

# OHE

En tidning från Svensk förening för hematologi nr 4 2024 årgång 36



Styrelsen önskar alla  
God Jul  
&  
Gott Nytt År

# 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**

# OHE

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

Ansvärlig 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\(a\)profilera.se](mailto:maria(a)profilera.se)  
Tryckeri: Grafisk Verkstad

## Styrelsen

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

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

Anna Ravn-Landtblom (sekreterare)  
Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge  
E-post: [sekreterare\(a\)sfhem.se](mailto:sekreterare(a)sfhem.se)

Andreas Asklund (skattmästare)  
Östersunds sjukhus  
E-post: [skattmastare\(a\)sfhem.se](mailto:skattmastare(a)sfhem.se)

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

Matilda Arvidsson Kvissberg (ordf ST-utskottet elect)  
Karolinska Universitetssjukhuset  
E-post: [matilda.arvidsson-kvissberg\(a\)regionstockholm.se](mailto:matilda.arvidsson-kvissberg(a)regionstockholm.se)

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

Kristina Kihlberg (övrig ledamot)  
Skånes universitetssjukhus  
E-post: [kristina.e.kihlberg\(a\)skane.se](mailto:kristina.e.kihlberg(a)skane.se)

Faktureringsadress:  
Svensk Förening för Hematologi  
c/o skattmästare Andreas Asklund  
Rönnvägen 13  
832 54 Frösön  
SFHs organisationsnummer är 8020124742

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

# Innehåll

|                                                            |    |
|------------------------------------------------------------|----|
| Ledare                                                     | 5  |
| Ordförandeord                                              | 7  |
| Protokoll årsmöte                                          | 11 |
| Verksamhetsberättelse                                      | 12 |
| SFH:s nya styrelse                                         | 17 |
| Verksamhetsplan                                            | 18 |
| Hema hos                                                   | 22 |
| Uppdaterade vårdprogram                                    | 24 |
| Ny arbetsgrupp inom palliativ hematologi                   | 26 |
| Undersköterskemottagning för benmärgsundersökningar        | 28 |
| MDS historia                                               | 31 |
| Rapport från EHA MPN möte                                  | 37 |
| Konst på Universitetssjukhuset NKS                         | 39 |
| Rapport från hematologidagarna                             | 51 |
| Årets avhandling                                           | 68 |
| Årets utbildare                                            | 72 |
| Post-doc                                                   | 74 |
| Virus-baserad in situ-vaccination för behandling av lymfom | 76 |
| Rapport om startbidrag för forskning                       | 82 |
| Avhandlingar                                               | 83 |
| Internationell bench-marking AML                           | 84 |
| Aktuella artiklar                                          | 86 |
| Kalendarium                                                | 95 |



# Lunsumio

mosunetuzumab

## Rekommenderas av NT-rådet

NT-rådets rekommendation till regionerna är att LUNSUMIO (mosunetuzumab) kan användas som monoterapi för behandling av vuxna patienter med recidiverande eller refraktärt (R/R) follikulärt lymfom (FL) efter två eller flera linjer av systemisk behandling.<sup>1,2</sup>



För mer information

### Referenser:

1. NT-rådets senaste rekommendationer (2024-10-28), samverkanlakemedel.se
2. LUNSUMIO produktresumé 19 september 2024

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

LUNSUMIO® (mosunetuzumab), 1 mg och 30 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning. Fullängds-isotyp av humaniserad anti-CD20/CD3-immunglobulin (Ig)G1. L01FX25 (Rx, EF). **Indikationer:** LUNSUMIO som monoterapi är avsett för behandling av vuxna patienter med recidiverande eller refraktärt follikulärt lymfom (FL), vilka tidigare har fått minst två linjer av systemisk behandling. **Varningar och försiktighet:** Cytokinfrisättningsyndrom (CRS) inklusive hemofagocyterande lymfohistiocytos (HLH), immuneffektorcell-associerat neurotoxicitetssyndrom (ICANS), allvarliga infektioner, tumörexacerbation/"Tumor flare reaction" (TFR), tumörlyssyndrom (TLS) och immunisering. För ingående beskrivning av varningar och försiktighet se [www.fass.se](http://www.fass.se). **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som ingår i lösningen.

Datum för översyn av produktresumén: 2024-09-19.

För fullständig information vid förskrivning, produktresumé och aktuella priser, se [www.fass.se](http://www.fass.se).

Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Rapporteringen ska göras till Läkemedelsverket [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se) eller direkt till Roche på [sverige.safety@roche.com](mailto:sverige.safety@roche.com).

Roche AB | Box 1228 | 171 23 Solna | Tel 08-726 12 00 | [www.roche.se](http://www.roche.se)

Roche



## Ledare

I samband med hematologidagarna avtackades Franz Rommel, Emma Lennmyr och Thomas Silfverberg för sina stora insatser i SFH:s styrelse. Verksamhetsberättelsen beskriver det omfattande arbete som bedrivits i styrelsen, och den nya verksamhetsplanen redogör för det kommande årets huvudpunkter för arbetet. Föreningen är som vanligt i goda händer med de nyvalda ledamöterna Lovisa Wennström, Anna Ravn-Landtblom, Andreas Asklund, Kristina Kihlberg och Matilda Arvidsson Kvissberg. Daniel Moreno-Berggren och Annelie Enblom sitter kvar i styrelsen, Franz Rommel stöttar också som fd ordförande.

Hematologidagarna i Gävle var en stor succé med ett varierat och högkvalitativt program. Stort tack till Helena Gustavsson och hennes team för ett fint arrangemang, till Travel Team för logistiken, och till två ST-läkare för en utförlig rapport från mötet. Ingen som var med under middagen kommer att glömma Anders Uddevik's framträdande som Gävlesonen Di Leva, fullt i klass med den berömda baletten i Halmstad i slutet av 1990-talet. Ni som var där vet vad jag åsyftar.

En fundering jag och många andra ånyo fick i Gävle är vart tog de medelålders och lite äldre specialisterna från mindre sjukhus vägen? Under många år mötte jag mycket kompetenta specialister från hela landet som varje år uppdaterade sina kunskaper. Ni har påtagligt minskat under senare år, och är saknade. Frågan är varför, det borde inte vara programmet som innehåller många punkter om sjukdomar som vi alla behandlar oavsett sjukhus. Kan det vara så att ni prioriterar era ST läkare som medverkar på SK kursen innan mötet? Eller är det så att många regioner fortsatt med reseförbud efter pandemin? Detta synes viktigt att utreda och jag vet att den nya styrelsen har fortbildning för specialister som en av sina viktigaste arbetspunkter.

I Gävle utdelades priset Årets avhandling i ovanligt hård konkurrens till Albin Österroos för en både kliniskt användbar och grundvetenskapligt högkvalitativ avhandling, SFH gratulerar. En sammanfattning av avhandlingen kan du ta del av i detta nummer. Det är glädjande att se att svensk hematologisk behandling och forskning håller fortsatt hög kvalitet. Gunnar Juliusson beskriver två

nyligen publicerade arbeten där svensk AML behandling visar sig hålla högsta kvalitet vid både en nordisk och en internationell jämförelse. Ett nytt spännande projekt för behandling av lymfom berättar Judith Svensson Arvelund om. Florentin Späth redogör för sin post-doc vistelse i Australien. Roligt är också att se att SFH:s nya satsning på startbidrag för forskning fortsätter att bära frukt, läs hur Elin Ljung utnyttjat sitt bidrag. Om du är på väg att starta ett avhandlingsarbete, glöm inte att söka bidrag, det lönar sig.

Artikelserien om hematologisk historia fortsätter med en berättelse om MDS. När jag började arbeta som hematolog 1984 fanns sjukdomen bara nödortfikt beskriven och behandling bestod mest av transfusioner. Eva Hellström-Lindberg och kollegor beskriver den stora utveckling som skett sedan dess både vad gäller grundforskning och behandling. SFH vill också passa på att gratulera den Nordiska MDS gruppen som i november firat sitt 40 årsjubileum med ett 2 dagarsmöte med ett antal världsauktoriteter på plats. En punkt på programmet som låter mycket angelägen att få veta mer om är en dragning rörande nordiska riktlinjer för uppföljning av CHIP, ett problem vi tampas med allt oftare i kliniken.

Vår andra artikelserie om konsten på sjukhus berättar om den fantastiska satsningen på Nya Karolinska i Solna. Denna gång även med starkt personliga bidrag från Lotta Hansson och Natali Karandyszowska som arbetar på NKS. Serien fortsätter förhoppningsvis i nästa nummer med bidrag från andra sjukhus.

Till sist önskar jag och styrelsen alla en välförtjänt och riktigt God Jul och ett Gott Nytt År!

Jan Samuelsson, redaktör

jan.samuelsson@regionostergotland.se, från 250117 jan@profilera.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 Anna Ravn-Landtblom [sekreterare@sfhem.se](mailto:sekreterare@sfhem.se). Du kan vara tidigare styrelsemedlem eller nybliven ST!

**YESCARTA<sup>®</sup> (axicabtagene ciloleucel) is the only treatment to demonstrate a significant OS benefit vs SoC in 2L DLBCL R/R ≤12 months<sup>1,b</sup>**

# SURVIVAL.

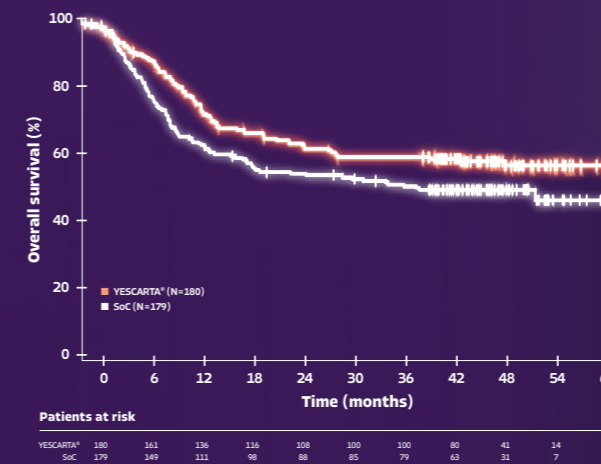
**60% REDUCTION IN RISK OF EFS EVENTS<sup>2,a</sup>**

**55% OF PATIENTS ARE ALIVE AT 4 YEARS vs 46% FOR SOC<sup>1,b</sup>**

# DELIVERED.

**96% SUCCESS IN MANUFACTURING CAR T CELLS OVERALL<sup>3,c</sup>**

**19- DAYS MEDIAN TIME FROM APHERESIS TO PRODUCT RELEASE IN RWD<sup>4</sup>**



ZUMA-7 was a phase 3, randomised, open-label, multicentre, pivotal trial in 359 adult patients with R/R LBCL. Patients were randomised 1:1 to YESCARTA (N=180) and salvage chemotherapy +/- HDT+ASCT (N=179), a current SoC (defined as 2 to 3 cycles of standard chemoimmunotherapy [R-ICE, R-DHAP or R-DHAX, R-ESHAP, or R-GDP] followed by high-dose therapy [HDT] and ASCT in those with disease response). The primary endpoint was EFS.<sup>2</sup>

**a. Primary endpoint:** HR: 0.398 (95% CI, 0.308–0.514); p<0.0001 at a median follow-up of 24.0 months. YESCARTA<sup>®</sup> mEFS 8.3 months (95% CI, 4.5–15.8) vs SoC mEFS 2.0 months (95% CI, 1.6–2.8).<sup>2</sup> **b. Secondary endpoint:** HR: 0.726 (95% CI, 0.540–0.977); p=0.03. Est. OS at 4 yrs 54.6% (95% CI, 47.0–61.6) with YESCARTA<sup>®</sup> vs. 46.0% (95% CI, 38.4–53.2) with SoC with a median follow-up of 47.2 months (range, 39.8–60.0).<sup>1</sup> **c.** Definition of manufacturing success rate: Percent of batches dispositioned in the time period useable product (i.e., dispositioned as “released”, “released for clinical review”, and “physician’s release”).

**References:** **1.** Westin J.R. et al., N Engl J Med 2023;389:148–57. **2.** Locke F.L. et al, N Engl J Med 2022;386:640–54. **3.** Kite Manufacturing process. Kite Analytics Platform, manufacturing data collected Q4 2017 through Q3 2022. **4.** Kite Manufacturing process: Kite Analytics Platform, manufacturing data collected July 2021 through September 2022.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

**YESCARTA<sup>®</sup>** (axicabtagenciloleucel), 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 höggradigt B-cellslymfom (HGBL) som reciderat inom 12 månader efter avslutad, eller är refraktärt till, första linjens kemoimmunterapi. Behandling av vuxna patienter med reciderat 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 reciderat 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 transplanterat-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 7 dagar efter infusion vid den kvalificerade kliniken. Patienterna måste stanna kvar i närheten av en kvalificerad klinik under minst 4 veckor efter infusionen och 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). Baserad på produktresumé: 07/2024.

