydsvenskan påpekas också "att det faktum att vårdpersonalen är extremt viktig betyder inte att konsten är onödig. Båda behövs, och båda måste få kosta".

Goldin+Senneby är Stockholmsbaserade. Sedan 2004 har deras arbete utforskat den strukturella överensstämmelsen mellan konceptuell konst och finanskapital, draga till dess (o)logiska slutsatser. De senaste verken inkluderar en spökskriven deckarroman om ett offshoreföretag på Bahamas, ett magiskt trick för finansmarknaderna, och ett förslag om en evig anställning på en tågstation i Göteborg. Deras arbete har inkluderats i den Gwangju-biennalen, Istanbulbiennalen; Manifesta och Sao Paulo-biennalen.

**Runo Lagomasino's** konstverk **Platsens ljus** lyser upp entréhallen till den norra vårdbyggnaden. Verket består av 164 handblåsta glober i laboratorieglass. "Min utgångspunkt är sjukhuset som arbetsplats", förklarar han. "SUS är ju en av Malmös största arbetsgivare, många tusen verkar här varje dag. Precis som staden är sjukhuset en kulturell smältdegel". Konkret blir verket som en hängande, jättelik moln-

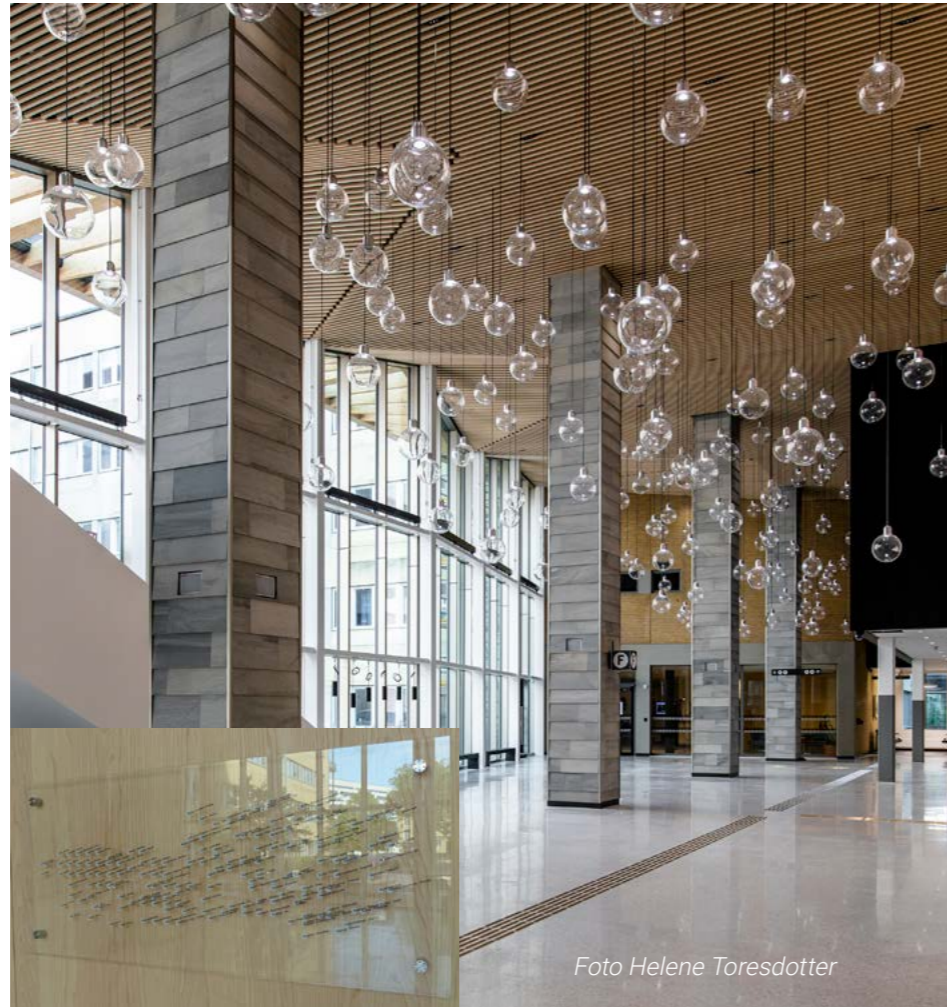
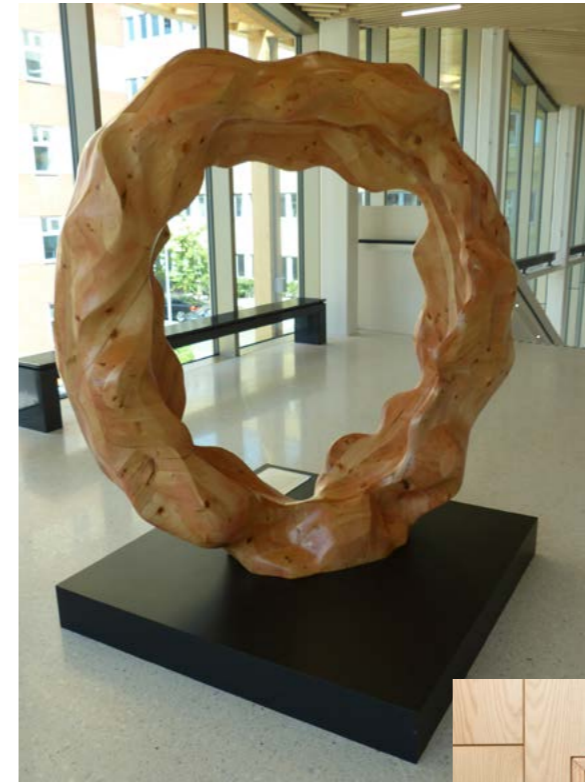


Foto Helene Toresdotter

formation, bestående av glasglober med dimbart ljus. Varje glob representerar en stad där en anställd är född och ska lysa i realtid samtidigt som solen är uppe i de respektive städerna. Platsens ljus belyser Malmö som en mångkulturell stad. Runo Lagomasino är född 1977 och hans verk har visats på bland annat Venedigbiennalen, Guggenheim (New York), Reina Sofía (Madrid), Malmö Konsthall, São Paulo biennalen och LACMA (Los Angeles). Lagomasino har tilldelats Moderna Museets Vänners Skulpturpris 2019.

En trappa upp från huvudentren kan man beskåda en skulptur av **Samaneh Reyhani**. Reyhani omvandlar i sina verk sina material: trä blir mjukt och elastiskt och marmor får en karaktär som minner om det kroppsliga. På avstånd ger skulpturerna ett harmoniskt intryck och på nära håll dyker nya detaljer upp såsom ojämna texturer och håligheter – en öppning eller en skada? Denna dualitet präglar Reyhanis konst. Hon är född 1990 i Teheran. Hon har en kandidatexamen i skulptur från konsthögskolan i Teheran och en MA från Malmö Konsthögskola. Hon bor och verkar i Malmö.



**Mats Hjelm's** utsmyckning **Träd att se himlen genom** finns på två platser i den norra vårdbyggnaden. På fönster i trapphuset följer man en tall, längs stam och grenverk upp via våningsplanen och fram till himlen. I personhissarna åker man med på en resa upp genom en trädkrona, varje hiss har ett eget träd med koppling till en specifik världsdel. Träden är: ek, ceder, kungspalm eller oliv. Verket lyfter in naturen i sjukhuset. Det är ett verk som inbjuder till att känna trygghet under trädkronorna. Mats Hjelm (f.1959), är konstnär, dokumentärfilmare och skapare av multimediainstallationer som för närvarande bor och verkar i Stockholm, Sverige. Hjelm's verk har visats i ett flertal separat- och grupputställningar, bland annat Moderna Museet, Stockholm, Museum of African American History, Detroit, Biennale Africaine de la Photographie, Bamako, Dubai International Film Festival, Museum of Contemporary Art, Chicago, Walker Art Center, Minneapolis och Venedigbiennalen.



Foto Helene Toresdotter

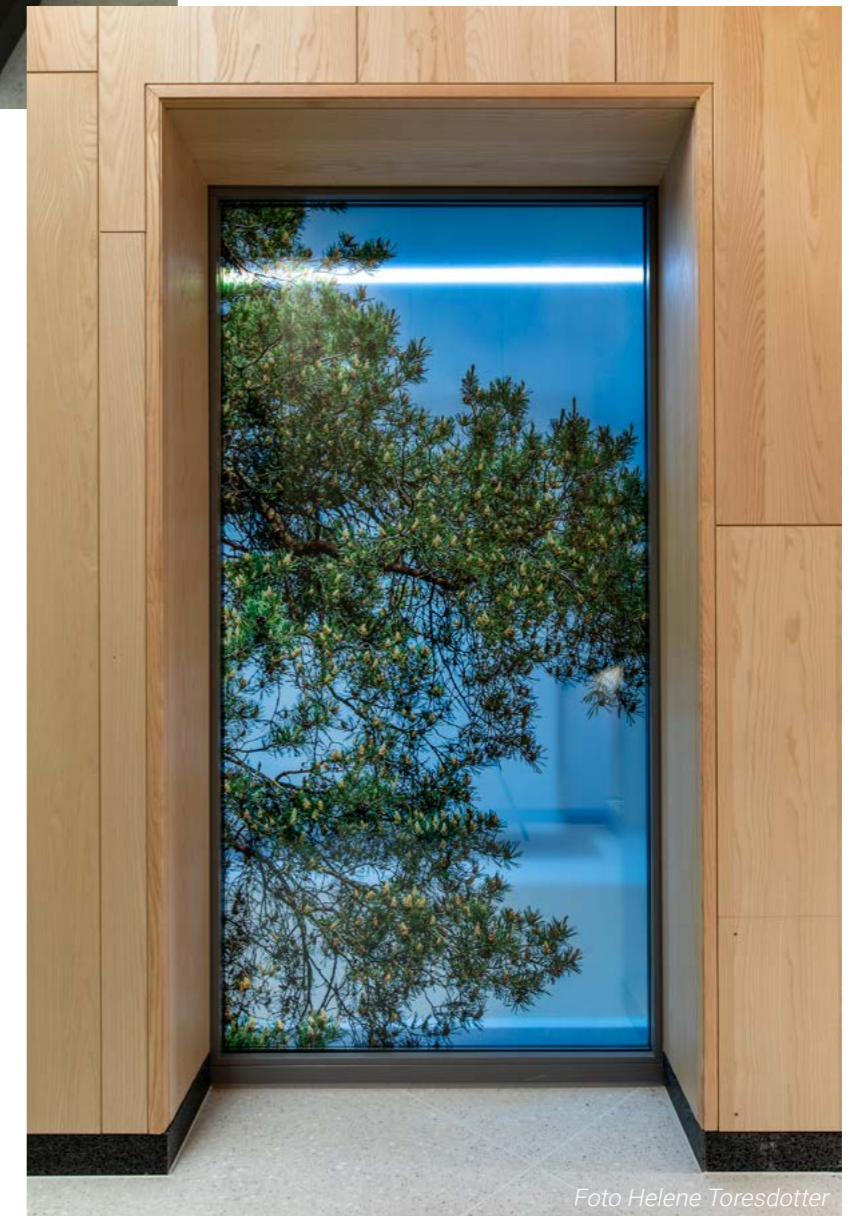


Foto Helene Toresdotter

I den nya vårdbyggnaden finns även ett flertal fina mindre verk. **Caretaker** av **Ida Persson** möter en direkt efter entrén. Persson arbetar ofta med stora, vertikala målningar där bärande geometriska element placerats högt upp på dukarna, ett slags gluggar eller kameraobjektiv som någon iakttar betraktaren igenom. Ida Persson utbildades vid Umeå konsthögskola av målaren Ann Edholm, och



tog examen 2015. Båda konstnärerna utforskar mänskliga egenskaper, de goda och de dåliga, inneboende i former som inte finns i naturen. Ida Persson (f. 1985, Ystad) vann 2015 Fredrik Roospriset "för att ha utvecklat ett personligt bildspråk som avslöjar kraften i relationer i samhället." Persson har haft soloutställningar på Ystads Konstmuseum och Varbergs Konsthall.