SE-YES-01.01v2.01.10/2024



## Kära hematologer,

När hösten är som vackrast samlas svenska hematologer för att lära, inspireras och umgås. Varje gång jag haft nöjet att delta i utbildningsdagarna – numera Hematologidagarna – har staden vi besökt verkligen visat sig från sin bästa sida, med soliga dagar och sprakande höstfärger. Så även i Gävle! Fortbildningsutskottet har återigen anordnat ett fantastiskt möte, med intressanta och matnyttiga föreläsningar som fick oss både att tänka till och att skratta. Vi fick också möjlighet att beundra de vackra Gasklockorna, med underhållning av Gävles stolthet, Thomas di Leva (eller var det verkligen han i kaftan och lockar?), och vi knöt nya och gamla kontakter med härliga kollegor från hela landet. Ett stort tack till Helena Gustafsson och utbildningsutskottet för ett väl genomfört arrangemang!

Några veckor senare träffades den nya styrelsen för arbetsmöte i Uppsalatrakten. Tillsammans med Anna Ravn-Landtblom, ny sekreterare, och Andreas Asklund, ny skattmästare, har jag haft privilegiet att följa våra föregångare under det senaste året för att lära av deras erfarenheter. Vi välkomnade två nya styrelsemedlemmar, Kristina Kihlberg och Matilda Arvidsson Kvissberg, båda engagerade i ST-utskottet. Med oss har vi dessutom de erfarna medlemmarna Anneli Enbom Larsson, Daniel Moreno Berggren och vår ordförande emeritus, Franz Rommel. Det är en bra mix av nya perspektiv och gedigen erfarenhet. Vår styrelse är spridd över hela landet och representerar en bredd av såväl hematologisk kunskap som bredd av yrkesroller – från chef på universitetskliniken till ny ST-läkare, vilket berikar våra diskussioner.

Inför mötet blev Andreas invigd i budgetens mystik av Thomas Silfverberg. Anna och jag fick ära en riktig skatt i form av en välordnad Dropbox med mååånga SFH-dokument av Emma Lennmyr, avgående sekreterare. (Anna hade turen att även få en blå IKEA-kasse med dokument – kanske dags för SFH att investera i en portfölj istället?) Vi har fördjupat oss i gamla verksamhetsplaner och fascinerats av allt arbete som föreningen gör.

Jag vill passa på att rikta ett varmt tack till Emma, Thomas och Franz för deras engagemang och klokskap under åren i styrelsen. Det är värdefullt att Franz stannar kvar som stöd för oss.

Många initiativ har under åren etablerats av våra föregångare och blivit en del av SFHs "löpande arbete" – som utbildningsdagar, bedömningsgrupper för årets avhandling, ST-kurser, progresstester, specialistexamen, regelbunden kontakt och stöttning till diagnosgrupper och registergrupper, resestipendier, representation i SLS, vår hemsida och förstås tidningen OHE. Emma Lennmyr delade gärna upp vårt arbete i "maintenance" och "forward". Vad har vi då för planer för "forward" i år?

Vi har fått återkommande önskemål från medlemmarna om mer utbildning för färdiga specialister, och vi är glada att meddela att vi påbörjat arbetet med detta. Med start februari 2025 kommer vi att erbjuda websända halvdagsmöten, med MDS/AML som första ämne. Tanken är att ha tre sådana möten per år (ämnen med synergi till ST-kurserna). Vår förhoppning är att verksamhetschefer bokar av eftermiddagsmottagningar så att hela kliniken kan delta. Visst är fysiska möten det mest optimala för inläring, men vi tror också på kraften i att se utbildningar tillsammans med kollegor – ett bra och miljövänligt alternativ i dessa tider av resebegränsningar. Under utbildningen kommer det att finnas möjlighet att ställa frågor, och efteråt kan diskussionen fortsätta med kollegorna.

Vi kommer naturligtvis att behålla våra kortare lunchseminarier för utbildning och tar gärna emot förslag på ämnen ni vill ha belysta!

Ett annat återkommande önskemål har varit att ordna eller stötta en specialistutbildning i Hematologi för sjuksköterskor. Och nu händer det äntligen! Under mötet i Gävle presenterade Johanna Ungerstedt en kursplan för en universitetsutbildning i Linköping. Första omgången är planerad till hösten 2025, som uppdragsutbildning. Även om föreningen inte har gjort arbetet, är vi glada att kunna stötta initiativet med reklam och påminnelser runtom i landet så att motiverade sjuksköterskor får möjlighet att delta.

Vi vill också återuppta kartläggningen av hur många läkare som arbetar med hematologi i landet, både specialister och ST-läkare, samt se på åldersstrukturen. Varken Socialstyrelsen eller Läkarförbundet har tillgång till dessa uppgifter. Med tanke på den ökande prevalensen inom hematologin, tack vare alla nya effektiva behandlingar, så är det viktigt att vi har den kompetens som krävs för att följa upp patienterna. Hur många är vi nu, och hur många kommer vi att vara i framtiden? Januari 2015 gjordes sådan undersökning av dåvarande styrelsen och vi vill följa upp den nu 10 år senare.

Under arbetsmötet beslutade vi att inrätta en ny diagnosgrupp. Lena von Bahr, trippelspecialist (palliativ medicin och hematologi), har tagit initiativ till en svensk grupp för palliativ hematologi, och vi vill gärna stödja dem med ett första internat. Det finns ett tydligt behov av att sprida kunskap om våra hematologiska patienter till palliativmedicinare. Ett steg i den riktningen är att få till hematologisk representation i det nationella palliativa vårdprogrammet. Gruppens idé är också att framöver stötta de hematologiska diagnosgrupperna med palliativ expertis framför allt i samband med vårdprogramarbete.

Under mötet fick vi information om NPO Cancer, där även benign hematologi kommer att ingå. Styrelsen fick lära sig om "1177 för professionen", som påminner om Stockholms "viss.nu" och där hematologiska delar sköts av NPO Cancer. Här måste vi hematologer vara aktiva för att se till att primärvården får rätt rekommendationer för att kunna ge oss "rätt" remisser på "rätt patienter".

Och så har vi även diskuterat det festliga – Hematologidagarna i Örebro 2025! Där kommer jubileumsboken "Blodstamcellstransplantation - 50 år i Sverige", med redaktörerna Hans Hägglund och Gösta Gahrton, att få sin releasefest. Fortbildningsutskottet, med Magdalena Kättström i spetsen, har redan spännande idéer för att uppmärksamma detta, och styrelsen överväger hur vi kan få medial uppmärksamhet kring festligheterna.

Nu har jag varit "ny på jobbet" i fyra veckor. Med ödmjukhet inför uppdraget och glädje över att få samarbeta med så engagerade kollegor ser jag fram emot de kommande åren. Det som verkligen slagit mig är hur vänliga och hjälpsamma hematologer är. När vi i styrelsen ber om hjälp med uppdrag och förtroendeposter får vi hittills bara positiva och generösa svar.

När ni får tidningen - OHE - i er brevlåda så är advent på ingång, med allt vad det innebär av julmys, stök, ledighet och jurer. Jag önskar er alla en fin avslutning på 2024 och ett gott nytt 2025!

Lovisa Wennström  
Ordförande SFH

imbruvica® + venetoklax  
(ibrutinib)

## IMBRUVICA® (ibrutinib) + venetoklax

Den första, tidsbestämda, kemofria kombinations-  
behandlingen i tablettform i 1L KLL.<sup>1-4</sup>

IMBRUVICA® subventionerades med begränsning den 25 augusti  
2023 även som tidsbestämd behandling i kombination med  
venetoklax vid behandling av 1L KLL.<sup>1,5</sup>

Läs mer på  
janssenmedicalcloud.se



**Referenser:** 1. IMBRUVICA® (ibrutinib) Produktresumé www.fass.se. 2. Venclyxto (venetoklax) Produktresumé www.fass.se. 3. Kater AP, et al. NEJM Evidence. 2022; doi:10.1056/EVIDoa2200006. 4. Tam CS et al., Fixed-duration ibrutinib plus venetoclax for first-line treatment of CLL: primary analysis of the CAPTIVATE FD cohort. Blood. 2022 Jun 2;139(22):3278-3289. 5. https://www.tlv.se/beslut/lakemedel/begransad-subvention/arkiv/ 2023-08-25-imbruvica-ingar-i-hogkostnadsskyddet-med-begransning-for-ytterligare-en-patientgrupp.html (08/25 2023)

**IMBRUVICA® (ibrutinib)** Proteinkinashämmare. ATC kod: L01EL01. Receptbelagt (Rx).  
**Beredningsform och styrka: Filmdragerad tablett (tablett), 140 mg filmdragerade tablett:** Gul-gröna till gröna runda tablett (9 mm) präglade med "ibr" på ena sidan och "140" på andra sidan. **280 mg filmdragerade tablett:** Lila avlånga tablett (15 mm långa och 7 mm breda) präglade med "ibr" på ena sidan och "280" på andra sidan. **420 mg filmdragerade tablett:** Gul-gröna till gröna avlånga tablett (17,5 mm långa och 7,4 mm breda) präglade med "ibr" på ena sidan och "420" på andra sidan. **560 mg filmdragerade tablett:** Gula till orange avlånga tablett (19 mm långa och 8,1 mm breda) präglade med "ibr" på ena sidan och "560" på andra sidan.  
**Indikationer:** IMBRUVICA som monoterapi är avsett för behandling av vuxna patienter med recidiverande eller refraktärt mantelcellslymfom (MCL). IMBRUVICA som monoterapi eller i kombination med rituximab eller obinutuzumab eller venetoklax är avsett för behandling av vuxna patienter med tidigare obehandlad kronisk lymfatisk leukemi (KLL). IMBRUVICA som monoterapi eller i kombination med bendamustin och rituximab (BR) är avsett för behandling av vuxna patienter med KLL som har fått minst en tidigare behandling. IMBRUVICA som monoterapi är avsett för behandling av vuxna patienter med Waldenströms makroglobulinemi (WM) som har fått minst en tidigare behandling, eller som första linjens behandling hos patienter som är olämpliga för immunkemoterapi. IMBRUVICA i kombination med rituximab är avsett för behandling av vuxna patienter med WM. **Dosering och administreringsätt:** Rekommenderad dos för behandling av MCL är 560 mg en gång dagligen. Rekommenderad dos för behandling av KLL och WM, antingen som monoterapi eller i kombination, är 420 mg en gång dagligen. Behandlingen med IMBRUVICA ska fortsätta till sjukdomsprogression eller tills den inte längre tolereras av patienten. I kombination med venetoklax för behandling av KLL ska IMBRUVICA administreras som monoterapi i 3 cykler (1 cykel är 28 dagar) följt av 12 cykler med IMBRUVICA plus venetoklax. Se produktresumén för venetoklax för fullständig information om dosering. När IMBRUVICA administreras i kombination med anti-CD20-terapi rekommenderas att IMBRUVICA administreras före anti-CD20-terapi om

de ges på samma dag. **Varningar och försiktighet:** Dödliga och allvarliga hjärtarytmier och hjärtsvikt har inträffat hos patienter som behandlats med IMBRUVICA. Patienter med hög ålder, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) funktionsstatus  $\geq 2$  eller hjärtkomorbiter kan ha en högre risk för händelser, inklusive plötsliga hjärthändelser med dödlig utgång. Förmaksflimmer, förmaksfladder, ventrikulär takarytmi och hjärtsvikt har rapporterats särskilt hos patienter med akuta infektioner eller hjärtriskfaktorer inklusive hypertoni, diabetes mellitus och tidigare anamnes på hjärtarytmi. Leverfunktion och viral hepatitstatus ska fastställas innan behandling med IMBRUVICA påbörjas. Samtidig användning av IMBRUVICA och läkemedel som kraftigt eller måttligt hämmar CYP3A4 kan öka exponeringen för ibrutinib och starka CYP3A4-hämmare bör undvikas. IMBRUVICA bör inte påbörjas för patienter med överkänslighet mot den aktiva substansen eller dess hjälpämnen. **Kvinnor i fertil ålder:** Kvinnor i fertil ålder måste använda en mycket effektiv preventivmetod under behandling med IMBRUVICA. **Graviditet:** IMBRUVICA ska inte användas under graviditet. **Kontraindikationer:** Användning av medel som innehåller johannesört är kontraindicerad hos patienter som behandlas med IMBRUVICA. **Trafikvarning:** Trötthet, yrsel och asteni har rapporterats hos en del patienter som tagit IMBRUVICA och bör beaktas vid bedömning av en patients förmåga att framföra fordon eller använda maskiner. För fullständig produktinformation, varningar och försiktighet, fertilitet/graviditet/amning, äldre, biverkningar, dosering och pris se www.fass.se. Läkemedlet ingår i förmånen för KLL (F), till patienter med 1) kronisk lymfatisk leukemi som tidigare fått behandling eller som har en kromosomavvikelse; 17p-deletion eller en genmutation; TP53-mutation 2) i monoterapi för patienter med kronisk lymfatisk leukemi med omuterad IGHV eller en kromosomavvikelse; 11q-deletion 3) i kombination med venetoklax vid tidigare obehandlad KLL och 4) för MCL (F) till patienter som inte svarar tillfredsställande på rituximabbaserade cytotatikkombinationer eller av andra skäl inte bedöms vara lämpliga för behandling med kemoterapi. Datum för senaste översyn av SPC 2024/08. Janssen-Cilag AB, Box 4042, SE-169 04 Solna, Sweden. Tel +46 8 626 50 00, www.janssen.com/sweden.

P-450634 09/2024



### Årsmötesprotokoll för Svensk Förening för Hematologi 2024-10-03

- §1 Till mötesordförande valdes Franz Rommel och till sekreterare Emma Lennmyr
- §2 Till justeringspersoner valdes Magdalena Kättström och Emma Ölander
- §3 Styrelsens verksamhetsberättelse presenterades och lades till handlingarna
- §4 Det ekonomiska bokslutet för verksamhetsåret presenterades av skattmästare Thomas Silfverberg. Ekonomin är fortsatt god. Se separat bokslut
- §5 Per Axelsson och Anna Lübking föredrog årets revisionsberättelse och styrelsen beviljades enhälligt ansvarsfrihet för det gångna verksamhetsåret, vg se revisionsberättelsen
- §6 Till nya styrelseledamöter valdes enhälligt, enligt valberedningens förslag; övrig ledamot - Kristina Kihlberg, Lund (mandatperiod 3 år) övrig ledamot - Matilda Arvidsson-Kvissberg, Stockholm (mandatperiod 3 år, motsvarande ST-representant elect) Skattmästare - Andreas Asklund, Östersund (mandatperiod 3 år)
- §7 Till revisorer för verksamhetsåret 2024/2025 valdes enhälligt Per Axelsson, Helsingborg och Anna Lübking, Lund
- §8 Till valberedning för verksamhetsåret 2024/2025 valdes Per-Ola Andersson, Göteborg, sammankallande, Anna Bergendahl-Sandstedt, Linköping och Lars Nilsson, Lund
- §9 Till ledamöter att representera eller vara suppleanter för SFH vid Svenska Läkaresällskapets fullmäktigeförsamling valdes Lovisa Vennström, Anna Ravn-Landtblom, Daniel Moreno Berggren och Andreas Asklund
- §10 Styrelsens förslag till reviderade stadgar antogs med förbehållet att ordet "skall" kan kvarstå i §3 om Läkarförbundet eller Svenska Läkaresällskapet så skulle kräva
- §11 Årsvgiften beslutades vara oförändrad, 400kr, för verksamhetsåret 2024/2025
- §12 Nästa årsmöte äger rum torsdagen den 2:a oktober 2025 i Örebro.
- §13 Inga övriga frågor var anmälda

Göteborg 2024-10-03

Franz Rommel  
Ordförande SFH

Emma Lennmyr  
Sekreterare SFH

Magdalena Kättström  
Justeringsperson

Emma Ölander  
Justeringsperson



IMBRUVICA® har utvecklats i samarbete med Pharmacyclics. Janssen-Cilag AB innehar godkännande för försäljning och Janssen-Cilag AB är ansvarig redaktör av detta dokument.

# Verksamhetsberättelse för SFH

## Verksamhetsåret 2023-10-06 till 2024-10-03

### Medlemmar

Svensk Förening för Hematologi hade, per 2024-09-17, 720 medlemmar, varav 647 med fullt medlemskap (311 specialistläkare, 181 ST-läkare och 155 pensionärer) och 73 med associerat medlemskap. Av våra associerade medlemmar har 55 anknytning till läkemedelsindustrin och resterande är sjuksköterskor, biomedicinska analytiker eller forskare.

### Styrelsen och förtroendevalda

Styrelsen har under året utgjorts av Franz Rommel (ordförande), Lovisa Vennström (ordförande elect), Emma Bergfelt Lennmyr (sekreterare), Anna Ravn-Landtblom (sekreterare elect), Thomas Silfverberg (skattmästare), Andreas Asklund (skattmästare elect), Daniel Moreno-Berggren (ST-representant) samt Anneli Enblom-Larsson (ledamot). Maria Samuelsson, Profilerer BMC, har under verksamhetsåret varit ständigt adjungerad till styrelsen för administrativt stöd, se nedan. Övriga personer med förtroendeuppdrag har adjungerats till styrelsemöten vid behov.

Årsmötet hölls 2023-10-05 i samband med Hematologidagarna i Göteborg. Under verksamhetsåret har styrelsen haft två styrelseinternat. Ett i november 2023 i Norrköping samt ett i mars 2024 i Kiruna. Därutöver har nio planerade styrelsemöten hållits digitalt.

Valberedningen har bestått av Bertil Uggla, Kristina Myhr Eriksson och Gunnar Juliusson.

Revisorer har varit Per Axelsson och Anna Lübking.

Under året har Richard Rosenquist Brandell samman kallat bedömningsgruppen för årets avhandling med fortsatt representation från lärosäten i Finland, Norge och Danmark.

Profilerer BMC (Maria Samuelsson) har fungerat som administrativt stöd, IT-stöd samt skött praktiska arrangemang kring ST-kurser och andra utbildningsaktiviteter.

### SFH:s budget och resultat

SFH har, på grund av pandemin, genererat stora ekonomiska överskott de senaste tre åren. I en ideell förening måste 75 % av intäkterna komma samhället till nytta. Styrelsen tog därför föregående verksamhetsår beslut om en budget med negativt resultat. Eftersom föregående verksamhetsår trots detta genererade ett plus-resultat, som till största del berodde på förändrad bokföringsmetod, valde styrelsen detta år att budgetera för ett stort underskott. Med hjälp av dynamiska, och över tid justerbara, extrasatsningar på aktiviteter för ST-läkare, specialister och diagnosgrupper var målet att generera en negativ balansräkning. Därtill har annonsintäkterna som är föreningens största inkomstkälla varit lägre än närmast föregående år. Sålunda uppvisar föreningen ett stort negativt resultat för verksamhetsår 2023/2024. För detaljer hänvisas till rapporten under årsmötet.

### Verksamhetsplan

Styrelsen tog i början av verksamhetsåret fram en verksamhetsplan och kommunicerade denna på hemsidan och i medlemstidningen Oss Hematologer Emellan (OHE). Verksamhetsberättelsen följer denna.

### Fortbildning

#### Hematologidagarna

Hematologidagarna, vilka arrangeras av fortbildningsutskottet (FBU), är föreningens viktigaste aktivitet under året. Mötet genomfördes 4/10 – 6/10 2023 i Göteborg med Sigrún Einarsdóttir som lokalt ansvarig. Beslut togs i styrelsen hösten 2022, tillsammans med fortbildningsutskottet, att byta namn på Fortbildningsdagarna till Hematologidagarna för att bättre spegla innehållet och harmonisera med andra specialitetsföreningars fora.

Hematologidagarna 2024 går av stapeln i Gävle med Helena Gustafsson som lokalt ansvarig. Efter i huvudsak positiv återkoppling från föregående möte

fortsätter styrelsen att tillsammans med FBU börja mötet med en lunch med fokus på interaktion Oss Läkare Emellan. I år håller vi bland annat kvar vid temat Kloka Kliniska Val.

Samarbetet med Hematologisjuksköterskorna (tidigare Hemsis) fortsätter och vad gäller Hematologidagarna ska det utvärderas vart femte år, nästa gång 2026.

#### E-learning/Digitala föreläsningar

SFH har i samarbete med Skånes Universitetssjukhus erbjudit webbsända höjdpunkter från ASH och ambitionen är att få till fler av motsvarande koncept. Månadsvis har styrelsen fortsatt arrangera digitala lunchföreläsningar i avgränsbara ämnen och intresset har varit gott med 25-40 uppkopplade enheter där ibland hela kliniker suttit i rummet.

Vid Diagnosgruppsordförandemötet tog vi upp önskemålet om mer fortbildning riktat till specialister. Förslaget om att ha en digital halvdag "Best-of-SK-kurs för specialister", motsvarande den vid Hematologidagarna, togs väl emot. Förhoppningsvis kan det första tillfället ges våren 2025.

#### Uppföljning av chefs- och ledarskapsutbildningen

Chefs- och ledarskapsutbildningen för hematologer och onkologer i samarbete med RCC, Svensk Förening för Onkologi (SOF), regioner och Handels-högskolan utvärderades (stor andel av deltagarna hade fortsatt med chefsuppdrag) och bedömdes av styrelsen som framgångsrik och värd att åter försöka genomföra. SOF har dock inte visat intresse eller återkoppling varför projektet fortsatt ligger på is.

### ST-utbildning

#### ST-utskottet

SFH har anordnat tre ST-kurser under verksamhetsåret. Först ut var den nystöpta kursen Antitumoral läkemedel som togs mycket väl emot. Sedan följde den första veckolånga kursen i Benign Hematologi och i anslutning till Hematologidagarna hölls KLL och lågmaligna lymfom.

Kursplatserna har varit 30 st/kurs och de nya antagningsprinciperna har fungerat väl. Det blir intressant att följa utvärderingarna framöver eftersom kurserna ändrat omfång i både tid och innehåll och många är tänkta att erbjudas oftare för att ge fler möjlighet att delta.

ST-utskottet har under året haft tre möten och ett internat som man kunde läsa om i OHE 2/2024. Examinationsgruppen har liksom tidigare år erbjudit ett frivilligt progresstest (nedladdat 238 gånger) och anordnat specialisttentamen för ST-läkare. I år skrev 12 st tentamen och erbjuds muntlig examination i samband med Hematologidagarna. Vid godkänt resultat erhåller de nyblivna specialisterna ett stipendium för fortbildning.

#### Utbildningssamarbete med EHA

Flera SFH-medlemmar fortsätter att engagera sig i EHA. Roza Chairati valdes av styrelsen till adjungerad EHA-linker som ett steg för styrelsen att komma närmre den europeiska organisationen.

Vid medlemskap i EHA kan man till exempel nyttja EHAs curriculum och webbaserade utbildningsmöjligheter som är många.

### Fackliga frågor

Under året har vi tyvärr inte haft någon facklig representant adjungerad till styrelsen.

### Arbetsmiljö

Styrelsen har under året diskuterat arbetsmiljön för hematologer och planerar kommande år en ny inventering av kompetens och återväxt. Som del i detta har vi satsat på mer dialog med chefsnätverket och ST-utskottet ska följa upp tidigare års inventering och se över aktuella behov.

### Kvalitetsarbete, forskning och utveckling

#### Nationella diagnosgrupper

Diagnosgrupperna är centrala för utvecklingen av hematologisk vård i Sverige. SFH stödjer detta arbete med ekonomiska bidrag till möten samt genom att förmedla viktig information såsom vårdprogramsuppdateringar och fortbildningsaktiviteter. Arbeten med nationella vårdprogram och riktlinjer för hematologiska diagnoser fortgår löpande inom de olika diagnosgrupperna.

SFH tog initiativ till och stöttade bildandet av diagnosgruppen Benign hematologi föregående år. De har nu kommit igång med sitt arbete i raketfart och presenterat efterlängtade svenska riktlinjer för sicklecell-sjukdom och snart autoimmun hemolys. Därtill har fortlöpande kontakt med RCC och SKR nu lett till att Benign Hematologi kommer att tillhöra NPO Cancer och därmed får stödteam, möjlighet till

kvalitetsregister och förhoppningsvis stöd i vårdprogramarbete framgent.

I mars genomfördes det årliga dialogmötet mellan SFH och alla diagnosgruppsordförande. I år var Karin Ekström-Smedby inbjuden för att uppdatera om det upplösta Blodcancerregistret (istället är delregistren egna dito) och Katarina Nordfjäll (hematolog i Östersund) som egenskap av NAC-medlem rörande läkemedel, hur kostnader och pris förhandlas och hur SHF kan samverka i detta på bästa sätt.

Styrelsen framförde önskemål om att vårprogrammen aktivt bör bidra till Kloka kliniska val - gärna i skrift - om när det är försvarbart/tillrädligt/möjligt att avstå behandlingar/utredningar och andra åtgärder med liten nytta för patienten.

### **Kloka kliniska val**

Föreningen har detta högt på agendan och diskuterar olika sätt för implementering. Dialog med diagnosgrupperna, remissvar i vårdprogram och att hålla frågan levande genom tex en debatt under Hematologidagarna i Gävle har varit några sätt.

### **Stipendier**

I och med regionernas reserestriktioner har det funnits ett stort intresse för föreningens stipendier. Konceptet att resa junior och senior på gemensamt möte upprepades i år för EHA och ASH. Därtill har man kunnat söka rese- och forskningsstipendier och SFH har stöttat totalt ca 25 läkares resor på dessa möten. Vi har beviljat två stycken nyinstittade startbidrag för forskning till dem som haft forskningsidéer i sin linda. Specialiststipendier kommer liksom tidigare tilldelas dem som klarat av den muntliga examinationen vid Hematologidagarna och året utbildningsinsats premieras.

### **Hematologisjuksköterskor**

En helt nödvändig resurs i det hematologiska teamet är sjuksköterskorna. SFH har genom ordförande försökt finna samarbeten och vägar kring en Hematologi-VUB. SFH kommer att försöka stötta ett sådant initiativ på något sätt.

### **Kommunikation**

#### **Oss Hematologer Emellan**

Medlemstidningen OHE, som ges ut fyra gånger per år, är fortsatt högprioriterad som forum för svensk hematologi. Jan Samuelsson är en mycket

uppskattad redaktör. Under verksamhetsåret har Maria Samuelsson svarat för högkvalitativ layout och administration. Många reserapporter har publicerats, sammanfattningar av nya vårdprogram, registerrapporter och svenska presentationer på stora möten uppmärksammats. Utöver det har vi kunnat förkovra oss i tex Konst på sjukhus eller få nyfikna frågor besvarade i Hema-hos-repotage.