Lite längre in i byggnaden hänger en diptyk av **Hilda Hellström**. Hon arbetar framför allt med gjutprocesser och i hennes arbete finns referenser till geologi, arkeologi och mytologi. 2012 tog hon examen från Royal College of Art, London. Hon blev uppmärksam för sitt examensarbete *The Materiality of a Natural Disaster*, ett projekt där hon skapade serveringskärl ur radioaktiv lera från Japan efter

kärnkraftsolyckan i Fukushima. Hon fick samtidigt uppmärksamhet för sina marmorerade urnor i kompositmaterial. 2014 mottog hon Sten A Olssons kulturstipendium. Hilda Hellström (f1984) bor och arbetar för närvarande i Köpenhamn. Hennes verk har ställts ut bl.a på Göteborgs konstmuseum, The British Craft Council, MAK i Wien, Victoria & Albert Museum London, och London Design Museum.

Vid ingången till akutröntgen hänger **I havsbandet** av **Lars Gösta Lundbergs**. Lundberg (f1938, verkar i Stockholm) började under 1970-talet fokusera på konkreta detaljer i vardagen. Under denna tid påbörjade han även en serie målningar med upprepade skildringar av sjukhus-skärmen och dess psykologiska laddning. Under sex år på 70-talet ägnade han sig bara åt att måla stängsel. Genom att fokusera på ett och samma motiv söker han att borra sig ända in till kärnan av motivet. Idag är det inte främst stängsel utan det stockholmska skärgårdslandskapet som intresserar Lundberg. LG Lundbergs verk har visats i utställningar på bland annat Ronneby Konsthall Bror Hjorths Hus, Artipelag, och Magasin 3 Stockholm.



Efter receptionen till akutröntgen kommer man in i det mest välkommande väntrum jag hittills sett med sköna rödbruna fåtöljer att slå sig ned i för en avslappnande väntan. I detta höga rum hänger **Mantlar** av **Mia Olsson** från taket. Olsson manipulerar råmaterial som kokos- eller sisalfibrer. Fibrerna färgas in, reds och sammanfogas genom att de sys ihop på olika sätt. Av fiber-materialet formas sedan två- och tredimensionella skulpturer.

**Tove Alderin** har gjort en triptyk som syftar till att lyfta fram olika aspekter av verksamheten vid sjukhuset genom att fånga dialogen mellan makrokosmos och mikrokos-

mos (mänskligt - kroppsligt, mentalt och andligt). Triptyken består av fem föremål av glasliknande

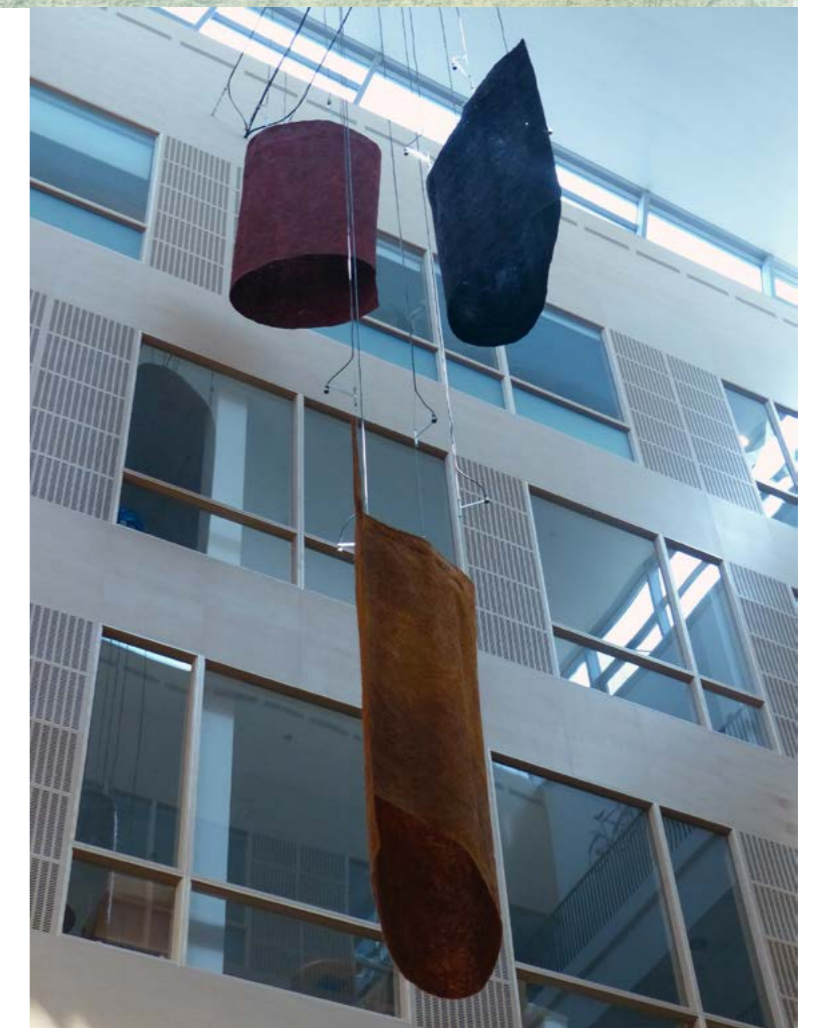




Foto Helene Toresdotter

multidisciplinär konstnär baserad i Stockholm. Arbetar med måleri, skulpturala verk, ljusverk och installationer. Tove Alderin Studio/TAS har varit arkitekter, utställningsdesigners och projektledare för ombyggnationen av Rörstrands museum.

Nya skjutdörrar har monterats till operations-salarna i den nya vårdbyggnaden. Dörrarnas ytor föreställer fotografier av veckade tyger som förstörats och reproducerats i hög upplösning. Konstnären är **Charlotte Walentin**. Beroende på vilken operationsavdelning man befinner sig i har dörrarna olika färg. Sammanlagt är det 31 dörrar som har satts upp. Syftet med verken **Mellanspel** har varit att skapa en känsla av lugn och stabilitet. Hennes verk illustrerar mycket väl den amerikanske konstnären Robert Morris devis "Simplicity of shape does not necessarily equate with simplicity of experience".

Walentin erhöll 2024 Carl Axel Valéns konststipendium. Charlotte Walentin bor och arbetar i Malmö, och hon är utbildad vid Konsthögskolan i Malmö. Hon har ställt ut på institutioner som Ystad konstmuseum, Eskilstuna konstmuseum, Lunds konsthall och Malmö konstmuseum.



Foto Helene Toresdotter

förstörade mikroskopiska sektioner som står separat i entrén. En mikroskopisk sektion av kalciummetall har placerats på den gräsbevuxna ytan av den yttre terrassen. I det stora atriet hänger en mobil skulptur. Tove Alderin är en

Utanför den nya byggnaden blev vi som vanligt glada av att gå in i Clinical Research Center på Jan Waldenström's gata 38 och hitta **Truls Melins** skulptur **Drömskepp** hängande i taket. Truls konstnärskap beskrevs i OHE nr 2.



Foto Helene Toresdotter



Foto Helene Toresdotter



Foto: Henrik Lund Jørgensen

"Sjukhus kan kännas skrämmande, allt tycks handla om rationalitet och vetenskap. Jag ville tillföra en känsla av trygghet, en emotionell motvikt", säger konstnären **Emelie Sandström**, vars skulpturgrupp **Väktare** finns utanför en entré i Malmö. Gruppens figurer är höga och tunna, men rundade i konturen. Materialet är brons som gjutits i formar av svarvat trä, "en hyllning till träets ådringar". Emelie Sandström arbetar gärna med svarvade former, de ger en känsla av uppåtsträvande växtlighet. Samtidigt känns de igen från både klassisk kultur och hantverk. Emelie Sandström (f 1968, Stockholm) gick ut Malmö konsthögskola 2015 och har medverkat i utställningar bl.a på Malmö och Ystads konstmuseer.



Foto: Henrik Lund Jørgensen



Foto: Terje Östling

Svävande över en innegård nära Emelie Sandströms Väktare finns **Magnus Thierfelder Tzotzis** installation **Högt i tak**. Magnus beskriver sitt verk så här; "Jag har velat skapa ett konstverk som tar sig an utrymmets storlek, som vid första anblick kan tyckas överväldigande i sin skala, på ett lustfyllt sätt med glimten i ögat. Det har också varit viktigt för mig att verket lyckas ta hela rummet i anspråk och upplevs som att det vuxit fram som en naturlig del i samklang med byggnadens arkitektur, och inte uppfattas som utplacerat i efterhand som ett främmande objekt. Verket består av en grafisk linje som utforskar luftutrymmet för att så småningom landa på den stora ventilationsväggen och formulera orden "högt i tak." Titeln anspelar förstås på byggnadens fysiska egenskaper, men beskriver också dess syfte som en del av Framtidens Sjukhus Malmö. En viktig plats i en stad där vi vill ha en hög tolerans

och som kommit till att bli ett viktigt nyckelord för Malmös samtid". Magnus Thierfelder Tzotzis (f 1976) är utbildad 1996-01 på Malmö Konsthögskola. Han har på senare år haft separatutställningar på Ebelingmuseet och Örebro konsthall.

**Anna Ekman** (f1970, Stockholm) har en masterexamen från Malmö Konsthögskola år 2000. Hon arbetar med fotografiska och skulpturala rumsliga installationer i utställningar och offentlig miljö. Ett av de senaste arbetena är gestaltningen för en ny byggnad för avsked på sjukhuset. Hon har i sin utsmyckning använt printade isolerglas med finstämda naturmotiv i gråskala med känslan av lite patina som stämmer in på stillhet och frid. Anna Ekman har ställt ut bl.a på Läns museet i Jönköping, Ystads konstmuseum och Centre D'Art Contemporain Kinshasa

"Konstnarkarna"



Foto Helene Toresdotter



Foto Helene Toresdotter

# VARAKTIGA<sup>a</sup> OCH DJUPA<sup>b</sup> BEHANDLINGSSVAR BEKRÄFTAS,

även efter 30,6 månaders mediantids uppföljning vid behandling med TECVAYLI<sup>®</sup> (teclistamab)<sup>1</sup>

I MajesTec-1 studien inkluderades 165 patienter med RRMM<sup>1,c</sup>:



**63%** av patienterna uppnådde ORR (n=165)<sup>1,2</sup>



**46,1%** av patienterna uppnådde  $\geq$ CR bland de som svarat på behandlingen (n=104)<sup>1,2</sup>



**85,7%** uppnådde MRD-negativitet. 48/56 patienter kunde utvärderas för MRD vid någon tidpunkt<sup>2,d,e</sup>



Medianvärdet för DOR var **24,0 månader** (17,0; NE)<sup>1,2</sup>



**Fortsatt hanterbar** säkerhetsprofil och inga nya säkerhetssignaler rapporterades<sup>1,2</sup>

a. Långvariga behandlingssvar definierat som svarsduration (DOR). b. Djupa svar definierat som  $\geq$ CR. c. Patienter som fått minst tre tidigare terapier, inkluderande ett immunmodulerande medel, en proteasomhämmare och en anti-CD38-antikropp, och som har uppvisat sjukdomsprogression vid den senaste behandlingen. d. Tröskelvärde på  $10^5$ . e. MRD-negativitet ökade hos alla behandlade patienter med 29,1% och hos patienter som uppnådde  $\geq$ CR med 51,3%.<sup>2</sup>

Referenser: 1. Oriol A et al. Abstract: P 942. Poster Presentation, EHA June 14, 2024. Title: Long-term follow-up from the phase 1/2 MajesTEC-1 trial of teclistamab in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. 2. TECVAYLI<sup>®</sup> (teclistamab), produktresumé, 05/2024. www.fass.se.

## ▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

**TECVAYLI<sup>®</sup> (teclistamab)**, R, EF, L01FX24. IgG4-PAA bispecifik antikropp, injektionsvätska, lösning (injektionsvätska). **Beredningsform och styrka:** 3 ml injektionsflaska innehållande injektionsvätska, lösning 10 mg/ml för subkutan administrering samt 1,7 ml injektionsflaska innehållande injektionsvätska, lösning 90 mg/ml för subkutan administrering. **Indikationer:** TECVAYLI är indicerat som monoterapi för behandling av vuxna patienter med recidiverande och refraktärt multipelt myelom som har fått minst tre tidigare terapier, inkluderande ett immunmodulerande medel, en proteasomhämmare och en anti-CD38-antikropp, och som har uppvisat sjukdomsprogression vid den senaste behandlingen. **Varningar och försiktighet:** TECVAYLI kan orsaka cytokinfrisättningsyndrom (CRS), inkluderande livshotande eller dödliga reaktioner. Kliniska tecken och symtom på CRS kan inkludera, men är inte begränsade till, feber, hypoxi, frossa, hypotoni, takykardi, huvudvärk och förhöjda leverenzym. Potentiellt livshotande komplikationer av CRS kan inkludera nedsatt hjärtfunktion, andnödssyndrom, neurologisk toxicitet, njur- och/eller leversvikt, och disseminerad intravasal koagulation (DIC). För att minska risken för CRS ska behandling med TECVAYLI inledas enligt dosupptrappningsschemat och premedicinering (kortikosteroid, antihistamin, antipyretika) ska administreras före varje dos i dosupptrappningsschemat. Allvarliga eller livshotande neurologiska toxiciteter, inklusive Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome (ICANS) uppkom efter behandling med TECVAYLI. Patienter ska rådas att uppsöka sjukvård om tecken eller symtom på CRS eller neurologisk toxicitet uppkommer. På grund av risken för ICANS ska patienter rådas att inte köra bil eller hantera tunga maskiner under dosupptrappningsschemat för TECVAYLI och under 48 timmar efter avslutad dosupptrappningsschema för TECVAYLI. Svåra, livshotande eller dödliga infektioner har rapporterats hos patienter som fått TECVAYLI. Nya eller reaktiverade virusinfektioner har uppkommit under behandling med TECVAYLI. Även progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) har rapporterats. Hypogammaglobulinemi har rapporterats hos patienter som får TECVAYLI. Immunglobulinnivåer ska övervakas under behandling med TECVAYLI. Reaktivering av hepatit B-virus kan uppkomma hos patienter behandlade med läkemedel riktade mot B-celler. Patienter med tecken på positiv HBV-serologi ska övervakas för kliniska tecken och laboratorietecken på reaktivering av HBV när de får TECVAYLI. TECVAYLI rekommenderas inte till gravida kvinnor eller till kvinnor utan effektivt preventivmedel. Kvinnor bör ej amma under pågående behandling samt 5 månader efter avslutad behandling med TECVAYLI. Män som behandlas med TECVAYLI och som har fertil partner ska använda effektiv preventivmetod. **Pris:** TECVAYLI ingår inte i läkemedelsförmånen. För fullständig produktinformation kring fertilitet/graviditet/amning, äldre, vaccinationer, biverkningar, dosering och pris, se www.fass.se. **Datum för senaste godkända produktresumé:** 05/2024. CP-352275 / Maj 2024

CP-415562 June 2024

## Avhandlingar



**Hjalmar Flygt** (Uppsala) har disputerat på avhandlingen "Clinical and Genetic studies in Chronic Myeloid Leukaemia". Den här avhandlingen utforskar strategier för att förbättra frekvensen av djup molekylär respons (DMR) och lämplighet för behandlingsfri remission (TFR) vid KML, undersöker faktorer kopplade till behandlingsmisslyckanden, beskriver utfall av TKI i en populationsbaserad kohort, och undersöker TFR-sannolikheter efter ett andra TKI-avbrott.

Delarbete I undersöktes data från det svenska KML-registret avseende 128 KML-patienter i kronisk fas med ett rapporterat TKI-avbrott på  $\geq 1$  månad på grund av DMR. Fynden tyder på att patienter som avbröt en 2:a generationens TKI hade en högre sannolikhet att förbli behandlingsfria, och 11 % av patienterna med diagnosen KML i kronisk fas var behandlingsfria vid senaste uppföljning.

Delarbete II beskriver en långtidsuppföljning av 40 patienter som initialt behandlades med en 2:a generationens TKI, dasatinib, kombinerat med en låg dos av pegylerat interferon  $\alpha 2b$  som en del av fas II-studien NordCML007. Kombinationen hade en acceptabel toxicitetsprofil och förekomsten av sena dasatinib-relaterade biverkningar ökade inte jämfört med tidigare studier av singelbehandling med dasatinib. Andelen patienter som uppnådde MR och DMR var hög i jämförelse med historiska kohorter av patienter som behandlades med dasatinib.

I delarbete III genomfördes en interimanalys av KML-patienter som försökte ett andra TKI-avbrott inom DAsTop2-studien, efter ett tidigare molekylärt återfall. Efter median 27 månader från det andra avbrottsförsöket hade 50 % återupptagit TKI-behandling och TFR-frekvensen efter 12 månader var 56 %. De med en kort (< 6 månader) TFR-duration efter det första avbrottsförsöket var mer benägna att drabbas av ett molekylärt återfall efter det andra försöket att avbryta behandlingen.

Delarbete IV analyserade retrospektivt 20 patienter som nyligen diagnostiserats med KML i kronisk fas och som var primärt refraktära mot TKI-behandling utan BCR::ABL1 kinasdomänmutationer. Diagnostiska prover analyserades för patogena varianter i en panel av 54 gener som återkommande muteras vid myeloida maligniteter. Patogena varianter sågs hos 50 % med AXL1 som den vanligast drabbade genen. Alla patienter med trunkerande ASXL1-varianter uppvisade resistens mot flera TKI.

Sammantaget belyser denna avhandling potentialen av TKI-avbrott hos utvalda KML-patienter, den lovande kombinationen av dasatinib och pegylerat interferon- $\alpha$  för att uppnå höga DMR-frekvenser och vikten av genetisk profilering för att förstå TKI-resistens.



**Madeleine Lehander** (Stockholm) har disputerat på avhandlingen "Exploring T Cell Mediated



Immunotherapy against Therapy Resistant Leukemic Stem Cells". Leukemiska stamceller (LSCs) har karaktäriserats väl vid myeloid leukemi och visats selektivt undkomma behandling, vilket representerar den cellulära källan till återfall. Återfall efter initiala perioder av klinisk remission utgör det största hotet mot leukemipatienter eftersom de tillgängliga behandlingsalternativen i detta skede är sparsamma på grund av resistensutvecklingen. Det finns därför ett behov av strategier som underlättar tidigare upptäckt av ett förestående återfall för att initiera förebyggande behandlingar tidigt, såväl som av nya riktade terapier för att eliminera LSCs.

I delarbete I utfördes en LSC-riktad screening för MRD hos patienter med MDS efter allo-HSCT. Genom flödescytometrisk rening av de hematopoetiska stam- och progenitorcellerna förbättrades MRD-känsligheten 97-faldigt jämfört med konventionella screeningmetoder på ofraktionerade benmärgsceller. I patientkohorten ledde därför riktad screening av de leukemiinitierande cellerna till upptäckten av förestående recidiv i genomsnitt tio månader före klinisk diagnos. På kliniken skulle detta göra det möjligt att förskriva förebyggande behandlingar tidigare medan sjukdomsburden förblir låg vilket skulle kunna förbättra resultatet.

Ett potentiellt effektivt alternativ för cancerbehandling är adoptiv T-cellsterapi, med T-celler som bär cancerspecifika T-cellsreceptorer (TCR). TCR T-celler kan, till skillnad från chimära antigenreceptorer (CAR) T-celler, känna igen intracellulära antigener men trots det teoretiskt stora utbudet av möjliga antigener är väldigt få immunogena. Följaktligen är ingen TCR T-cellsterapi ännu kliniskt godkänd för behandling mot hematologiska maligniteter, vilket understryker behovet av nya potentiella mål. I delarbete II visades att terminalt deoxinukleotidyltransferas (TdT), som normalt uttrycks övergående under tidig B- och T-cellsutveckling och överuttrycks i > 80 % av patienterna med B- och T-akut lymfatisk leukemi (ALL), är ett lovande mål för TCR baserad immunterapi i samband med HLA-A\*02:01 (HLA-A2). T-celler riktade mot TdT, identifierade genom blod från friska donatorer, visade mycket effektiv eliminering av TdT+ leukemiceller, samtidigt som friska hematopoetiska stam- och progenitorceller och mogna lymfocyter i kliniskt relevanta musmodeller skonades. Således är TdT TCR T-celler ett nytt och lovande immunterapialternativ för patienter med B- och T-ALL.

Myeloid leukemi kännetecknas i större utsträckning än lymfoid leukemi av somatiska återkommande mutationer som genererar cancerspecifika neoantigener som representerar en grupp unika attraktiva terapeutiska mål. I delarbete III identifierades en HLA-A2-begränsad TCR med hög specificitet mot ett återkommande neoantigen genererat från FLT3-D835Y-mutationen vid AML, och visade sig uppvisa stor anti-leukemisk effekt begränsad till de FLT3-D835Y-muterade cellerna medan icke-muterade celler ej påverkades. Intressant nog hade FLT3-D835Y TCR T-cellerna också potential att eliminera LSCs in vitro, vilket framgår av förlust av leukemiinitierade bildning hos möss efter samodlingar.

Delarbete IV studerade TCR T-celler som en riktad terapi mot LSCs. Identifiering av antigener som förmedlar specifik eliminering av alla LSC hos många patienter har varit utmanande på grund av stor inter- och intrapatientheterogenitet. Myeloproliferativt leukemiprotein (MPL) har en viktig roll i livslångt underhåll av HSC:er och uttrycks därför på alla HSC:er och följkärligen även alla LSC:er hos patienter med låg till medelrisk MDS. Arbetet föreslår TCR T-celler som riktar in sig på MPL som presenteras på HLA-A2 som ett immunterapeutiskt tillvägagångssätt med klinisk relevans för att behandla ett förestående återfall efter en haploidentisk alloHSCT.



**Konstantinos Lemonakis** (Lund) har disputerat på avhandlingen "Factors affecting prognosis of MGUS and multiple myeloma". Mycket forskning om MGUS och MM, förutom en kontinuerlig utveckling av nya behandlingsmetoder, fokuserar på genetiska faktorer, både ärftliga och förvärvade, med möjliga

effekter på MM-prognos. Syftet med denna avhandling var att ge viss insikt i olika aspekter av prognosen och behandlingen av MM.