### **Instagram**

SFH gör reklam för aktiviteter på Instagram-kontot #sfhematologi för att synliggöra föreningen, belysa viktiga nyheter och öka kunskapen om föreningens löpande arbete.

### **Hemsidan**

Föreningens hemsida är välbesökt och utgör en viktig informationskälla om föreningens arbete och pågående aktiviteter samt är en plattform för lärande och kunskapsbaserad vård inom hematologin. Hemsidan administreras av Maria Samuelsson i samarbete med företaget Easyweb. Hemsidan uppdateras i år med ny teknik och en appfunktion och kommer i drift under hösten 2024.

### **Ökad dialog**

För att synliggöra föreningens arbete har styrelsen fortsatt delta och presentera föreningen på ST-kurserna. Styrelsen har ett arbete med lokala representanter som kan lyssna av medlemmarnas behov och sprida information från föreningen. Digitala nyhetsbrev skickats ut några gånger per år.

### **Remisser och uttalanden**

En viktig del av det löpande arbetet i föreningen är att framföra synpunkter på remisser. Vanligen inkommer dessa från Svenska Läkarsällskapet (SLS), Svenska Läkarförbundet (SLF) eller Regionala Cancercentrum i samverkan (RCC). SFH:s svar hittar du på hemsidan under Verksamhet/remisser samt svar. Då antalet vårdprogram som uppdateras och besvaras är så många och remissmallen för dessa har ändrats till online-formulär läggs dessa inte ut på hemsidan om de inte innebär någon allvarlig synpunkt/anmärkning.

SFH har medverkat vid ett möte med Mef Nilbert om framtidens cancerstrategi och framfört generella synpunkter kring tex kompetensförsörjning och ökade behandlingsmöjligheter och därmed läkemedelskostnader.

### **Blodstamcellstransplantation 50 år**

På initiativ av Hans Hägglund och Gösta Gahrton har styrelsen under året följt arbetet med, och ekonomiskt stöttat, boken som ska släppas i samband med Hematologidagarna nästa år. Då kan Sverige fira 50 år med blodstamcellstransplantationer. Redaktionsråd och vetenskapsjournalist är redan i full gång med arbetet!

### **Svenska Läkaresällskapet**

SFH är medlemsförening i SLS och fullmäktige bevakades av föreningen. Detta år har prioriterade frågor för SLS varit fortbildning av specialister, vård efter behov och rättvisa prioriteringar, kompetens-

försörjning och hur man kan stärka professionens roll i utvecklingen av hälso- och sjukvården. SFH är särskilt intresserade av fortbildningsfrågan och bevakar denna extra.

### **Miljöpolicy**

Som samtiden kräver håller SFH på att ta fram en skriftlig miljöpolicy och fortsätter att uppmuntra resande med tåg i största möjliga utsträckning!

För styrelsen för Svensk Förening för Hematologi 2024-10-02

Franz Rommel  
Ordförande

Emma Bergfelt Lennmyr  
Sekreterare







**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.**

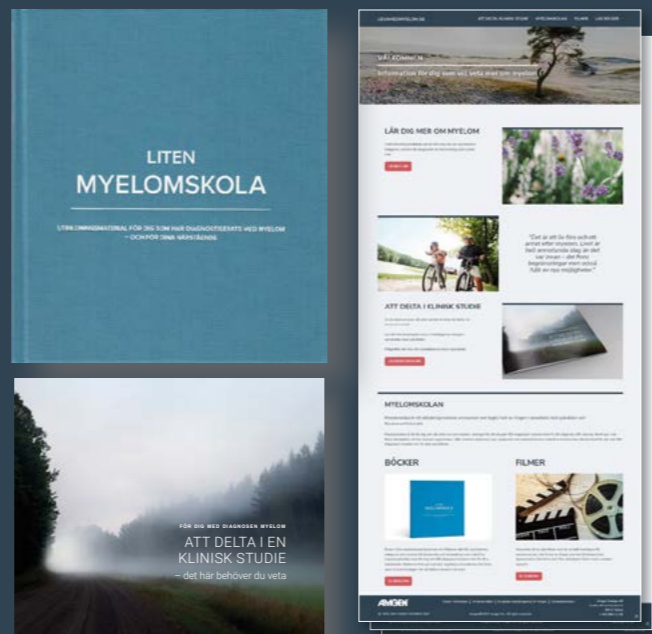
**KYPROLIS®** (karfilzomib) Rx, Ej förmån, ATC-kod: L01XG02.10 mg, 30 mg, 60 mg pulver till infusionsvätska, lösning. Indikation: KYPROLIS i kombination med daratumumab och dexametason, med lenalidomid och dexametason eller med enbart dexametason är indicerat för behandling av multipelt myelom hos vuxna 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!



## SFH:s nya styrelse

Efter årsmötet 2024 består SFH:s styrelse av Lovisa Wennström, Göteborg, ordförande, Franz Rommel, Linköping, tidigare ordförande, Anna Ravn-Landtblom, Stockholm, sekreterare, Andreas Asklund, Östersund, skattmästare, Daniel Moreno Berggren, Uppsala, övrig ledamot (representant för yngre hematologer), och Anneli Enblom Larsson, Luleå, övrig ledamot, Kristina Kihlberg, Malmö/Lund, övrig ledamot, Matilda Arvidsson Kvissberg, Stockholm, övrig ledamot (elect representant för yngre hematologer).

Styrelsens nya ledamöter presenterar sig nedan;

### Kristina Kihlberg

Jag är nybliven hematolog och arbetar till vardags på Skånes universitetssjukhus. Efter avslutad läkarutbildning i Lund och allmäntjänstgöring på Centralsjukhuset i Kristianstad påbörjade jag en specialisttjänstgöring i internmedicin i Malmö. Tjänstgöringen utökades 2016 till att inkludera även hematologi. I september 2019 blev jag färdig specialist i internmedicin och tidigare i år har jag även blivit färdig hematolog.

Min nuvarande anställning är på hematologen på Skånes universitetssjukhus med tjänstgöring både i Malmö och Lund. Mitt främsta intresseområde är inom koagulation och jag arbetar del av min tid inom koagulationsverksamheten i Malmö och resterande tid inom hematologens öppen- och slutenvård. Parallellt med kliniken har jag forskat och i maj 2023 disputerade jag inom klinisk koagulationsmedicin med inriktning hemofili.

Under de senaste fyra åren har jag varit ledamot i Svensk Förening för Hematologis ST-utskott men lämnade denna plats i samband med Hematologidagarna i början av oktober.

### Matilda Arvidsson Kvissberg

Jag är ST läkare på hematologen på Karolinska universitetssjukhuset sedan oktober 2023, och er nya ST representant (elect) i styrelsen. Detta året går jag parallellt med Daniel Moreno Berggren, för att få en inblick i styrelsen samt underlätta i överlämning nästa år då jag töver att sitta med i styrelsen så är jag även med i ST utskottet och blir nästa år ordförande.



# Verksamhetsplan

Verksamhetsplanen tas fram av Svensk Förening för Hematologi, SFHs styrelse efter förslag, synpunkter och diskussioner med föreningens utskott och enskilda medlemmar. Syftet är att kommunicera de projekt och aktiviteter som pågår inom SFH. Planen revideras vid starten av varje verksamhetsår eller vid behov. Synpunkter från medlemmarna välkomnas.

## Verksamhetsplan 2025 för Svensk Förening för Hematologi

Verksamhetsplanen är utformad mot bakgrund av den uppdragsbeskrivning som anges i stadgarna, och utifrån vad som efterfrågas av medlemmar.

”§ 2. Föreningens huvuduppgifter är att befordra hematologins utveckling och praktiska tillämpning i Sverige genom anordnande av föredrag, diskussioner, kurser och kongresser samt främjande av forskning. Föreningen skall även främja specialistutbildningen i hematologi samt tillvarata ledamöternas fackliga intressen. Föreningen skall stödja och samverka med de nationella grupper som arbetar inom olika hematologiska områden och vid behov ta initiativ till bildande av nya grupper. Som medlemsförening i Svenska Läkaresällskapet avges utlåtande i eller handläggs ärenden som hänskjutits till föreningen.”

SFHs styrelse planerar att fortsätta det arbete som tidigare styrelseledamöter initierat men också blicka framåt och mot nya satsningar för SFHs medlemmar.

## Fortbildning

### Hematologidagarna

Hematologidagarna, arrangeras av fortbildningsutskottet, och är föreningens viktigaste mötesplats för hematologer i Sverige. Hematologidagarna 2024 genomfördes i Gävle och var ett mycket uppskattat möte. Hösten 2025 ordnas mötet i Örebro med Magdalena Kättström som lokalt ansvarig. Vi fortsätter att ordna mötet tillsammans med sjuksköterskorna men med i huvudsak skilda program. Utvärdering av denna form ska ske vart femte år, nästa gång efter mötet 2026. Styrelsen och många medlemmar anser att fortbildning för sjuksköterskor är en nyckelfråga för hematologisk vård och därmed ligger i våra medlemmars intresse. För att tillgodose behoven av att som hematolog eller hematolog-ST

kunna möta kollegor från hela landet och utbyta tankar, idéer och erfarenheter, fortsätter vi även med den läkarlunch som på prov inlett hematologidagarna med start 2023 i Göteborg

### Föreläsningsserie

Styrelsen fortsätter med satsningen på den digitala föreläsningsserien med målet att på regelbunden basis vara en naturlig del av hematologers fortbildning. Målgruppen är specialistläkare men temat är fortsatt klinisk, vardagsnära hematologi med varierande och avgränsade ämnen, som är relevanta för många. Hittills har många kopplat upp, och ofta hela kliniker tillsammans. Vi är väldigt tacksamma för alla som ställer upp och föreläser!

### Fortbildning av specialister

I tider av ekonomiskt mer strama ramar ser SFH en risk att fortbildning åsidosätts och kommer efter önskemål från flera medlemmar att se över hur man skulle kunna komplettera Hematologidagarna och de digitala lunchföreläsningarna med ytterligare fortbildning riktad till specialister. Vi kommer därför att satsa på digitala halvdagsutbildningar, efter ST-kurserna, där kursansvariga för ST-kurserna ombeds att arbeta igenom sitt material och hålla en halvdags-utbildning med utgångspunkt från ST-kursen, men kondenserat för att passa en publik som består av specialister som inte har detta som specialområde. Först ut är AML/MDS i vår, och om satsningen faller väl ut, planerar vi att göra det till en stående punkt efter flera ST-kurser.

Vi planerar också att fortsätta med webbsända höjdpunkter från ASH i samarbete med hematologisektionen i Lund, vilket kan ses live och senare via hemsidan. Även Hematologidagarna är möjliga att lyssna på i efterhand. Styrelsen ska se över om vissa filer framöver kan ligga lösenordskyddat endast tillgängliga för medlemmar, när den nya hemsidan kommer i bruk.

## ST-utbildning

Föreningen anordnar tre ST-kurser under 2025. Först ut är AML/MDS som är en förlängd och sammanlagd kurs. Vidare planeras kurser i myelom och aggressiva lymfom under året. ST-utskottet ska inventera återväxten av nya kollegor samt se över arbetsmiljön för ST-läkare i landet via en enkät. SFHs examinationsgrupp kommer liksom tidigare att erbjuda progresstest och specialistexamination för nyblivna specialister.

## Samarbete med EHA

EHA har många utbildningsmöjligheter för ST-läkare och specialister. EHA Campus (web-baserat) erbjuder fallpresentationer med frågor, minikurser i specifika ämnen, videoföreläsningar med mera. Master classes innebär fallbaserat lärande i internationella smågrupper.

Företrädare för SFH är aktiva i den grupp som arbetar med att uppdatera det europeiska curriculumet och den europeiska specialisttentamen. Årligen ges även ett europeiskt progresstest.

Vi stödjer ett ökat samarbete mellan SFH och EHA och har en utsett Roza Chairati som EHA-linker.

## Fackliga frågor

SFHs facklige representant ska under året bevaka fackliga frågor och viktiga aktiviteter i Sveriges läkarförbund och i stundande ekonomiska läge kan det bli än viktigare än förut att bevaka hematologers intressen.

## Kvalitetsarbete, forskning och utveckling

### Nationella diagnosgrupper

Arbetet som pågår i diagnosgrupperna är centralt för utvecklingen av hematologisk vård i Sverige. Här skapas förutsättningar för kunskapsbaserad vård nationellt, gemensam forskning och möjlighet att tillsammans arbeta för ett ordnat införande av nya läkemedel. Styrelsen avser att låta diagnosgrupperna presentera sig på läkarlunchen på hematologidagarna med jämna mellanrum, med mål att öka intresset för engagemang i diagnosgrupper.

SFH fortsätter att stödja diagnosgruppernas arbete genom ekonomiskt stöd med bidrag till möten. Styrelsen ordnar det årliga diagnosgruppsordförendemötet i mars och ämnar fortsätta verka för bättre kommunikation och struktur så att fler i SFH kan ta

del av öppna utbildningar mm. Diagnosgruppsmötet ger också grupperna möjlighet att rapportera om sin verksamhet samt diskutera gemensamma intresseområden och hur SFH kan stödja detta fortsättningsvis.

Svenska gruppen för palliativ hematologi har bildats, med Lena von Bahr som initiativtagare och ordförande. Denna grupp planerar att bevaka palliativa intressen i hematologi och hematologiska intressen i palliativ medicin, genom att medverka i både palliativa och diagnosspecifika vårdprogram. Ett internat planeras under våren.

### Kloka kliniska val

SLS har under året slutrapporterat från sitt arbete kring konceptet ”Choosing wisely” - ”Kloka kliniska val”. Det syftar till att främja behovsstyrd vård, att minimera vård som tillför lite - för såväl patienten som sjukvården. Satsningen på detta ligger kvar och vi kommer att fortsätta detta tillsammans med diagnosgrupperna.

### Stipendier

SFH fortsätter att dela ut stipendier, något färre i år än föregående år, då antalet anpassas utifrån ekonomin. Stipendiaterna förväntas skriva en rese-rapport till OHE som motprestation. Gruppresorna till EHA har varit uppskattade och fortsätter i år med stipendier att söka där SFH ordnar boende och står för kongressavgift, håll utkik på hemsidan för sista ansökningsdag. Vi fortsätter också med stipendier till de som klarat specialisttentamen, vilken fler har skrivit de senaste åren. För övriga stipendier är ansökningstiden löpande.

## Kommunikation

### Oss Hematologer Emellan

Medlemstidningen OHE är fortsatt högprioriterad som forum för svensk hematologi. Annonsintäkterna är en viktig inkomstkälla för föreningen. Jan Samuelsson är redaktör för tidningen under 2025 och Maria Samuelsson ansvarar för layout och administration. ST-utskottet kommer återkommande att rapportera i tidningen. ”Hema-hos” med syfte att lyfta hematologer och hematologers vardag runt om i landet fortsätter liksom den påbörjade artikelserien om konst på våra sjukhus och dess betydelse.

Styrelsen välkomnar bidrag till tidningen, vid uppdatering av vårdprogram, register-rapporter,

rapporter från möten, litteraturtips, goda exempel på kloka kliniska val, och annat som ger perspektiv på hematologi och hematologers vardag i Sverige och i världen.

### Hemsida och Instagram

Föreningens hemsida är välbesökt och utgör en viktig informationskälla om föreningens arbete, pågående aktiviteter och för kunskapsbaserad vård inom hematologin. Hemsidan administreras av Maria Samuelsson. En ny uppdaterad hemsida är något vi arbetat med, och denna kommer att lanseras innan årsskiftet. Målsättningen är förutom en uppräschning av layout och modernare teknik, att den ska vara lättnavigerad, ett överskådligt kalendarium, god tillgänglighet även via mobiltelefon, och att vi ska kunna ha lösenordsskyddade delar. För att synliggöra föreningen, belysa viktiga nyheter och öka kunskapen om löpande arbete finns Instagramkontot #sfhematologi.

### Utökad dialog

Styrelsen avser att fortsätta med en monter på Hematologidagarna för att öka möjligheterna till dialog med medlemmarna. Vi önskar också att medlemmar hör av sig till oss med synpunkter och idéer!

### Remisser

Möjligheten att framföra åsikter på inkommande remisser är en viktig del i det löpande föreningsarbetet. Vi är remissinstans för SLS, SLF och RCC. Remisserna ger oss, förutom möjligheten att lämna synpunkter, även en god inblick i vilka frågor som

för närvarande bereds i de nämnda organisationerna samt på socialdepartementet. Föreningens svar finns samlade på hemsidan förutom svaren till alla vårdprogram som nu är många. Vi kommer vid behov fortsätta synliggöra SFHs ställningstagande i olika frågor, exempelvis genom kortfattade sammanfattningar i OHE.

### Inventering

Under 2025 planerar vi att inventera antalet hematologer i Sverige. På många håll i landet märks en brist, och även om det är regionernas huvudansvar med kompetensförsörjning i vården, så bör även vi som specialistförening ha en uppfattning om hur många specialister vi är, hur många ST-läkare som finns och hur förväntade pensionsavgångar ser ut. För vår egen arbetsmiljö är det av stor vikt att vi är och planerar för att bli tillräckligt många. Vi vet också att det finns en stor prevalensökning av flera hematologiska sjukdomar på grund av förbättrade behandlingar som givit förlängd överlevnad.

### Jubileum

#### Blodstamcellstransplantationer i Sverige 50 år.

År 2025 är det 50 år sedan den första allogena Blodstamcellstransplantation gjordes i Sverige och detta vill SFH uppmärksamma. Det kommer bland annat att ske med en populärvetenskaplig bok som Hans Hägglund och Gösta Garton skriver tillsammans med ett redaktionsråd och en vetenskapsjournalist, och som SFH bland andra aktörer har varit med och stöttat. Bokrelease är planerat till Hematologidagarna i Örebro i oktober.

## Nya medlemmar

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

Ordinarie: Helen Brogren, Lerum, Matilda Fritjofsson, Umeå, Samar Kioarkis, Skövde, Tom Mulder, Sundbyberg, Evan Reed, Johanneshov, Angeliki Vourtsi, Umeå. Associerade: Ielaf Alwan, Farmaceut, Kristina Strid, Novartis. Ansökan om medlemskap

för läkare görs via slf hemsida [slf.se/bli-medlem/specialitets-och-intresseforening/](http://slf.se/bli-medlem/specialitets-och-intresseforening/) Adressändringar samt ansökan om medlemskap för associerade medlemmar maila [maria@profilera.se](mailto:maria@profilera.se).

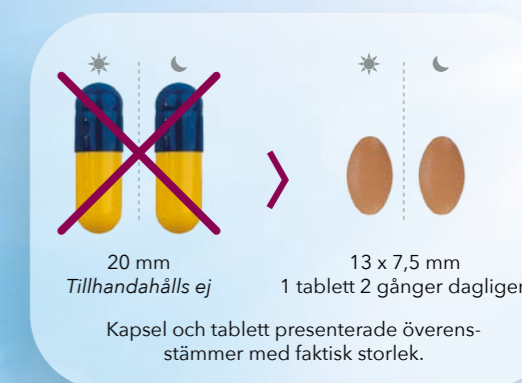
# CALQUENCE FÖR BEHANDLING AV KLL

- 2:a generationens BTK-hämmare med 6 års uppföljning i 1:a linjen<sup>1</sup>
- >80 000 patienter i världen har behandlats med Calquence<sup>2</sup>  
Patienter i kliniska studier inkluderat
- 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. **Varningar och försiktighet:** Kraftiga 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: 2024-02-16. För ytterligare information och priser se: [www.fass.se](http://www.fass.se). AstraZeneca AB, 151 85 Södertälje, Tel 08-553 260 00. [www.astrazeneca.se](http://www.astrazeneca.se)

**Referens:** 1. Sharman JP et al Blood 2023; 142 (Suppl 1): 633. doi.org/10.1182/blood-2023-174750. 2. Data on File, REF-236261. AstraZeneca Pharmaceuticals LP. 3. Calquence, bipacksedel, fass.se 4. Calquence®(akalabrutinib) produktresumé [www.fass.se](http://www.fass.se).

# Hema hos 5 frågor till...



Niklas Landberg  
ST-läkare  
Skånes Universitetssjukhus



Peter Sundberg  
ST-läkare  
Sahlgrenska Universitetssjukhuset

## Vilken var den senaste patienten du träffade?

En KML patient som under de senaste 10 åren arbetat sig igenom imatinib, dasatinib, nilotinib och bosutinib, alla avslutade pga bristande effekt eller intolerans, för att slutligen bli helt stabil, pigg och glad med djup respons på en låg dos ponatinib.

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

Jag gillar verkligen att man får ha nära och långa patientrelationer och att det blandas med futuristisk precisionsmedicin och genetisk diagnostik. Hematologin ligger ofta nära preklinisk forskning men med ett tydligt fokus på patientmötet.

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

Både min kliniska handledare Vladimir Lazarevic och min akademiska mentor Thoas Fioretos har varit väldigt inspirerande. De representerar varsin ände av det translationella forskningspektrumet och jag hoppas att jag har tagit med mig egenskaper jag observerat i båda deras läkargärning.

## Vilken var den senaste patienten du träffade?

En patient som hade fått CAR-T behandling och kom för extrakontroll på grund av infektion. Hen kunde återvända hem med ett recept antibiotika och ny tid för kontroll några dagar senare.

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

Jag har alltid tyckt att hematologi är spännande men samtidigt rätt svårt, men när jag randade mig på Sahlgrenska i slutet av min ST i internmedicin så blev jag såld på hematologi.

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

Min sambo Johanna, utan henne hade jag aldrig blivit läkare. Det är många kollegor som påverkat mig i min roll som läkare, för att nämna några så har Lars Bohlin lärt mig vikten av att ställa frågor och visa intresse för patienters bakgrund, yrke, hobbies etc. Guðmundur Einarsson lärde mig tidigt att inte slarva med fysiskt status och att tro på sina fynd oavsett om de är förväntade eller avvikande.

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

Är det kontroversiellt eller får man hoppas att vi om 10 år helt avskaffat diagnostisk cytogenetik och istället skalat upp sekvenseringen? Som brukligt får nog läkarkåren även om 10 år koka soppa på en spik och vända vårdplatsbrist till en möjlighet för förbättrad och utökad poliklinisk vård. Som optimist tror jag också att Region Skåne har ett nytt fungerande journalsystem om 10 år!

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

"Du fattar väl att du måste ha kepsen på dig när du håller i posterpresentationen? Det hade alltid Johanna Ungerstedt!" – *ej namngiven redaktör för en större hematologisk tidskrift, Gävle 2024-10-04*

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

Sannolikt mer specifik, målinriktad behandling såsom CAR-T och bispecifika-antikroppar.

## Vad är det coolaste med att vara hematolog?

Att man får lära sig så mycket spännande av patienter, kollegor och utbildningar. Sen att det är ett fält som ständigt utvecklas och många patienter får allt bättre behandlingar.

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

Det var en patient som hävdade att lymfomet den drabbats av berodde på flourtandkräm och ville jag skulle svara på frågor kring denna koppling.

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

På morgnarna lyssnar jag på skivor från min växande skivsamling, på dagarna läser jag om och övar schack samt på kvällen lagar jag god mat till min familj.

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

Ta det lungt, våga fråga och glöm inte att använda din jourkomp.

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

Det hade varit väldigt kul att ta en kopp med Jello Biafra, fd sångare i Dead Kennedys.

## "7th International Expert Course on the Medical Management of Radiological and Nuclear Events", 7:e - 9:e April 2025, Rosersbergs slottshotell, Stockholm

Innehåll: Kursen innefattar, utöver en kort repetition av basala strålfysikaliska begrepp, bl a: • Hot- och riskbilder inom RN-området samt RN-medicinsk beredskap nationellt och internationellt • Kliniska akuta hälsoeffekter bl a effekter på sköldkörteln, handläggning av akut strålsjuka, handläggning av lokala strålskador, benmärgstransplantation, infektionshantering. • Kliniska långsiktiga effekter t. ex. utveckling av cancer, psykologiska effekter mm • Erfarenheter av inträffade, större RN-händelser (såsom Fukushima och Tjernobyli)

Kursarrangörer: Karolinska Institutet (KI) och Socialstyrelsen. Kursen erbjuds även för utländska läkare, i samverkan med WHO-REMPAN1 och EBMT, och hålls därför på engelska.

Kursavgift: Kursen erbjuds utan kostnad/avgift för personal inom svensk sjukvård (innefattar även logi och måltider). Sista anmälningdag: 1:a februari 2025 e-mail joachim.nilsson(a)ki.se

Kontaktpersoner för kursrelaterade frågor: Karin Lindberg, MD, PhD, ansvarig läkare karin.lindberg(a)ki.se  
Joachim Nilsson, MSc, PhD, ansvarig fysiker joachim.nilsson(a)ki.se

För mer information om kursen se kalendariet på SFH hemsida <http://www.sfhem.se/kalender>

# Uppdaterade vårdprogram

**KLL** programmet har uppdaterats 240917. Sedan tidigare gäller att vid behandlingskrävande sjukdom rekommenderas riktade genetiska undersökningar med FISH och sekvensering, och analys av så kallad IGHV-status. Dessa analyser ger prognostisk information och styr behandlingsvalet. Målriktade behandlingar, med eller utan CD-20 antikroppar, ges numera i de flesta fall men kemoimmunterapi kan fortfarande vara aktuellt. Med dagens behandlingar är det oftast möjligt att ge sjukdomsspecifik behandling även till äldre och sköra patienter. Denna version av vårdprogrammet innehåller följande förändringar:

- Sammanfattningen har förkortats och ändrats utifrån de nya behandlingsrekommendationer som ges i denna version.
- Fludarabin + cyklofosamid + rituximab (FCR) har tagits bort som alternativ vid primärbehandling.
- Beta-2-mikroglobulin har tagits bort som rekommenderad provtagning.
- Ett nytt kapitel ger fördjupad information om läkemedelsbehandlingar som används vid KLL, inklusive en text om KLL-specifik behandling hos äldre och sköra patienter.
- Bilagan med behandlingsregimer är borttagen och ersatt med kapitlet med fördjupad information om läkemedelsbehandling, som ett komplement till Nationella regimbiblioteket.
- Bältrosvaccinet Shingrix har lagts till som rekommenderad vaccination
- mvårdnadskapitlet är reviderat för att ha tyngdpunkt på mer KLL-specifik information. Länkar är uppdaterade, framför allt när det gäller allmänna råd om omvårdnad och cancerrehabilitering.