I delarbete I undersöktes effekten av daratumumab-baserad induktion på stamcellsmobiliseringsparametrar hos nyligen diagnostiserade MM-patienter. Analysen visar tydligt att användningen av daratumumab i induktion leder till lägre stamcellsutbyte, fler dagars aferes och mer frekvent användning av plerixafor.

Delarbete II beskriver sambandet mellan extra kopior av den långa armen av kromosom 1 (1q) och prognosen för MM. Studien visar att närvaron av två eller flera extra kopior av 1q medför en högre risk för kortare progressionsfri och total överlevnad i en stor kohort av nydiagnostiserade MM-patienter.

Delarbete III testade sambandet mellan två tidigare rapporterade medfödda genetiska varianter och MM-överlevnad hos 871 nydiagnostiserade MM-patienter, utan att hitta något samband i denna kohort.

Slutligen beskriver delarbete IV ett försök att undersöka rollen av latent infektion som möjlig drivkraft för utvecklingen av MGUS, genom att bedöma specificiteten hos det monoklonala immunoglobulinet som kännetecknar sjukdomen mot olika smittämnen. Studien visar att i en liten undergrupp av patienter binder M-komponent till epitoper i vanliga virus, vilket tyder på att infektion med viruset kan fungera som en initierande händelse för MGUS.



**Christopher Melén** (Stockholm) har disputerat på avhandlingen "Exploring cannabinoids for indolent

B-cell lymphomas". Överuttryck av cannabinoidreceptorer är beskrivet vid flera indolenta lymfomen relevansen av detta fynd är mer osäker. Forskargruppen har tidigare visat att mantelcellslymfom (MCL)-härlädda cellinjer, som är kända för att överuttrycka cannabinoidreceptorn 1, gick i apoptos efter exponering för cannabinoider och att lymfom xenotransplanterade på möss minskade i storlek efter exponering för cannabinoider.

I delarbete I rekryterades 23 patienter med leukemiska indolenta B-cellslymfom. Patienterna fick cannabinoider i form av en munspray med doser som eskalerade mellan patienterna för att identifiera den maximalt tolererade dosen. Patienterna tog blodprover med jämna mellanrum, både under en kontrolldag och på dagen för administreringen av cannabinoid. Efter en vecka togs ett sista prov. Det absoluta antalet cirkulerande lymfocyter minskade men det sågs inga tecken på apoptos, inte heller fanns det några tecken på minskad proliferation i lymfomcellerna. Migration av lymfocyter bort från blodomloppet ansågs vara den mest troliga förklaringen.

Delarbete II fokuserade på farmakologiska perspektiv. Alla 23 patienter genomgick testning av andetag, saliv, urin och blod under deltagande i studien. Den nyare metoden att fångat andetag för att upptäcka cannabinoider var mycket känslig och gav falska positiva resultat om den inte hanterades mycket noggrant. Urinanalysen var förvånansvärt känslig under lång tid och i vissa fall upptäcktes cannabinoider en vecka efter administrering hos patienter som fick mycket små doser av studieläkemedlet.

Delarbete III undersökte det möjliga samspelet mellan de två typerna av cannabinoidreceptorer och hur de påverkar cellmigration. Primära celler från patienter och flera olika MCL-cellinjer användes för att urskilja vilken typ av cannabinoidreceptor som var viktig vid cellmigration, samt hur receptorerna kommunicerar med varandra och interagerar med den kända potenta kemokinreceptorn C-X-C Chemokine Receptor typ 4 (CXCR-4).

Delarbete IV beskriver ett arbete för att identifiera effekterna av cannabinoider på lymfomceller. Frysta lymfomceller från den kliniska prövningen analyserades med RNA-sekvensering (RNA-seq). Celler från alla tidpunkter i studien användes för en longitudinell analys av hur mRNA-nivåerna förändrades efter administrering av cannabinoider.

Red.

# Nya vetenskapliga artiklar av svenska forskare



## Glöm inte att anmäla er till Hematologidagarna i Gävle

Jag hoppas vi ses. Varmt välkomna!  
Helena Gustafsson, lokalt ansvarig  
för hela fortbildningsutskottet

### AML

**Faisal Al Agrafi** (Riyadh/Stockholm) studerar återfall av AML korrelerat med en ofullständig avdödning av CD34+ leukemiska stamceller före HSCT. Tidigare har gruppen visat att en ny CD34-riktad, bispecifik T-cell-engager (BTE) effektivt kan omdirigera T-celleffektorfunktionen mot cancerceller och därmed eliminera leukemiska celler in vitro och in vivo. I denna studie

testades effektiviteten av den CD34-specifika BTE med in vitro expanderade  $\gamma\delta$  T-celler som effektorer. BTE binder till  $\gamma\delta$  T-celler och CD34+ leukemicellinjer och inducerar målcellsöd på ett dosberoende sätt. Dessutom visade sig  $\gamma\delta$  T-cellsförmedlad död vara överlägsen  $\alpha\beta$  T-cellsförmedlad cytotoxicitet. Vidare observerades att endast i närvaro av BTE inducerade  $\gamma\delta$  T-celler primär

AML-blastdöd in vitro. Viktigt är att resultaten även visar att  $\gamma\delta$  T-celler inte riktade in sig på den friska CD34-intermediära endoteliala blod-hjärnbarriärcellinjen (hCMEC/D3) eller lyserade CD34+ HSC från friska benmärgsprover (Selective lysis of acute myeloid leukemia cells by CD34/CD3 bispecific antibody through the activation of  $\gamma\delta$  T-cells, *Oncoimmunology* 2024;13:2379063).

### Covid

**Sara Ekberg** (Stockholm) har med hjälp av data från det svenska lymfomregistret jämfört incidens och 1-årsöverlevnad av lymfompatienter i Sverige före (2017-2019) och under pandemin (2020 och 2021). Färre patienter diagnostiserades med lymfom under mars-juni 2020, men

den årliga incidensen för 2020 och 2021 var liknande de för 2017-2019. En större andel av patienterna uppvisade stadium IV-sjukdom under 2021. Det fanns inga skillnader i andra baslinjeegenskaper eller tillämpning av aktiv behandling under pre-pandemi- och pandemiår.

Ett års total överlevnad var inte sämre bland lymfompatienter under pandemiåren jämfört med tiden innan pandemin (Impact of the COVID-19 pandemic on lymphoma incidence and short-term survival - a Swedish Lymphoma Register Study, *Acta Oncol* 2024;63:164-168).

**Per Ljungman** (Stockholm) är andreförfattare av en EBMT studie rörande COVID-19 och dödlighet hos patienter som behandlats med CAR-T-cellsterapi för hematologiska maligniteter. Här undersöktes om resultatet

har förbättrats över tid med det primära målet att bedöma covid-19-orsakad dödlighet under Omicron-perioden 2022 jämfört med tidigare år. Etthundraåttio patienter inkluderades i analysen, 39 diagnostiserade 2020, 35 2021

och 106 2022. Medianåldern var 58,9 år (5,2-78,4). Det skedde en successiv minskning av covid-19-relaterad dödlighet över tid (2020: 43,6 %, 2021: 22,9 %, 2022: 7,5 %) och i multivariatanalys var infektionsåret den star-

kaste prediktorn för överlevnad ( $p = 0,0001$ ). Jämfört 2022 med 2020-2021 hade signifikant färre patienter lägre luftvägssymtom (21,7 % vs 37,8 %,  $p = 0,01$ ), behövde syrgasstöd (25,5 % vs 43,2 %,  $p = 0,01$ ) eller lades in på intensivvårdsavdelning (5,7 % vs. 33,8 %,  $p = 0,0001$ ). Även om covid-19-relaterad dödlighet har minskat över tiden, har CAR T-cells mottagare fortfarande

en högre risk för komplikationer än den allmänna befolkningen. Följaktligen rekommenderas ständigt vaksam övervakning av covid-19 hos patienter som genomgår B-cell-inriktad CAR T-cellsbehandling för att säkerställa optimalt förebyggande av infektion och avancerad behandling med modern teknik vid behov (Spanjaart AM et al. Improved outcome of COVID-19

over time in patients treated with CAR T-cell therapy: Update of the European COVID-19 multicenter study on behalf of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Infectious Diseases Working Party (IDWP) and the European Hematology Association (EHA) Lymphoma Group, Leukemia 2024 Jul 23 Online ahead of print).

hög global hypometylering och hypermetylerade CpG-öar kan ha fördelar i tumörprogression, t.ex. genom att inaktivera tumorsup-

pressorgener eller främja behandlingsresistens. (Semimethylation is a feature of diffuse large B-cell lymphoma, and subgroups with

poor prognosis are characterized by global hypomethylation and short telomere length, Clin Epigenetics 2024;16:68).

## Lymfom

**Kossi Abalo** (Uppsala) har bedömt förekomsten av infektioner i förhållande till kliniska egenskaper och behandling både före och efter MCL-diagnos i Sverige. Patienter med MCL  $\geq 18$  år mellan 2007 och 2019 inkluderades, tillsammans med upp till 10 matchade kontroller.. Totalt följdes 1559 patienter och 15571 kontroller under 2,9 respektive 5 år (median). Infektionsfrekvensen

bland patienter var dubbelt så hög, RR = 2,14. Det noterades en anmärkningsvärd ökning av infektionsfrekvensen redan 4 år före MCL-diagnostik, som nådde en fyrfaldig ökning under det första året efter diagnosen och fortsatte att öka betydligt i ytterligare 8 år. Bland patienterna hade 69 % minst en infektion under det första året av uppföljningen. Influensa, lunginflammation,

andra bakterieinfektioner, urinvägsinfektioner och akuta övre luftvägsinfektioner var de vanligaste. Noterbart var att MCL fortfarande var den främsta vanligaste dödsorsaken bland patienter (57 %,  $n = 467/817$ ). Infektioner som huvudorsak till dödsfall var sällsynta (2,6 %,  $n = 21$ ; (Infections in patients with mantle cell lymphoma, Hemasphere 2024;8:e121).

**Fredrik Ellin** (Kalmar) m.fl svenskar har i ett internationellt samarbete beskrivit den kliniska epidemiologin av CNS-relaps hos patienter med mogna T-cells- och NK-cells tumörer. MTNKN. Gruppen har utvecklat "CNS-relapse In T-cell lymphoma Index" (CITI) för att förutsäga patienter med den högsta risken för CNS-relaps. Data från 135 patienter med MTNKN och CNS återfall från 19 nordamerikanska institutioner granskades. Efter uteslutande av leukemi och de

flesta kutana former av MTNKN poolades patienter med icke-CNS återfallskontrollpatienter från en enda institution för att skapa ett CNS-återfallsberikat träningsset. CITI-poängen validerades i en extern kohort från Svenska lymfomregistret ( $n = 566$ ). CNS-återfall observerades oftast hos patienter med perifert T-cellslymfom, ej annat specificerat (25 %). Mediantiden till återfall i CNS och medianöverlevnad efter återfall i CNS var 8,0 respektive 4,7 månader. Patienter med lågrisk

( $n = 158$ ) och högrisk ( $n = 188$ ) CITI-poäng hade en 10-årig kumulativ risk för CNS-återfall på 2,2 % respektive 13,4 % (HR 5,24,  $p = 0,018$ ). Författarna har utvecklat en webbaserad CITI-kalkylator med öppen tillgång (<https://redcap.link/citcalc>) för att tillhandahålla ett enkelt verktyg för klinisk praxis (Bhansali RS et al. The CNS relapse in T-cell lymphoma index predicts CNS relapse in patients with T- and NK-cell lymphomas, Blood Adv 2024;8:3507-3518).