**MDS** programmet har uppdaterats 240917. Sedan tidigare gäller att riskklassifikationen har utvecklats, genom att man har lagt till NGS-resultat till International Prognostic Scoring System Revised (IPSS-R). Det nya IPSS molecular (IPSS-M) förutsäger risk betydligt bättre, något som får konsekvenser för valet av behandling. Vissa mutationer (som *TP53*) kan vara avgörande för valet av behandling. Behandling av patienter med MDS ges utifrån riskindelning. Patienterna delas in i högre, intermediär och lägre risk. För patienter med lägre risk handlar det oftast om behandlingar som kan förbättra livskvaliteten, som tillskott av erythropoietin, blodtransfusioner och behandling för att avlägsna järn i kroppen. Det finns få specifika behandlingar, men lenalidomid vid MDS med lägre risk med 5q- är en sådan. För MDS med högre risk är förstahandsbehandlingen hypometylerande medel (HMA) som azacitidin eller decitabin, vilket har visat sig kunna förlänga överlevnaden men inte bota sjukdomen. Både patienter med lägre, intermediär och högre risk kan bli föremål för ren palliativ behandling, och det är viktigt att identifiera när man kommer i en sådan situation. För yngre patienter med lägre risk och ett kroniskt transfusionsbehov och för patienter med högre risk måste man ta ställning till om det är aktuellt med allogen hematopoetisk stamcellstransplantation (allo-HSCT).

Uppdateringen innehåller få förändringar. Luspatercept som är godkänd för indikationen MDS av EMA då pivotalstudien visade signifikant primärt resultatmåt, men medlet blev inte godkänt av NT-rådet i juni 2024 och kan därför inte rekommenderas till användning i Sverige.

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

## 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 ≥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 >CR. c. Patienter som fått minst tre tidigare terapier, inkluderande ett immunmodulerande medel, en proteasohämmare och en anti-CD38-antikropp, och som har uppvisat sjukdomsprogression vid den senaste behandlingen. d. Tröskelvärdet på 10<sup>-5</sup>. e. MRD-negativitet ökade hos alla behandlade patienter med 29,1% och hos patienter som uppnådde >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](http://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 proteasohämmare 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](http://www.fass.se). **Datum för senaste godkända produktresumé:** 05/2024.

# Varför en grupp om palliativ hematologi?

Jag tog initiativ till en grupp om palliativ hematologi 2023 efter att ha återvänt till hematologin efter några års arbete inom palliativ medicin. Det som slagit mig när jag rört mig mellan specialiteterna är hur lite vi vet om varandras verksamheter, och att hematologiska patienter tenderar att få sämre palliativ vård än andra cancerpatienter. Den erfarenheten visar det sig att jag delar med flera kollegor som gjort samma byte, och det har också stöd i forskningen.

## Vad behöver hematologer veta om palliativ vård?

Palliativ vård uppfattas också som synonymt med vård i livets slutskede, men den palliativa vården har utvecklats och har mycket att erbjuda även patienter med botbara sjukdomar, och tidigare i förloppet vid de kroniska. Många värjer sig mot ordet palliativ, och jag är också egentligen mer förtjust i engelskans "supportive care" (har någon ett förslag på en bra svensk motsvarighet?), men kanske kan vi ändra uppfattningen genom att börja prata mer om palliativa behov snarare än palliativa patienter.

Vid diagnos av en livshotande sjukdom väcks ofta existentiella tankar och ångest, där den palliativa vården har erfarenhet och resurser att erbjuda. Anhöriga till svårt sjuka patienter har behov av stöd och information. Svåra symtom, som den palliativa vården är oerhört kompetent i att lindra, uppstår inte bara i livets slut utan även under aktiv behandling. Palliativa insatser parallellt med aktiv behandling som alloge stamcellstransplantation har visats minska ångest och depressionssymtom i efterförloppet.

Och inte minst, att informera om och erbjuda palliativa insatser är allt annat än att säga att "vi kan inte göra någonting mer".

## Vad behöver palliativmedicinare veta om hematologi?

Hematologiska maligniteter har andra förlopp och andra symtom än de flesta andra cancersjukdomar.

Det finns ofta chans till total återhämtning, även bot, även vid mycket avancerad sjukdom och dåligt allmäntillstånd, vilket gör att aktiv behandling av ytterst sköra patienter kan vara väl motiverat. Även vid tydligt palliativt inriktad vård kan riktad behandling med cytostatika och transfusioner både förlänga liv och lindra symtom. Och samtidigt som en patient med ECOG 4 kan vara aktuell för intensiv cytostatika kan en i princip symptomfri patient med ECOG 0 vara i behov av palliativ hemsjukvård. De prognostiska verktyg som används för andra cancerpatienter passar inte vid hematologiska sjukdomar som kan svänga snabbt, och om vi skall kunna uppfylla en patients önskemål att dö i hemmet är det för sent att anslutas till hemsjukvård när den snabba försämringen kommer.

## Så vad är Svenska gruppen för Palliativ Hematologi?

En sammanslutning av svenska läkare och sjuksköterskor intresserade av att förbättra den palliativa vården för hematologiska patienter. Vi är öppna för alla intresserade, oavsett om du är verksam inom hematologisk eller palliativ vård och strävar efter representation från alla cancervårdsregioner. Vi kommer inte skriva ett eget vårdprogram eller hålla egna kurser, men vill gärna bidra till vårdprogram och kurser både inom hematologi och palliativ medicin.

Vi planerar att hålla ett par digitala lunchmöten framöver, och ett internat 7-8 mars för att planera det praktiska upplägget för arbetet framöver.

Vi kommer lägga upp ytterligare information allt eftersom på SFHs hemsida.

## Vill du vara med eller önskar du hjälp med palliativa perspektiv till din kurs eller vårdprogram?

Kontakta ordförande Lena von Bahr (Göteborg) eller sekreterare Jenny Klintman (Lund)

Lena von Bahr, lena.von.bahr@vgregion.se  
Jenny Klintman, jenny.klintman@med.lu.se

# 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:** Cytokinfriättningsyndrom (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/Elrexio%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



## Vinst för alla när benmärgsundersökningen lyfts till nästa nivå i Lund

Vår största resurs inom hematologin är duktig, erfaren, kompetent personal inom alla personal-kategorier. Vidareutbildning och ökat ansvar för sjuksköterskor och läkare ses som en självklarhet. Hur skulle vi kunna stärka, behålla och utveckla undersköterskorna inom verksamheten?

Denna diskussion sammanföll med att antalet benmärgsundersökningar ständigt ökat inom flera diagnosområden och är stundtals en begränsad faktor i verksamheten. Då väcktes tanken, skulle inte vår mest rutinerade undersköterska, som assisterat alla läkare under lång tid, kunna ta benmärgsproven med bibehållen hög kvalitet och patientsäkerhet. Jag kontaktade Socialstyrelsen för att gå till botten med hur regelverket ser ut för vem som gör vad i sjukvården och vad som är möjligt att delegera till lämpliga personer. Svaret kom fort och det fanns inga hinder

till att på ett systematiskt sätt införa benmärgsundersökning utförd av en undersköterska. Vi inledde

med att göra en utförlig riskanalys för att identifiera potentiella riskmoment och utveckla rutiner. I gruppen som utförde riskanalysen fanns enhetsansvarig läkare, enhetschef, sekreterare, sjuksköterska och undersköterska. Dessutom intervjuades tre patienter om förslaget. Patienterna såg inga problem med denna förändring. De värderade trygghet, social kompetens, ett bra handlag och smärtfrihet högst. Analysteamet identifierade inte mindre än 33 olika risker inom 10 olika aktiviteter (erfarenhet, delegering, urval av patienter, provtagningsremitter, ankomst/hälsokontroll, patientinformation, analgetika/punktion, hantering av benmärgsmaterial, dokumentering, läkares punktionserfarenhet i framtiden, uppföljning samt resurser). Därefter skrevs instruktioner, checklista, PM och en struktur för handledning/utbildning och systematisk uppföljning.

Efter utvärdering av de första 20 benmärgsundersökningarna har vi enbart sett fördelar. Patienterna är nöjda, undersköterskerollen utvecklas och

tillgängligheten till benmärgsundersökning vid rätt tidpunkt ökar. Nu vill fler undersköterskor få delegering och chansen att utvecklas.

Helen Larsson är den enda i nuläget delegerade undersköterskan. Jag passade på att ställa några frågor till Helen.

### **Hur länge har du jobbat som undersköterska?**

Jag började som undersköterska på hematologen 2001, det är många år. Jag jobbade till att börja med på avdelning och började tidigt assistera vid benmärgsundersökning. Man fick lära sig den hårda vägen av de erfarna läkarna hur det skulle vara.

### **Genom åren har du sett många doktorers handlag vid benmärgsundersökning. Vad kännetecknar en bra benmärgsundersökning?**

Jag tycker den kännetecknas av att man är lugn, ser patienten, var befinner hon sig. Inget behöver ske med något hastighetsrekord. Man vinner inget på att göra det fort. Det viktiga är att ha med patienten på samma tåg.

### **Har proceduren utvecklats under årens lopp?**

I princip är det samma procedur, men instrumenten har utvecklats. Tidigare användes enbart flergångsinstrument. Patientupplevelsen har kanske blivit bättre av engångsinstrument som alltid är skarpslipade.

### **Du har tagit steget från observatör till att få en helt ny roll. Hur lades träning och utbildning upp?**

Det har varit en lång processen innan jag startade i form av riskanalys, patientintervjuer mm innan träningen började. Sedan gjorde jag 20 undersökningar med en erfaren läkare på rummet. Därefter gjorde jag det själv med läkare i närheten, men inte på rummet.

### **Hur kändes det första gången?**

Det kändes oerhört läskigt. Jag ville inte skada någon eller göra någon illa. Det gäller att vara ödmjuk inför uppgiften. Det är första gången en annan yrkeskategori gör det.

### **Hur har läkare och sjuksköterskor tagit emot denna uppgiftsglidning?**

Jag har känt mig uppbackad av alla kollegor, såväl läkare som omvårdnadspersonal. Det allra

viktigaste har varit vad patienterna tyckt, om de skulle tycka det kändes ok. De allra flesta har tyckt det varit lugnt och behagligt. Jag har inte samma stress som läkarna. Jag har lugnet och tiden. Läkarna är trygga och vana vid undersökning och vill ofta göra det fort. Glädjande har utvärdering visat att provsvaren har varit adekvata och materialet bra.

### **Har du börjat ta biopsier också?**

Jag är under upplärning, men tanken är att jag ska ta dem också. Det känns lite läskigt, men jag känner mig trygg med att ta en benmärg nu. Det är en vidare utveckling av själva ingreppet.

### **Hur många ingrepp har du gjort nu?**

30-40 st självständigt.

### **Vad har varit den största utmaningen för dig?**

En osäkerhet hur det ska falla ut och hur läkargruppen ska ta emot det. Även hur patienterna skulle ta emot det. Men jag har haft full uppbackning av alla.

### **Finns det fördelar med att en undersköterska gör benmärgsundersökningar?**

Vi kan spara tid för läkarna. Det blir lugnare för patienten. Det blir en mindre sak när läkaren inte är involverad ur ett patientperspektiv.

### **Väcker det nyfikenhet hos andra undersköterskor?**

Ja det gör det. Jag tänker att de så småningom kommer kunna börja ta benmärgar. Jag vet inte hur långt de kommit i sin träning. Det kändes väldigt tryggt att ha en tydlig mall med frågor kring ev. blodförtunnande, senaste provsvar, allergier etc. så man inte tappar något.

### **Hur har det känts för dig personligen att ta över en traditionell läkaruppgift?**

Jag har jobbat så länge inom hematologin att jag känner en tillfredsställelse att få nya uppgifter och utvecklas som undersköterska inom samma område. Jag ser inget behov att prova något annat inom någon annan verksamhet. Jag får uppskattning för uppgiften. Alla har stöttat mig: läkare, sköterskor, undersköterskor och ledning.

Johan Theander, Lund

▼ **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>

† 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>

\*\* 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;368(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) (30.08.2024)
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) (30.08.2024)

▼ Detta läkemedel är föremål för ökad 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-immunoterapi, 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 blödningsrisken 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 4, däribland neutropeni, trombocytopeni och anemi som grundar sig på laboratorieanalyser rapporterade, och under behandlingen med BRUKINSA ska fullständigt blodcellantal 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 symtom på förmaksflimmer och förmaksfladder och behandla på lämpligt sätt. Tumörlyssyndrom har i sällsynta fall rapporterats i samband med zanubrutinib som monoterapi, särskilt hos patienter som behandlades för KLL. Bedöm relevanta risker (t.ex. hög tumörbörda eller urinsyrainivåer 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.