**Olivia Carlund** (Umeå) har studerat DNA-metylering (DNAm) och förändringar i underhåll av telomerer som båda är kännetecken för cancer och åldrande. Hypotesen var att dessa förändringar kan bidra till heterogenitet och potentiellt påverka prognosen för aggressiva lymfom (LBCL). DNAm-profilerna och relativa telomerlängder (RTL) studerades hos 93 patienter. Subgrupper var diffust storcelligt B-cellslymfom som inte specificerats på annat sätt (DLBCL,  $n = 66$ ), högggradigt B-cellslymfom ( $n = 7$ ), primärt CNS-lymfom ( $n = 8$ ) och transformation av indolent B-cellslymfom

( $n = 12$ ). Det fanns en betydande metyleringsheterogenitet vid DLBCL och andra LBCL-typer jämfört med normala celler och andra B-cellsneoplasmer. LBCL-fall hade ett särskilt avvikande semimetylerat mönster ( $0,15 = \beta = 0,8$ ) med stor intertumörvariation och totalt sett låg hypermetylering ( $\beta > 0,8$ ). DNAm-mönster kunde inte användas för att skilja mellan B-cellsliknande (GC) och icke-GC DLBCL-fall. I fall som behandlades med R-CHOP-liknande kurer var en hög andel global hypometylering ( $\beta < 0,15$ ) i multivariat analys associerad med sämre sjukdomspecifik överlevnad (DSS; HR 6,92)

och progression- fri överlevnad (PFS; HR 4,9) vid DLBCL och med sämre DSS (HR 5,1) vid LBCL. Dessa fall med en hög andel global hypometylering hade också en högre grad av CpG-ömetyletering, inklusive öar i promotorassocierade regioner, än fallen med mindre hypometylering. Dessutom var telomerlängden heterogen vid LBCL, med en undergrupp av DLBCL-GC-fallen som stod för den längsta RTL. Kort RTL var oberoende associerat med sämre DSS (HR 6,01) och PFS (HR 4,69) hos LBCL behandlade med R-CHOP-liknande regimer. Författarna antar att subkloner med

**Ingrid Glimelius** (Uppsala) m.fl svenskar har evaluerat MCL patienter med första recidiv/refraktär sjukdom tidigt eller sent (progression-of-disease, POD-grupper, med en tröskel på 24 månader från den första MCL-diagnosen. Bruton tyrosinkinashämmare (BTKi) är etablerad standardbehandling vid första återfall, men deras effektivitet jämfört med kemoimmunterapi (CIT) hos patienter med sent POD är fortfarande okänd. I denna internationella, observationella kohortstudie utvärderades resultat bland patienter med första sen POD efter 24 månader. Patienter som behandlats tidigare med BTKi exkluderades. Det primära

målet var PFS från tidpunkten för andrahandsbehandling (PFS-2) av BTKi kontra CIT. Totalt inkluderades 385 sent-POD-patienter från 10 länder. Deras medianålder var 59 (19-70) år och 77 % var män. Medianuppföljningen från tidpunkten för första återfall var 53 månader (12-144). Totalt behandlades 114 patienter andra linjens BTKi, medan 271 erhöll CIT, bestående av rituximab-bendamustin (R-B,  $n = 101$ ), R-B och cytarabin (R-BAC,  $n = 70$ ), eller andra behandlingar (främst CHOP eller platinabaserad,  $n = 100$ ). De två grupperna balanserades för klinikopatologiska egenskaper och mediantiden till första återfall (48 månader för båda). Totalt sett

var BTKi associerad med signifikant förlängd median PFS-2 än CIT (inte nådd-NR vs 26 månader,  $p = 0,0003$ ) och total överlevnad (NR respektive 56 månader,  $p = 0,03$ ). Multivariat analys visade att BTKi var associerad med lägre risk för dödsfall än R-B och andra regimer (HR, 0,41 för R-B, 0,46 för andra), men liknar R-BAC. Dessa resultat kan fastställa BTKi som den föredragna andra linjens behandling hos BTKi-naiva MCL-patienter (Malinverni C et al. Outcomes of younger patients with mantle-cell lymphoma experiencing late relapse (> 24 months): the LATE-POD study, Blood 2024 May 16 Online ahead of print).

**Ingrid** har också medverkat i ett arbete från Danmark som

studerat sen toxicitet hos patienter med klassiskt Hodgkin-

lymfom (cHL) med lungtoxicitet efter bleomycin-innehållande

kemoterapi som ett problem. Förekomsten av lungsjukdomar undersöktes i denna danska befolkningsbaserade studie. Totalt 1474 vuxna patienter med cHL behandlade med ABVD eller BEACOPP mellan 2000 till 2018 inkluderades tillsammans med 7370 ålders- och köns-matchade kontroller. Medianuppföljningen var 8,6 år för patienterna. Patienter med cHL hade en ökad

risk för incidenta lungsjukdomar (HR 2,91), med en 10-års kumulativ risk på 7,4 % jämfört med 2,9 % för kontroller. Överrisker observerades för interstitiell lungsjukdom (HR 15,84) och kronisk obstruktiv lungsjukdom (HR 1,99), med en 10-årig kumulativ risk på 4,1 respektive 3,5 % för patienter. Ingen överrisk observerades för astma. Riskfaktorer för interstitiell

lungsjukdom var ålder = 60 år, förekomst av B-symtom och lågt albumin. Dessa fynd betonar vikten av diagnostisk upparbetning av lungsymtom (Vandved JH et al. Pulmonary diseases in patients with classical Hodgkin lymphoma relative to a matched background population: A Danish national cohort study, Br J Haematol 2024 Apr 29 Online ahead of print).

av klassiskt Hodgkin-lymfom i framskridet stadium, styrt av PET efter två cykler. Denna randomiserade, multicenter, öppna fas 3-studie genomfördes vid 233 centra i nio länder. Inkluderade patienter var vuxna (åldern ≤ 60 år) med nyligen diagnostiserat, framskridet, klassiskt Hodgkin-lymfom (dvs. Ann Arbor stadium III/IV, stadium II med B-symtom och antingen en eller båda riskfaktorerna för stor mediastinal massa och extranodala lesioner). Patienterna randomiserades (1:1) till fyra eller sex cykler (21 dagars intervall) eBEACOPP eller BrECADD, styrd av PET efter två cykler. Co-primära mål var att visa (1) förbättrad tolerabilitet definierad av behandlingsrelaterad

sjuklighet och (2) icke-sämre effekt definierad av progressionsfri överlevnad med en absolut non-inferioritetsmarginal på 6 procentenheter av BrECADD jämfört med eBEACOPP. Mellan 22 juli 2016 och 27 augusti 2020 inkluderades 1500 patienter, av vilka 749 slumpmässigt tilldelades BrECADD och 751 till eBEACOPP. 1482 patienter inkluderades i intention-to-treat-analysen. Patienternas medianålder var 31 år, 838 (56 %) av 1482 patienter var män och 644 (44 %) var kvinnor. Behandlingsrelaterad sjuklighet var signifikant lägre med BrECADD (312/738 patienter, 42 %) än med eBEACOPP (430/732 patienter, 59 %; relativ risk 0,72,  $p < 0,0001$ ). Vid en medianuppfölj-

ning på 48 månader förbättrade BrECADD PFS med en riskkvot på 0,66 ( $p = 0,035$ ); 4-års PFS-uppskattningar var 94,3 % för BrECADD och 90,9 % för eBEACOPP. Den totala överlevnaden efter fyra år var 98,6 % respektive 98,2 %. BrECADD styrd av PET efter två cykler tolereras bättre och är effektivare än eBEACOPP i första linjens behandling av vuxna patienter med klassiskt Hodgkin-lymfom i framskridet stadium (Assessing the efficacy and tolerability of PET-guided BrECADD versus eBEACOPP in advanced-stage, classical Hodgkin lymphoma (HD21): a randomised, multicentre, parallel, open-label, phase 3 trial, Lancet 2024;404:341-352).

**Mats Jerkeman** (Lund) m.fl svenska centra har deltagit i den öppna, randomiserade, trearmade TRIANGLE-studien som utfördes på 165 sekundära eller tertiära kliniska centra i 13 europeiska länder och Israel. Patienter med tidigare obehandlade, stadium II-IV mantelcellslymfom, i åldern 18-65 år och lämpliga för ASCT tilldelades slumpmässigt 1:1:1 till kontrollgrupp A eller experimentgrupp A+I eller I, stratifierade efter studiegrupp och mantelcell riskgrupper enligt prognostiska index. Behandling i grupp A bestod av sex alternerande cykler av R-CHOP och R-DHAP eller R-DHAOx följt av ASCT. I grupp A+I tillsattes ibrutinib (560 mg oralt varje dag) på dag 1-19 av R-CHOP-cyklerna och som underhåll 560 mg oralt varje dag i 2 år efter ASCT. I grupp I gavs ibrutinib på samma sätt som i grupp A+I, men ASCT uteslöts. 870 patienter (662 män, 208 kvinnor) randomiserades till grupp A (n = 288), grupp A+I (n =

292) och grupp I (n = 290). Efter 31 månaders medianuppföljning var grupp A+I överlägsen grupp A med 3-års överlevnad utan progress eller död (FFS) på 88 % jämfört med 72 % (HR 0,52  $p = 0,0008$ ). Överlägsenhet för grupp A över grupp I visades inte med 3-års FFS 72 % mot 86 % ( $p = 0,9979$ ). Jämförelsen av grupp A+I mot grupp I pågår. Det fanns inga relevanta skillnader i grad 3-5 biverkningar under induktion eller ASCT mellan patienter behandlade med R-CHOP/R-DHAP eller ibrutinib kombinerat med R-CHOP/R-DHAP. Under underhåll eller uppföljning rapporterades avsevärt fler hematologiska biverkningar och infektioner av grad 3-5 efter ASCT plus ibrutinib (grupp A+I; hematologiska: 114 av 231 patienter; infektioner: 58 av 231 ; dödliga infektioner: två av 231) jämfört med endast ibrutinib (grupp I; hematologiska: 74 av 269; infektioner: 52 av 269; dödliga infektioner: två av 269)

eller efter ASCT (grupp A; hematologiska: 51 av 238; infektioner: 32 av 238; dödliga infektioner: tre av 238). Tillägg av ibrutinib till förstahandsbehandlingen resulterade således i överlägsen effekt hos yngre patienter med MCL med ökad toxicitet när det gavs efter ASCT. Tillägg av ibrutinib under induktion och som underhåll bör vara en del av förstahandsbehandlingen av yngre patienter. Huruvida ASCT bidrar till en ibrutinib-innehållande regim är ännu inte fastställt (Dreyling M et al. Ibrutinib combined with immunochemotherapy with or without autologous stem-cell transplantation versus immunochemotherapy and autologous stem-cell transplantation in previously untreated patients with mantle cell lymphoma (TRIANGLE): a three-arm, randomised, open-label, phase 3 superiority trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network, Lancet 2024;403:2293-2306).