## Nordiska MDS gruppen

*Det är en stor ära att bli inbjuden att skriva en OHE artikel om Nordiska MDS gruppens utveckling genom åren. Många kollegor och vänner har varit med på resan, en del under decennier, andra under kortare perioder men alla har bidragit. Efter moget övervägande skriver jag därför utan "yngre" medförfattare i syfte att kunna tillägna artikeln hela den Nordiska MDS gruppen, alla fantastiska kollegor som varit med sedan 80-talets mitt.*

Det var en gång en sjukdom som kallades för dysmyelopoetiskt syndrom (DMS). Eller pre-leukemi. Eller refraktär anemi. Eller som min handledare Karl-Henrik (Kalle) Robert sa – benmärgen klarar inte av att differentiera till mogna blodkroppar och övergår i akut leukemi. Det ville han avhjälpa genom att behandla med vitamin A och D derivat baserat på amerikanska studier som visade att vissa cellinjer kunde förmås att mogna ut i provrör på detta sätt. Det visade sig att de känsliga cellinjerna var derive-

rade från patienter med akut promyelocytyleukemi – vilket skulle bli helt annan historia.

Den första FAB klassifikationen av MDS kom 1985, men det fanns nordiska kollegor som studerat den konstiga sjukdomen tidigare än så. Allra först kom Sven-Erik Björkmans artikel "Chronic refractory anemia with sideroblastic bone marrow; a study of four cases" i Blood 1956 – en beskrivning som fortfarande är aktuell och citerad. Den finländska



hematologen Matti Saarni publicerade en avhandling om myelomonocyt leukemi 1971 och kollegan Pekka Vuopio arbetade med hela det myeloida området och i synnerhet betydelsen av kromosomaberrationer. Jan Lidbeck i Linköping disputerade 1980 med avhandlingen "Hemopoietic dysplasia : clinical, morphological and *in vitro* culture studies on the preleukemic syndrome". Så helt klart fanns tidigt ett nordiskt intresse för området.

Min handledare bad mig välja mellan den konstiga sjukdomen och en ny behandling, autolog stamcellstransplantation, som avhandlingsprojekt och jag har aldrig ångrat mitt val. DMS blev MDS och långsamt en diagnos att räkna med även om den initialt inte röntte stor respekt bland kollegor som intresserade sig för "riktiga" sjukdomar.

### Den svenska MDS gruppen

1984 samlade Kalle till ett möte på den anrika finkrogen Gourmet på Tegnergatan i Stockholm. Med på middagen var bland andra Andreas Källander från Uppsala, Håkan Mellstedt och Christina Lindemalm från Radiumhemmet och PG Nilsson från Lund. Syftet med mötet var att genomföra en klinisk studie där patienter med DMS behandlades med vitamin A och D, interferon, och lågdos cytosin arabinosid, en behandling som under ca ett halvt decennium ansågs effektiv. Jag tror att två faktorer bidrog till att det där och då bildades en svensk MDS grupp. Dels fanns ett stort uppdämt behov av att hitta behandlingsmöjligheter för dessa patienter och dels var det så mycket enklare att starta och driva kliniska studier på den tiden. Under tecknad kom att leda arbetet med den första studien som snart var klar och publicerad.

### Den skandinaviska och små småningom nordiska MDS gruppen

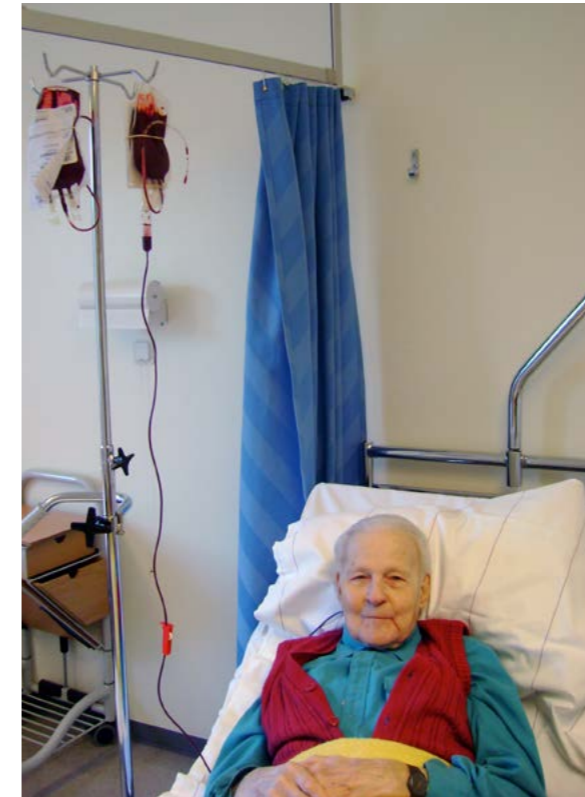
Det fanns patienter som reagerade gynnsamt på den nya behandlingen och vi beslöt att i nästa studie jämföra lågdos ara-C med och utan tillägg av vitamin A och D. Under denna studie växte gruppen till ett skandinaviskt nätverk och även om den nya studien inte kunde påvisa någon effekt av vitamintillägget så utvecklade vi ett gott samarbete som har bestått under åren. Med tiden och studierna blev samarbetet nordiskt och namnet NMDSG permanentat. Det nya europeiska GCP regelverket implementerades och vi gjorde vårt bästa med studieprotokoll, ansökningar, monitorering och ökande kostnader.

NMDSG har alltid haft de kliniska behandlingsstudierna som huvudfokus och gruppens organisationsstruktur har framför allt gått ut på att stödja studierna. Parallellt med detta har vi också arbetat med bättre diagnostik, prognostik och biologisk förståelse. Nedan beskrivs de studier som gruppen genomfört under åren efter "vitamin och ara-C perioden". Jämfört med många andra hematologiska maligniteter har utvecklingen gått långsamt för MDS vilket kan tillskrivas sjukdomens uttalade stamcellskaraktär.

### Erythropoietin ± G-CSF vid lågrisk-MDS och anemi

Det stod klart att anemi var det vanligaste om än inte det allvarligaste kliniska symptomet vid MDS. Ca hälften av patienter utvecklade behov av blodtransfusioner och många fick allvarliga komplikationer av järnöverskott. Under 80-talet utvecklades tekniker att framställa rekombinanta proteiner och 1986 publicerades de första studierna där patienter med renal anemi behandlades med erythropoietin (Epo). Vi fick Epo donerat av ett läkemedelsföretag, genomförde vår första studie på en liten grupp MDS patienter och publicerade pilotstudien 1991, parallellt med flera internationella studier samma år. I stort sett samtidigt lyckades man framställa en rad andra cytokiner varav en del sedermera blev fungerande läkemedel. Ett av dessa var Granulocyte-CSF (G-CSF).

NMDSG genomförde under 90-talet tre konsekutiva studier av olika kombinationer av Epo och G-CSF, baserat på våra *in vitro* observationer att de två substanserna samverkade för att minska apoptos i MDS benmärgens erythroblaster. Epo utvecklades med start i våra och de franska studierna snabbt till en av hörnstenarna i behandlingsarsenalen för MDS och hade så god effekt och få biverkningar att det blev svårt att genomföra randomiserade placebokontrollerade långtidsstudier. Martin Jädersten kom att sammanställa långtidsresultat av de tre NMDSG Epo-G studierna i en Blood artikel, och därefter en jämförelse med italienska obehandlade patienter och resultaten pekade på men bevisade inte att överlevnaden förbättrades om patienter erhöll Epo-behandling. Två företagsinitierade randomiserade korttidsstudier visade så småningom att Epo signifikant minskade transfusionsbehov och förbättrade blodvärden men eftersom Epo nu var fritt att producera låg det inte längre några pengar



i långtidsstudier. Herman Nilsson-Ehle och Gunnar Birgegård ledde sen en NMDSG studie som bl a visade att patienternas livskvalitet förbättras av högre Hb nivåer och allra mest om transfusioner kan undvikas.

2008 startade det prospektiva europeiska MDS registret EU MDS och flera NMDSG centra engagerade sig i insamlandet av nyligen diagnostiserade patienter med "lägre-risk" MDS. Uppföljningen är mycket god och efter ett par tusen patienter har vi kunnat börja ställa forskningsfrågor om långtidsresultat av olika behandlingsstrategier. Det stod tidigt klart att medlemsländerna hade olika möjligheter att behandla MDS med Epo. En del, däribland Sverige, inleder behandling på indikation symptomatisk anemi medan andra, t ex Tyskland, kräver transfusionsbehov. I vissa länder kan man inte ge Epo alls med rabatt. Med sk propensity score teknik kunde vi betrakta detta som en slags "politisk randomisering". Hege Garelius publicerade 2017 övertygande data att "exposure to Epo" signifikant förlängde tid till start av transfusionsbehov, och att effekten var betydligt bättre om läkemedlet insattes innan start av regelbundna transfusioner. I dagarna arbetar vi med att göra de sista revisionerna av nästa artikel, som visar att både långtidsöverlevnad och livskvalitet är signifikant bättre för patienter som exponerats för Epo.

Vi förstår inte än orsakerna men Maria Creignou har i den stora svenska sekvenserade kohorten nyligen visat att effekten av transfusionsfrihet är oberoende av IPSS-Molecular score. För mig personligen har 35 års klinisk forskning äntligen nått en viktig milstolpe.

### Lenalidomide

När de första studierna av talidomidanalogen lenalidomide (LEN) vid 5q- syndrom publicerades beskrevs det som en renodlad framgångssaga. Patienter med denna MDS form som behandlades med LEN fick inom kort normala blodvärden och sjukdomsklonen försvann eller minskade kraftigt. Deltagande NMDSG centra rapporterade visserligen fantastiska effekter men också en del oväntade förlopp, bl a grav pancytopeni hos en del patienter. Dessutom såg vi snabb utveckling av aggressiv akut leukemi hos andra patienter. Martin Jädersten och hematopatolog Leonie Saft samarbetade med Ghulam Mufti i London och kunde snabbt visa att det rörde sig om det vi i dag kallar multi-hit *TP53* muterad leukemi och att ca 20 % av patienterna hade haft *TP53* subkloner från början vilka verkade selekteras av LEN. Det blev en ganska hetsig internationell debatt som så småningom ledde till att man numera undersöker patienter för mutationer både före och under LEN behandling och håller dörren öppen för allogen stamcellstransplantation för yngre patienter. NMDSG fortsatte med att undersöka om LEN trots allt kunde vara till nytta som korttidsbehandling vid högrisk MDS med del(5q) aberration. Lars Möllgård och Bengt Rasmusson ledde dessa studier till publikation men någon övertygande effekt av behandlingen kunde vi inte se. Däremot lärde vi oss mycket om multi-hit *TP53*, ett mycket allvarligt tillstånd vid myeloida maligniteter där en rad nya behandlingar har misslyckats under det senaste decenniet. En stor utmaning för framtiden.

### Benmargssvikt och immunsuppressiv behandling

I början av 2000-talet kom rapporter om att vissa lågrisk MDS kunde svara positivt på immunhämmande behandling i form av ATG och Cyclosporin A. Det var speciellt gruppen runt Neal Young på NIH som ledde denna utveckling. PA Broliden och NMDSG genomförde en fas II studie vilken bekräftade att det fanns en grupp patienter som verkade ha sjukdomsmekanismer snarlika dem vid aplastisk

anemi (AA), även om benmärgen inte var hypoplastisk på samma sätt som vid AA. Dessa studier genomfördes innan NGS blev ett rutindiagnostiskt verktyg runt 2018 och i dag har vi bilden mer klar för oss. Den tidigare subgruppen "hypoplastisk MDS" fördelas nu sig på äkta immunmedierad benmärgssvikt, med dysplasier men ofta utan klonala avvikelser och med överlappning till LGL och PNH, och benmärgssvikt som beror på ärftliga mutationer - mer om detta längre fram. Immunhämmande behandling har fortfarande en plats i behandling av MDS, men endast i ett fåtal patienter.

### Från AML-liknande behandling till azacytidin

Det stod tidigt klart att den dryga tredjedel av MDS som har blastökning uppvisar många likheter med akut myeloid leukemi (AML) men också viktiga skillnader. NMDSG genomförde under Robert Hasts och Ber Bernells ledning en studie på högrisk MDS där vi behandlade med induktionskemoterapi och randomiserade mellan tillägg av GM-CSF eller ej. GM-CSF visade sig inte tillföra någon nytta och överlag svarade MDS patienter betydligt sämre på induktion än de med vanlig akut leukemi, och de remissioner som sågs var sällan långvariga. Parallellt med denna studie kom en amerikansk fas II studie som visade intressanta effekter av nukleosidanalogen azacytidin vid MDS. Ganska snart hade en internationell studiegrupp ledd av det lilla läkemedelsföretaget Pharmion startat en studie "AZA-001" där azacytidin i 7-dagars cykler givna var 4:e vecka gavs som behandling vid högre-risk MDS (i USA även för lägre-risk MDS). Patienterna randomiserades mellan den experimentella behandlingen och ett av tre "doctor's choice" i form av endast understödande behandling, lågdos ara-C eller induktionskemoterapi. Detta randomiseringskoncept var då innovativt men har upprepats i flera andra studier. AZA-001 studien visade en klar överlevnadsfördel för aza-armen som snabbt utvecklades till standardbehandling efter publikationen 2009, trots att andelen som uppnådde komplett remission var relativt låg.