**Christel Nielsen** (Lund) belyser tatueringsars popularitet som har ökat dramatiskt under de senaste decennierna. Tatueringsbläck innehåller ofta cancerframkallande kemikalier, t.ex. primära aromatiska aminer, polycykliska aromatiska kolväten och metaller. Tatueringsprocessen framkallar ett immunologiskt svar som orsakar translokation av tatueringsbläck från injektionsstället. Deposition av tatueringspigment i lymfkörtlar har bekräftats men de långsiktiga hälsoeffekterna har förblivit outforskade. Gruppen genomförde en fall-kontrollstudie som inkluderade alla fall av malignt lymfom diagnostiserat mellan 2007 och 2017 hos individer i åldern 20-60 år, samt

tre slumpmässiga ålders- och könsmatchade kontroller per fall. Exponeringen bedömdes genom ett frågeformulär 2021, och data om potentiella konfounders hämtades från register. Incidensratio (IRR) av malignt lymfom hos tatuerade individer beräknades. Studiepopulationen bestod av 11905 individer och svarsfrekvensen var 54 % bland fallen (n = 1398) och 47 % bland kontrollerna (n = 4193). Tatueringsprevalensen var 21 % bland fallen och 18 % bland kontrollerna. Tatuerade individer hade en högre justerad risk för totalt lymfom (IRR = 1,21). Risken för lymfom var högst hos individer med mindre än två år mellan sin första tatuering och indexåret (IRR = 1,81).

Risken minskade med mellanliggande exponeringstid (tre till tio år) men ökade igen hos individer som fick sin första tatuering 11 år före indexåret (IRR = 1,19). Det sågs inga bevis för ökad risk med en större yta av den totala tatuerade kroppsytan. Risken förknippad med tatueringsexponering verkade vara högst för DLBCL (IRR 1,30) och FL (IRR 1,29). Författarna drar slutsatsen att fynden tyder på att tatueringsexponering var associerad med en ökad risk för malignt lymfom, och att mer epidemiologisk forskning behövs för att fastställa kausalitet (Tattoos as a risk factor for malignant lymphoma: a population-based case-control study, EclinicalMedicine 2024;72:102649).

**Daniel Molin** (Uppsala) och centra i svenska Hodgkingruppen har inkluderat patienter i en studie

av den nya kuren med brentuximab vedotin, etoposid, cyklofosfamid, doxorubicin, dakarbazin

och dexametason (BrECADD), syftande till att förbättra risknytta-förhållandet vid behandling

**Laura Sanz-Ortega** (Stockholm) studerar CAR-NK-celler som

kan inducera remission hos lymfompatienter. En hypotes

har varit att den fulla potentialen för adoptiv NK-cellimmunoterapi

mot lymfom begränsas av deras svaga lymfkörtel (LN) "homing capacity". I den aktuella studien har använts en kliniskt godkänd transfektionsmetod i syfte att omdirigera NK-celler till LN. Elektroporering av ex vivo expanderade NK-celler med mRNA som kodar för CCR7, CXCR5 och CD62L resulterade i ökad in vitro-migration mot kemokiner

och mus-LN-härledd supernatant. Efter infusion i SCID/beige möss visade modifierade NK-celler förbättrad LN-målsökning. NK-celler från lymfopatienter var lika väl expanderade och konstruerade som friska donator-NK-celler. Dessutom ökade introduktionen av CD16 med hög affinitet, tillsammans med målsökande molekyler, deras ADCC-kapacitet

mot autologa lymfomceller. Därför kan genteknik användas för att förbättra NK-cells LN "homing capacity". Detta koncept kan ha synergistiska effekter med CAR- eller monoklonala/bi-/trispecifika antikroppsbaseerade tillvägagångssätt (Redirecting NK cells to the lymph nodes to augment their lymphoma-targeting capacity, NPJ Precis Oncol 2024;8:108).

**Tove Wästerlid** (Stockholm) har identifierat alla patienter med diagnosen follikulärt lymfom (FL) i det svenska lymfomregistret från 2007 till 2014, följt till 2020, med detaljerade data om progression/återfall, transformation och 2:a och vidare behandlingslinjer. Under en medianuppföljning på 6,8 år fick 1226 patienter (69 %) en första systemisk behandling, 358 patienter (20 %) observerades endast med watch-and-wait (WaW) och 188 (10 %) patienter behandlades med strålbehandling och krävde inte ytterligare

behandling under studieperioden. Bland patienter som påbörjade systemisk behandling fick 496 (40 %), 224 (18 %) och 88 (7 %) 2:a, 3:e eller 4:e linjens behandling. Den 10-åriga kumulativa incidensen av transformation var 13 %. Bland patienter som behandlades med 1:a linjens R-singel, R-CHOP eller BR, krävde 54, 33 respektive 29 % 2:a linjens behandling. Den kumulativa sannolikheten för att påbörja efterföljande behandling inom 2 år var 26 % efter 1:a linjen och 35 % efter 2:a linjens behandling.

Tvåårig OS efter 1:a, 2:a, 3:e och 4:e linjens systemisk behandling var 84, 70, 52 respektive 36 % och förblev liknande när man exkluderade transformationer. Slutsatsen blir att en betydande andel av FL-patienter kan hanteras med WaW under lång tid, medan patienter som kräver flera behandlingslinjer utgör en grupp med ett stort kliniskt otillfredsställt behov (Treatment sequencing and impact of number of treatment lines on survival in follicular lymphoma: A national population-based study, EJHaem 2024;5:516-526).

## Mastocytos

**Cristina Iribarren** (Stockholm) har genomfört en studie syftande till att utforska plasmaprotein-biomarkörer associerade med systemiska mastocytossubtyper, såväl som det cellulära ursprunget för de identifierade proteinerna. Plasmaprover från patienter med mastocytos, inklusive kutan mastocytos (CM), indolent systemisk mastocytos (ISM) och avancerad systemisk mastocytos (AdvSM), och en referensgrupp av patienter med polycytemia vera (PV), analyse-

rades avseende 275 proteiner. Dessutom undersöktes potentiellt cellulärt ursprung med hjälp av en tillgänglig encellig RNA-sekvenseringsdatauppsättning genererad från patienter med ISM. Studiekohorten inkluderade 16 patienter med CM, 92 patienter med systemisk mastocytos (ISM, n = 80; AdvSM, n = 12) och 60 patienter med PV. Analyser avslöjade ett kluster av proteiner bland patienter med CM och ISM som var separerat från patienter med

AdvSM. Upp till 29 proteiner var associerade med distinkt allvarlig aktivitet hos patienter med systemisk mastocytos (ISM kontra AdvSM), inklusive IL-1-receptor typ 1 (IL-1RT1) och tumörnekrosfaktorligand-superfamiljmedlem 13B (TNFSF13B) (q < 0,01). Dessutom avslöjade encellig RNA-sekvensanalys från ISM-härledda benmärgsceller att mRNA för de identifierade proteinerna inte var exklusivt för mastceller. Distinkta plasmaproteinprofiler har således

en potential att förfinas ISM- och AdvSM-diagnoser (Plasma

Protein Profiling to Discern Indolent from Advanced Systemic

Mastocytosis, J Mol Diagn 2024 Jun 24 Online ahead of print).

**Mattias Mattsson** (Uppsala) har medverkat i en internationell studie som bedömde prevalens, triggers och riskfaktorer för hypersensitivitetsreaktioner (HR) hos vuxna med mastocytos i Registret för European Competence Network on Mastocytosis (ECNM). Data samlades in från 27 ECNM-centra. Potentiella triggers (Hymenoptera-gifter, mat, läkemedel, inhalationsmedel och andra) analyserades och riskfaktorer vid diagnos och under uppföljning. Studiegruppen bestod av 2485 vuxna, 1379

kvinnor (55,5 %) och 1106 män (44,5 %). Medianåldern var 48,2 år (18-91 år). Niohundrafyrtioåtta patienter (38,1 %) rapporterade en eller flera HR. De vanligaste utlösande faktorerna var Hymenoptera-gift vid kutan mastocytos (CM) och indolent systemisk mastocytos (ISM), medan de vanligaste utlösande faktorerna vid avancerad SM (advSM) var läkemedel, inklusive icke-steroida antiinflammatoriska medel och penicillin. I multivariatanalysen identifierades tryptasnivå < 90 ng/ml, < 15 %

infiltration av mastceller i benmärgsbiopsisnitt och diagnos av ISM som oberoende riskfaktorer för HR. För läkemedelsinducerad HR var framträdande riskfaktorer advSM och höga tryptasnivåer. Nya reaktioner observerades hos 4,8 % av alla patienter under 4 års uppföljning (Niedoszytko M et al. Prevalence of hypersensitivity reactions in various forms of mastocytosis: A pilot study of 2485 adult patients with mastocytosis collected in the ECNM registry, Allergy 2024 Apr 23 Online ahead of print).

## MDS

**Maria Creignou** (Stockholm) m.fl svenska forskare har utfört en multicenterstudie av patienter med mutationer i UBA1, som är sjukdomsdefinierande för VEXAS-syndrom. Prevalensen och de kliniska associationerna av UBA1-mutationer beskrivs i en representativ kohort av patienter med MDS. Digital dropp-PCR-profilering av en utvald kohort av 375 manliga patienter som saknade MDS-sjukdomsdefinierande mutationer eller etablerad WHO-sjukdomsklassifikation identifierade 28 patienter

(7 %) med UBA1 p.M41T/V/L-mutationer. Genom att använda riktad sekvensering av UBA1 i en representativ MDS-kohort (n = 2027) identifierades ytterligare 27 varianter hos 26 patienter (1 %), som klassificerades som sannolika/patogena (n = 12) och okänd signifikans (n = 15). Bland de totalt 40 patienterna med sannolika/patogena varianter (2 %) var alla män och 63 % klassificerades av WHO2016 som MDS-MLD/SLD. Patienterna hade en median av ytterligare en myeloid genmutation, ofta i

TET2 (n = 12), DNMT3A (n = 10), ASXL1 (n = 3) eller SF3B1 (n = 3). Retrospektiv klinisk granskning där det var möjligt visade att 83 % (28/34) UBA1-muterade fall hade VEXAS-associerade diagnoser eller inflammatorisk klinisk presentation. Prevalensen av UBA1-mutationer hos MDS-patienter talar för systematisk screening för UBA1 vid utredning av MDS (Sirenko M et al. Molecular and clinical presentation of UBA1-mutated myelodysplastic syndromes, Blood 2024 Apr 30 Online ahead of print).

**Maria** och den svenska MDS-gruppen har också inhämtat fullständiga transfusionsdata från 677 vuxna svenska MDS-

patienter inkluderade i IPSS-M-kohorten. Tidsberoende erytrocyttransfusionsberoende (E-TD) lades till IPSS-M-funktioner och

analyserades avseende total överlevnad och leukemisk transformation (till AML). Ett viktigt fynd är att transfusionstillstånd både

vid diagnos och under det första året starkt förutsäger utfall i både låg (LR) och hög risk (HR) MDS. I multivariatanalys förutspådde 8-månaders landmark E-TD kortare överlevnad oberoende av IPSS-M ( $p < 0,001$ ). En prediktiv modell baserad på IPSS-M och 8-månaders landmark E-TD presterade betydligt bättre än

en modell som endast inkluderade IPSS-M. Liknande trender observerades i en oberoende valideringskohort ( $n = 218$ ). Transfusionskravet är alltså en robust och enkelt tillgänglig klinisk parameter som inkluderar effekterna av första linjens behandling. Vid MDS tillhandahåller den dynamisk riskinformation oberoende av

diagnostisk IPSS-M och i synnerhet klinisk vägledning till LR MDS-patienter som kan vara aktuella för potentiellt botande terapeutisk intervention (Early transfusion patterns improve the Molecular International Prognostic Scoring System (IPSS-M) prediction in myelodysplastic syndromes, *J Intern Med* 2024;296:53-67).

cellulär receptor 2 (HAVCR2) och T-cells immunoglobulin och mucindomän-innehållande-3 (TIGIT) och förblir polyklonala. Slutligen visar arbetet att icke-

klassiska monocyter är berikade i myelomnischen och kan inducera CAR T-celldysfunktion genom mekanismer som inkluderar TGF $\beta$  (Ledergor G et al. CD4+ CAR

T-cell exhaustion associated with early relapse of multiple myeloma after BCMA CAR T-cell therapy, *Blood Adv* 2024;8:3562-3575).

**Eva Hellström-Lindberg** m.fl svenskar har i ett internationellt samarbete utfört genomisk profilering av 3233 patienter med MDS eller relaterade sjukdomar för att avgränsa molekyllära subtyper av MDS och definiera deras kliniska implikationer. Genmutationer, kopienummerförändringar (CNA) och kopieneutral förlust av heterozygositet (cnLOH) härleddes från riktad sekvensering av en 152-genpanel, med avvikelser identifierade hos 91, 43 respektive 11 % av patienterna. Studien karakteriserade 16 molekyllära grupper, omfattande 86 % av patienterna, med hjälp av information från 21 gener, 6 cytogenetiska

händelser och LOH vid TP53- och TET2-loci. Två resterande grupper definierade av negativa fynd (molekyllärt ej specificerat på annat sätt, frånvaro av återkommande drivande mutationer) utgjorde 14 % av patienterna. Grupperna varierade i storlek från 0,5 till 14 % av patienterna och var associerade med distinkta kliniska fenotyper och resultat. Benmärgsblastprocent mellan grupperna varierade i median från 1,5 till 10 %, och den totala medianöverlevnaden från 0,9 till 8,2 år. Till sist validerade gruppen 5 välkarakteriserade entiteter, lade till ytterligare bevis för att stödja 3 tidigare rapporterade subtyper

och beskrev 8 nya grupper. Den prognostiska påverkan av benmärgsblaster berodde på de genetiska subtyperna. Inom genetiska undergrupper hade teraporelaterad MDS och myelodysplastiska/myeloproliferativa neoplasmer (MDS/MPN) jämförbara kliniska och resultatprofiler med primär MDS. Sammanfattningsvis är genetiskt härledda undergrupper av MDS kliniskt relevanta och kan informera framtida klassificeringsscheman och translationell terapeutisk forskning (Bernard E et al. *Molecular Taxonomy of Myelodysplastic Syndromes and its Clinical Implications* *Blood* 2024 Jul 3 Online ahead of print).

**Ola Landgren** (Miami) är försteförfattare av en plenary paper i *Blood*. Att uppskatta överlägsen progressionsfri överlevnad (PFS) och total överlevnad i kliniska prövningar vid multipelt myelom har blivit alltmer utmanande eftersom nya terapier har förbättrat patientresultaten. Därför är det absolut nödvändigt att identifiera tidigare surrogat endpoints som förutsäger långsiktig klinisk nytta. Minimal kvarvarande sjukdom (MRD)-negativitet är en vanlig tidig endpoint som har visat prognostiskt värde för klinisk nytta vid MM. Denna metaanalys baserades på vägledning från US Food and Drug Administration för överväganden för en metaanalys av MRD som en klinisk slutpunkt och utvärderar MRD-negativitet

som en tidig slutpunkt som rimligen kan förutsäga kliniska fördelar på lång sikt. Kvalificerade studier var fas 2 eller 3 randomiserade kontrollerade kliniska prövningar som mätte MRD-negativitet som en slutpunkt hos patienter med MM, med uppföljning på  $\geq 6$  månader efter en i förväg definierad tidpunkt på  $12 \pm 3$  månader efter randomisering. Åtta MM-studier av nydiagnostiserade patienter som utvärderade 4907 patienter inkluderades. Samband på försöksnivå mellan MRD-negativitet och PFS var R2WLSiv 0,67 och R2copula 0,84 vid 12-månadertiden. Sambandet på individnivå mellan 12-månaders MRD-negativitet och PFS resulterade i en global oddskvot (OR) på 4,02. För återfall/refraktär MM sjukdom

inkluderades 4 studier, och sambandet på individnivå mellan 12-månaders MRD-negativitet och PFS resulterade i en global OR på 7,67. En klinisk prövning som visar en behandlingseffekt på MRD är alltså rimligen sannolik att så småningom visa en behandlingseffekt på PFS, vilket tyder på att MRD kan vara en tidig klinisk slutpunkt med rimlig sannolikhet för att förutsäga klinisk nytta i MM, som kan användas för att stödja accelererat godkännande och därmed påskynda tillgängligheten av nya läkemedel till patienter med MM (EVIDENCE meta-analysis: evaluating minimal residual disease as an intermediate clinical end point for multiple myeloma, *Blood* 25 Jun 2004 e-pub ahead of publication)

## Myelom

**Axel Hyrenius-Wittsten** (Lund) har under sin tid i USA medverkat i en analys av patienter med MM där chimära antigenreceptor (CAR) T-celler som riktar sig mot B-cells-mognadsantigen (BCMA) etablerats som ett behandlingsalternativ för patienter med återfall eller refraktär sjukdom. Men även om  $> 70$  % av patienterna initialt svarar på denna behandling, inträffar kliniskt återfall och

sjukdomsprogression i de flesta fall. Nyligen genomförda studier har visat kvarstående uttryck av BCMA vid tidpunkten för återfall, vilket indikerar att immunsystemets inneboende mekanismer kan bidra till denna resistens. Man kunde inte identifiera några preexisterande T-cellssegenskaper associerade med kliniska resultat, dock hade patienter med ett varaktigt kliniskt svar på CAR T-

cellsbehandling större uthållighet av sina CAR T-celler än patienter med övergående kliniska svar. De hade också en betydligt högre andel CD8+ T-effektorminnesceller. Däremot har patienter med kortlivade svar på behandlingen ökade frekvenser av cytotoxiska CD4+ CAR T-celler. Dessa celler expanderar in vivo tidigt efter infusion men uttrycker utmattningssmarkörerna hepatit A-virus

**Katarina Uttervall** (Stockholm) har i en nationell studie utvärderat effektivitet och säkerhet av BCMA T-cell BITEs hos 58 svenska patienter med dålig MM-prognos. Patienterna uppvisade en total svarsfrekvens på 69 %, med 69 % överlevnad och 60 % progressionsfri

överlevnad efter 15 månader. Trots risken för infektiösa komplikationer kan prognosen för MM-patienter förbättras avsevärt med vaksam övervakning och proaktiv hantering av infektioner. Dessa verkliga data belyser potentialen hos BCMA T-cells BITEs i att behandla MM,

och betonar behovet av noggrann patientövervakning för att mildra infektionsrisker (Effectiveness and infectious complications of BCMA T-cell engagers in treating multiple myeloma: Real-world evidence from Sweden, *Cancer Med* 2024;13:e7048).

**Ljupco Veskovski** (Borås) har uppmärksammat två indexfall med klinisk påverkan på grund av att FLC-analysen misslyckades med att indikera en sjuk-

domsprogression. Detta arbetet syftade därför till att identifiera eventuella kliniska konsekvenser på grund av kända skillnader mellan FLC-analysmetoder.

Gruppen tillämpade två FLC-analysmetoder (Freelite Binding Site [FBS] och N-Latex Siemens [NLS]) på alla patienter med MM och monoklonal gammopati

av osäker betydelse diagnostiserade/uppföljda vid Södra Älvsborgs hematologiska enhet, från april till december 2022. Av totalt 123 patienter med malign plasmacellstörning, identifierades fem fall (4,1 %) där enbart FBS-metoden, i motsats till NLS, urin- och serumelektrofores,

kunde stödja diagnos eller detektera progression. Konsekvenserna av denna diskrepans inkluderade inte bara förändring av diagnos eller försenad behandling utan också förändring av behandling. Resultaten tyder på att det behövs en starkare medvetenhet om de potentiella

svagheterna hos olika FLC-metoder, vilket kräver ett närmare samarbete mellan kliniska kemister och hematologer (The choice of serum-free light chain analysis method could potentially have clinical consequences for myeloma patients, EJHaem 2024;5(3):455-461).

## Neutropeni

**Jan Palmblad** (Stockholm) har i ett internationellt samarbete undersökt patienter som behandlas med deferipron för transfusionsjärnöverskott som kan drabbas av idiosynkratisk läkemedelsinducerad neutropeni (IDIN). Syftet med denna analys var att undersöka frekvensen av allvarliga IDIN och risken för allvarliga infektioner vid olika ANC-nivåer hos patienter som behandlats med deferipron. Händelser av allvarlig IDIN (ANC < 0,5×10<sup>9</sup>/L) och associerade allvarliga infektioner från kliniska prövningar och rapporter efter marknadsintroduktion analyserades med 3 diskreta ANC-nivåer: Grupp 1, 0,2-0,5×10<sup>9</sup>/L; Grupp

2, 0,1-0,199 × 10<sup>9</sup>/L; Grupp 3, < 0,1×10<sup>9</sup>/L. I kliniska prövningar observerades 22 händelser av allvarligt IDIN (Grupp 1, n = 9; Grupp 2, n = 3; Grupp 3, n = 10); total deferipronexponering var 1990 patientår; och frekvensen av allvarliga IDIN per 100 patientår var 0,45 i grupp 1, 0,15 i grupp 2 och 0,50 i grupp 3. Alla allvarliga infektioner uppstod i grupp 3 (3/10, 30,0 %). Efter marknadsintroduktion rapporterades 176 händelser av allvarligt IDIN (Grupp 1, n = 65; Grupp 2, n = 20; Grupp 3, n = 91); total deferipronexponering var 111570 patientår; och frekvensen av allvarliga IDIN per 100 patientår var 0,06 i grupp 1,

0,02 i grupp 2 och 0,08 i grupp 3. Frekvensen av allvarlig infektion var 7,7 % (n = 5/65) i grupp 1, 10 % (n = 2/20) i grupp 2 och 13,2 % (n = 12/91) i grupp 3. Resultaten tyder på att hos patienter som behandlas med deferipron medför ANC under 0,2×10<sup>9</sup>/L en hög risk för allvarliga infektioner, i enlighet med den senaste tidens neutropeniriktlinjer att agranulocytos med ANC < 0,2×10<sup>9</sup>/L är associerat med hög risk för allvarliga infektioner (Badawy SM et al. Rates of severe neutropenia and infection risk in patients treated with deferiprone: 28 years of data, Blood Adv 2024 Apr 19 Online ahead of print).

## PNH

**Martin Höglund** (Uppsala) har varit medprövare i en studie av crovalimab, en ny C5-komplementhämmare som möjliggör snabb och varaktig C5-hämning med subkutan, självtillförsel var 4:e vecka. COMMODORE 2 är en global, randomiserad, öppen, multicenter, fas 3-studie som utvärderar non-inferiority av crovalimab jämfört med eculizumab hos patienter med PNH

som inte tidigare behandlats med C5-hämning. C5-hämmare-naiva patienter med LDH = 2 × övre normalgräns (ULN) randomiserades 2:1 till crovalimab eller eculizumab. Co-primära effektmått var andelen patienter med hemolyskontroll (centralt bedömd LDH = 1,5 × ULN) och andelen som undvek transfusion. Sekundära effektmått var andelen patienter med genombrottshe-

lys, stabiliserat hemoglobin och förändring i FACIT-Fatigue-poäng. Den primära behandlingsperioden var 24 veckor. Tvåhundrafyra patienter randomiserades (135 crovalimab; 69 eculizumab). Crovalimab var inte sämre än eculizumab i de co-primära måtten hemolyskontroll (79,3 vs. 79,0 %; OR 1,0) och transfusionsundvikande (65,7 vs. 68,1 %; viktad skillnad -2,8), och i de

sekundära effektmåtten genombrottshe-

moder (10,4 vs. 14,5 %; viktad skillnad -3,9) och hemoglobinstabilisering (63,4 vs. 60,9) %; viktad skillnad 2,2). En kliniskt betydelsefull förbättring av FACIT-Fatigue-poängen inträffade i båda armarna. Fullständig hämning av terminal komplementaktivitet

bibehölls i allmänhet med crovalimab. Säkerhetsprofilerna för crovalimab och eculizumab var likartade utan meningokockinfektioner. De flesta patienter som bytte från eculizumab till crovalimab efter den primära behandlingsperioden föredrog crovalimab. Dessa data visar den positiva nytta-riskprofilen för crovalimab (Röth A et al. Phase 3 randomized COMMODORE 2 trial: Crovalimab versus eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria naive to complement inhibition, Am J Hematol 2024 Jun 17 Online ahead of print).

## Transplantation

**Per Ljungman** (Stockholm) har medverkat i en EBMT studie som analyserat kliniska typer, utfall och riskfaktorer associerade med resultatet av adenovirusinfektion (ADV) hos barn och vuxna efter allo-HCT. 2529 patienter (43,9 % barn; 56,1 % vuxna) transplanterade mellan 2000 och 2022 rapporterade till EBMT-databasen med diagnosen ADV-infektion analyserades. ADV-infektion manifesterade sig huvudsakligen som viremi (62,6 %) eller gastrointestinal infektion (17,9 %). Risken för 1-års

mortalitet var högre hos vuxna (p = 0,0001) och hos patienter med ADV-infektion som utvecklades före dag +100 (p < 0,0001). Den 100-dagars totala överlevnaden efter diagnos av ADV-infektioner var 79,2 % hos barn och 71,9 % hos vuxna (p < 0,0001). Faktorer som bidrar till ökad risk för dödsfall per dag +100 i multivariatanalys hos barn var CMV-seropositivitet hos donator och/eller mottagare (p = 0,02) och Lansky/Karnofsky-poäng < 90 (p < 0,0001). Hos vuxna var typ av ADV-infektion

(viremi eller lunginflammation vs gastrointestinal infektion) (p = 0,0004), andra eller senare HCT (p = 0,0003) och kortare tid från allo-HCT till ADV-infektion (p = 0,003) bidragande till dödsfall (Styczynski J et al. Adenovirus infections after allogeneic hematopoietic cell transplantation in children and adults: a study from the Infectious Diseases Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation, Bone Marrow Transplant 2024 Jul 10 Online ahead of print).

**Per** har även deltagit i en annan retrospektiv studie som fokuserade på att analysera infektioner av lokalt förvärvade luftvägsvirus (CARV), särskilt humant parainfluenzavirus (hPIV) efter allogen stamcellstransplantation (allo-SCT) hos vuxna. Arbetet syftade till att bedöma effekten av behandling med ribavirin, kliniska egenskaper och riskfaktorer associerade med progression till nedre luftvägssjukdomar (LRTD) och dödlighet av alla orsaker. Studien inkluderade 230 allo-SCT-mottagare diagnostiserade med hPIV mellan december 2013 och juni 2023. Ribavirinbe-

handling administrerades enligt behandlande läkarens beslut i 61 av 230 fall (27 %). Riskfaktorer för LRTD-progression i multivariatanalys var kortikosteroider > 30 mg/dag (OR 3,5, p = 0,013), feber vid tidpunkten för hPIV-detektion (OR 3,89, p < 0,001), och absolut lymfocytantal (ALC) < 0,2 × 10<sup>9</sup>/L (OR 4,1, p = 0,009). Dessutom fann studien att ribavirinbehandling signifikant minskade progressionen till LRTD (OR 0,19, p = 0,018). Samtidiga infektioner (OR 5,7, p = 0,015) och ALC < 0,2 × 10<sup>9</sup>/L (OR 17,7, p < 0,001) var oberoende associerade med 100+ dagar hPIV-detektions-

dödlighet av alla orsaker. Det fanns inga signifikanta skillnader i dödlighet av alla orsaker och infektionsdödlighet vid dag +100 mellan de behandlade och obehandlade grupperna. ALC, kortikosteroider och feber ökade således risken för progression till LRTD medan ribavirin minskade risken. Dödligheten var dock associerad med ALC och samtidiga infektioner (Perez A et al. Outcome of Human Parainfluenza Virus infection in allogeneic stem cell transplantation recipients: possible impact of ribavirin therapy. Infection 2024 Apr 24 Online ahead of print).

## Trombocyter

**Niklas Boknäs** (Linköping) har tillsammans med kollegor i Melbourne utvecklat en robust analytisk pipeline för att hitta och följa enskilda trombocyter över tid i växande tromber. Denna pipeline omfattar fyra steg: detektering, spårning, uppskattning av spåringsnoggrannhet och kvantifiering av trombocytmått. Metoden upptäcker trombocyter med hjälp av ett nätverk för djupinlärning för bildsegmentering, som validerades med korrekturläsning av flera experter. Därefter

spåras trombocyter med hjälp av en vanlig partikelspårningsalgoritm och spåren valideras med anpassad bildsampling - viktigt när man följer trombocyter i en tät tromb. Studien visar att denna pipeline är mer exakt än tidigare beskrivna metoder. För att visa användbarheten av den analytiska plattformen användes den för att visa att in vivo trombbildning är mycket snabbare än ex vivo. Dessutom uppvisar trombocyter in vivo mindre passiv rörelse i blodflödesriktningen. Dessa

verktyg är gratis och öppen källkod och skrivna i det populära och användarvänliga programmeringsspråket Python. Detta ger forskare möjlighet att exakt hitta och följa trombocyter i fluorescensmikroskopiexperiment (McGovern AS et al. Finding and following: a deep learning-based pipeline for tracking platelets during thrombus formation in vivo and ex vivo, Platelets 2024 Epub May 9).

Red.

## Nya medlemmar

Vi har glädjen att hälsa följande personer välkomna i Svensk Förening för Hematologi.


Ordinarie: Hjalmar Flygt, Uppsala, Sara Hedman, Luleå, Namo Kendil, Nacka, Alexander Käll, Huddinge. Associerade: Maïke Bensberg, forskare, Linköping, Anders Bergsten, Menarini Stemline. Ansökan om

medlemskap för läkare görs via slf hemsida slf.se/bli-medlem/specialitets-och-intresseforening/ Adressändringar samt ansökan om medlemskap för övriga maila maria@profilera.se.

## Hematologiskt Kalendarium

Datum	Möte/Kongress	Plats
<b>2024</b>		
13-17/9	ESMO	Barcelona
2-4/10	Hematologidagar	Gävle
7-10/12	ASH	San Diego
<b>2025</b>		
12-16/2	Transplantation/Cellular therapy ASTCT/CIBMTR	Honolulu
25-30/4	AACR	Chicago
30/5-3/6	ASCO	Chicago
12-15/6	EHA	Milano
21-26/6	ISTH	Washington
1-3/10	Hematologidagar	Örebro
5-8/12	ASH	tba
<b>Studiegruppsmöten</b>		
<b>2024</b>		
18/10	Svenska MPN gruppen	Stockholm
29/10	Nordiska Waldenströmgruppen	Oslo
14/11	Svenska KLL gruppen	Göteborg
14-15/11	Nordiska MDS gruppen	Rosersbergs slott
20/11	Nordiska KML gruppen	Arlanda
20/11	Svensk-Norska BMT gruppen	Lund
25/11	Svenska mastocytosgruppen	Stockholm
<b>2025</b>		
17/1	Svenska AML gruppen	Stockholm
<b>Nationell föreläsningsserie</b>		
<b>2024</b>		
Anslås senare på hemsidan		
<b>SK-kurser</b>		
<b>2024</b>		
30/9-2/10	KLL/lågmaligna lymfom	Gävle
<b>2025 (prel. kurs och vecka)</b>		
AML/MDS 27-31/1		Sigtuna
v. 17 Patologi. Kursen kommer att gå att söka fr o m v. 43 och en vecka framåt.		
v. 40 Plasmacell. Kursen kommer att gå att söka fr o m v. 14 och en vecka framåt.		

Ett mer utförligt kalendarium finns på hemsidan. Flera av diagnosgrupperna har precis haft möten varför deras nästa möten fn ej är kända, datum kommer att uppdateras på hemsidan. Där listas även möten från ex ESH som berör i stort sett alla maligna diagnoser, se <http://www.sfhem.se/kalender>

 **Glöm inte att följa oss på instagram sfhematologi**



# CALQUENCE

- 2:a generationens BTK-hämmare med 6 års uppföljning i 1:a linjen<sup>1</sup>
- > 50 000 patienter behandlade i världen<sup>2</sup>
- Tillverkas i Södertälje, Sverige<sup>3</sup>



Tablett som kan administreras samtidigt med läkemedel som reducerar magsyran t ex PPI, antacida eller H2-receptor-antagonister.

Doseringen är en 100 mg tablett två gånger dagligen fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet<sup>4</sup>

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning

**Calquence (akalabrutinib) Rx, (F)** = ingår i förmånen med begränsning: För behandling av vuxna patienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som monoterapi för tidigare obehandlade KLL-patienter med 17p-deletion/TP53-mutation, som monoterapi för tidigare obehandlade KLL-patienter med omuterad IGHV eller en kromosomavvikelse; 11q-deletion eller som monoterapi för patienter som fått minst en tidigare behandling. Övriga antineoplastiska medel, proteinkinashämmare ATC-kod: L01EL02, 100 mg filmdragerade tabletter. **Indikationer:** Calquence som monoterapi eller i kombination med obinutuzumab är avsett för behandling av vuxna patienter med tidigare obehandlad kronisk lymfatisk leukemi (KLL). Calquence som monoterapi är avsett för behandling av vuxna patienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som har fått minst en tidigare behandling. Behandling med Calquence ska initieras och övervakas av en läkare som har erfarenhet av användning av cancerläkemedel. **Varningsföreskrifter och begränsningar:** Kräftiga blödningar inklusive blödningar i centrala nervsystemet och gastrointestinala blödningar, vissa med dödlig utgång, har inträffat hos patienter med hematologiska maligniteter behandlade med Calquence monoterapi och i kombination med obinutuzumab. Patienter som får antitrombotiska läkemedel kan ha ökad risk för blödning. Övervaka patienter avseende tecken och symtom på infektion och sätt in lämplig medicinsk behandling. Fall av viral reaktivering av hepatit B-reaktivering har rapporterats hos patienter som fått Calquence. Hepatit B virus-status (HBV) bör fastställas innan behandling med Calquence påbörjas. Övervaka patienten för symtom på förmaksflimmer och fladder och ta ett EKG om medicinskt befogat.

Senaste översyn av produktresumén: 2023-08-16. För ytterligare information och priser se: [www.fass.se](http://www.fass.se). AstraZeneca AB, 151 85 Södertälje, Tel 08-553 260 00. [www.astrazenecaconnect.net](http://www.astrazenecaconnect.net)

**Referens:** 1. Sharman JP et al Blood 2023; 142 (Suppl 1): 633. doi.org/10.1182/blood-2023-174750. 2. Data on File, REF-187688. AstraZeneca Pharmaceuticals LP. 3. Calquence, bipacksedel, fass.se 4. Calquence®(akalabrutinib) produktresumé [www.fass.se](http://www.fass.se).