Både NMDSG och andra studiegrupper spenderade sen många år på att försöka förstå mekanismerna bakom azacytidin. NMDSG gjorde en studie ledd av Mikael Grövdal där vi underhållsbehandlade med aza efter induktionsbehandling med viss effekt men utan att vi tog det vidare. Magnus Tobiasson gick vidare och utvärderade aza i en NMDSG

studie av transfusionskrävande lågrisk MDS, men resultaten uppväggde inte nackdelarna. Mikael och Magnus gjorde tappra försök att beskriva de hypometylerande effekterna *in vitro*, men utan att vi kom särskilt långt. Azacytidin var dels väldigt svårstuderat utan de singelcellmetoder vi har utvecklat under senare år och dels – irriterande nog – svårslaget. Ett mycket stort antal läkemedelsbolag att lagt en ett mycket stort antal miljoner på att försök hitta den läkemedelskombination som är bättre än azacytidin ensamt för MDS, men hittills utan att lyckas. Tobias Svensson genomförde en NMDSG studie där tillägget av eltrombopag utvärderades, men utan framgång. Kombinationen med venetoclax kommer nog att bli användbar för undergrupper av MDS men knappast en ny standardbehandling för hela gruppen.

Kollegorna i Köpenhamn har nu angripit problemet från en ny intressant vinkel. Baserat på data att verkningsmekanismerna av azacytidin kräver normala vitamin C nivåer, och observationer som visar att många äldre personer i Norden har vitamin C brist, har NMDSG snart genomfört en fas III studie, NMDSG19A, där aza-behandlade patienter randomiserades mellan Vit C tillägg och placebo. Studien har ett intressant mekanistiskt upplägg och det ska bli spännande att följa utvecklingen.

### Epidemiologi, storskalig sekvensering och riskmodeller

Norden och i synnerhet Sverige har alltid varit starka inom det epidemiologiska området. I Sverige utvecklades de nationella kvalitetsregistren för blodcancer (INCA registren). Detta har varit ett projekt för i synnerhet den svenska delen av NMDSG och letts föredömligt av Elisabeth Ejerblad och Daniel Moreno Berggren. Vi har genom denna vinkel fått en bättre bild av MDS och hur patientpopulationen ser ut i hela Sverige. Martin Jädersten startade en nationell biobank som under ett antal år samlade in blodprover från patienter i INCA registret och inom Karolinskas upptagningsområdet har vi under över 20 år tillfrågat i stort sett alla patienter som kommit för utredning och behandling om de vill lämna biobanksmaterial. Dessa två provsamlings medförde att Sverige kunde bli det största deltagarlandet när en internationell arbetsgrupp beslöt att genomföra en storskalig högkvalitativ sekvensering för att baserat på ca 3000 MDS patienter utveckla ett nytt molekylärt internationellt prognostiskt scoring system (IPSS-M, Bernard et al, NEJM Evidence

2022). IPSS-M har snabbt utvecklats till det rekommenderade verktyget och används i dag överallt där man kan genomföra NGS. Speciellt för tidigare "lågrisk MDS"-gruppen har detta inneburit ett stort steg framåt.

En annan spännande utveckling är kunskapen om att en betydande andel MDS patienter, i nuläget minst 5 %, har ärftliga mutationer som predisponerar för benmärgssvikt och somatiska mutationer. Känt sedan länge är germlinmutationer i *RUNX1*, *GATA2* och telomerkomplexets gener men under senare år har helt ny information tillkommit. Den allra vanligaste mutationen är *DDX41*, som står för ca 3 % av alla MDS fall, vilka debuterar ungefär i samma ålder som vanlig MDS. *ERCC6L2* är en annan mutation med hög risk för somatiska TP53 mutationer, vilken nyligen beskrivits av våra finländska kollegor. Med utgångspunkt i NMDSG samlades en grupp hematologer från vuxen och barnsidan, samt kliniska genetiker från Norden och sammanställde och publicerade de första nordiska riktlinjerna för hantering av ärftlig predisposition för myeloida maligniteter 2019. Målet var att sträva efter gemensam kvalitet för dessa ovanliga patienter och nyligen tillkom ett kapitel om *DDX41*. I Sverige har Panagiotis Baliakas och Bianca Tesi lett detta arbete.

### Vårdprogram och kliniska riktlinjer

Länge fokuserade NMDSG endast på kliniska studier och helst akademiska sådana. En bit in på 2000-talet tyckte vi dock att det var dags att sammanställa de första nordiska kliniska riktlinjerna för sjukdomsgruppen. Själva arbetet, först lett av Lars Kjeldsen i Köpenhamn och senare Astrid Olsnes i Bergen visade sig vara en mycket nyttig övning och ledde till enkla och lättanvända riktlinjer under ett par decennier. I dag börjar dessa spela ut sin roll, dels behöver enskilda länder av juridiska skäl ha sina egna riktlinjer, och dels sker aktuellt arbete nu mer inom europeiska och internationella samarbeten. Grunden för fungerande riktlinjer är dock fortsatt kliniska studier där man kan lita på resultaten och en fruktbar diskussion.

### Stamcells forskning och vägen mot ny förståelse av sjukdomen

I slutet av 90-talet började Sten Eirik Jacobsen bygga upp Stamcellscentrum i Lund och vi inledde ett samarbete som varat i över 25 år och sträckt sig mellan Lund, Oxford och Stockholm. Lars Nilsson

som sen starten varit en hörnpelare i NMDSGs kliniska studier var också först med att tillsammans med Sten Eirik visa att del(5q) aberrationen startar i de hematopoetiska stamcellerna, och så småningom även att dessa är resistent mot lenalidomide. Även vid *SF3B1* muterad MDS med ringsideroblaster (MDS-RS) kunde vi härleda den initierande lesionen till de tidiga stamcellerna, något som startade en helt ny forskningslinje som syftar till att förstå hur stamceller med splice factor mutationer sakta med säkert över decennier tar över benmärgen. NMDSGs och translationell forskning har hela tiden gått hand i hand och stimulerat och utmanat varandra. Nya projekt omfattar nu VEXAS syndrom orsakat av somatiska *UBA1* mutationer samt tar sig an utmaningen att förstå och hantera klonal hematopoes. NMDSGs medlemmar kommer inte att bli sysslolösa.

### Att bota MDS

Under NMDSGs första decennier var det endast en mycket liten andel patienter som kom ifråga för allo-SCT – de flesta patienter var för gamla. Nu ligger medianåldern för MDS ungefär i linje med den övre åldersgränsen för SCT. Detta innebär att 15-20 % av alla MDS patienter, framför allt de med högrisk profil, kan komma i fråga för botande behandling. SCT är alltså den enda möjligheten till bot men också en krävande behandling med en tydlig risk för transplantationsrelaterad mortalitet och död i återfall. Återfall är den vanligaste orsaken till att en transplantation misslyckas och vi vet genom våra gemensamma projekt att det är de tidiga stamcellerna som undkommer den immunologiska effekten och orsakar återfallen. 2024 publicerade NMDSG under ledning av Magnus Tobiasson den första delen av den sk 14B studien där vi använde nya analystekniker för att på djup nivå detektera återfall innan de blir kliniskt tydliga. Resultaten visade att MRD >0.1 % var klart associerat med återfall och att högre MRD nivåer i stort sett alltid predikerade relaps. Vidare att merparten av patienter som vänt tillbaka till MRD negativitet uppvisade GVHD. I den pågående studien är målsättningen att styra behandling efter MRD och på så sätt förbättra långtidsöverlevnad för MDS patienter.

### Utbildning

NMDSG har under alla år haft en stark tradition att låta de kliniska och translationella projekten bidra till utbildning på doktorand och post doc nivå, både för

kliniker och prekliniker. Detta leder till kunskapsutbyte, nya idéer och också ökad kunskap i kliniken

### NMDSG går in i en ny fas

NMDSG firar nu 40-årsjubileum och går lite väl sent in i en modernare organisationsstruktur. Jag och Kirsten Grønbaeck, Köpenhamn har varit i ledning under (alldeles för) många år och egentligen bara

fortsatt att fokusera på studierna. Det är hög tid att yngre kollegor tar vid. Astrid Olsnes från Bergen tar nu över ordförandeskapet och en ny styrelse kommer att bildas med engagemang från samtliga fyra länder och med en tydlig rotationsmodell. Personligen ser jag fram emot många kommande möten, projekt och studier.

Eva Hellström Lindberg

Kliniska NMDSG publikationer i sammandrag från nu till då:

Tobiasson M, J Clin Oncol 2024, Rasmussen B, Leukemia 2022, Baliakas P, Hemasphere 2019, Garelius H, J Intern Med 2017, Svensson T, Eur J Haematol 2014, Tobiasson M, Blood Cancer J 2014, Saft L, Haematologica 2014, Nilsson-Ehle H, Eur J Haematol 2011, Möllgård L, Haematologica 2011, Jädersten M, J Clin Oncol, 2011, Grövdal M, Br J Haematol, 2010, Fenaux P (AZA 001), Lancet Oncology 2009, Jädersten M, Haematologica 2009, Jädersten M, J Clin Oncol, 2008, Broliden PA, Haematologica 2006, Jädersten M, Blood, 2005, Hast R, Leukemia, 2003, Hellström-Lindberg E, Br J Haematol 2003, Hellström-Lindberg E, Blood 1998, Hellström-Lindberg E, Br J Haem 1997, Hellström Lindberg E, Leukemia and Lymphoma 1993, Hellström E, Eur J Haematol 1991, Hellström E, Eur J Haematol 1990, Hellström E, Eur J Haematol 1988, Robèrt KH, Scandinavian Journal of Haematol, 1986.

## Nu startar fortbildning för specialister i SFHs regi

SFH har upprepade gånger fått önskemål från medlemmar om fortbildning för specialister. Vi startar därför 2025 fortbildningseftermiddagar för specialister i hematologi. Tanken är att dessa ska ges tre gånger per år och vid varje tillfälle behandla det ämne som nyss varit ST-kurs. Kursansvarig för ST-kurs kommer att en kort tid efter given ST-kurs ge websända (via zoom) föreläsningar. Önskemålet från oss till ST-kursansvarig är att ge en uppdatering för "specialister som inte vanligtvis bevakar just detta ämne på internationella/nationella möten".

Först ut i denna satsning blir AML och MDS, torsdagen den 13 februari kl 14-16.30, via länk på SFHs hemsida. Vladimir Lazarevic, Lund, AML-gruppen och Magnus Tobiasson, Huddinge, MDS-gruppen kommer att ansvara för eftermiddagen.

Vi hoppas att mottagningar avbokas och att fortbildningen avnjuts tillsammans i klinikvis.

Framöver under 2025 planeras fortbildningseftermiddagar om aggressiva lymfom och plasmacellsjukdomar.

## Reserapport ESH MPN

Jag lämnade ett, trots sent i april, fortfarande iskallt Stockholm för Mandelieu-le-Naupole och ESH MPN 10th Translational Conference. Denna vackra franska riviera-ort tog emot med blåst och regn, och fullspäckade dagar, 219 deltagare, och ett starkt startfält av föreläsare. Öppnade konferensen gjorde **Tony Green** (Cambridge), med ett Churchill-citat; A riddle wrapped in a mystery inside an enigma, och lyfte flera av de frågor vid MPN som fortfarande är mysterier, tex varför JAK2-mutationen kan ge upphov till olika sjukdoms-fenotyper, varför knock-in modeller med JAK2 eller CALR inte ger någon kompetitiv stamcells fördel, och hur effekterna av fosforylerad respektive ofosforylerad STAT påverkar sjukdomsbilden.

Detta följdes av flera mycket intressanta presentationer, i denna reserapport kommer ett urval att beskrivas. **Joyoti Nangalia** (Cambridge) presenterade data från sina studier med fokus på genetik, åldrande hematopoes och klonala tillväxtbanor. Hon föreslår bland annat att 17 gener ska läggas till i standard-paneler då de driver klonal hematopoes, ger ett positivt selektionstryck och är associerade till sjukdom inklusive hematologiska maligniteter (Bernstein et al, in press). Hon berörde också tillväxtbanan för kloner från single-cell data, där JAK2 som single driver visades har en expansionstakt på 10-70 % per år, med långsam tillväxt och många år, ofta decennier från förvärvandet till klinisk sjukdom. MPN-kloner med multipla mutationer kan ha en tillväxthastighet som är betydligt högre, 100-250 % per år. KML har sannolikt en betydligt kortare latenstid, 3-14 år från första cell med translokation, till klinisk sjukdom. Tillväxthastighet för kloner med BCR-ABL1 är i en helt annan liga, med expansionstakt på 10 000-1 000 000 % per år. Hon presenterade också data kring hur samlad germline predisposition för erythrocytos och trombocytos vid JAK2-muterad sjukdom styr fenotypen mot polycytemia vera eller essentiell trombocytos. Hos patienter med trippelnegativ ET fanns en anrikning av personer med en hög germline predisposition för trombocytos.

En fortsättning på temat trippelnegativ ET kom i form av en poster av **Alexandra Kamizela** där data demonstrerades från 3 patienter diagnostiserade med trippelnegativ ET, där helgenom-sekvensering av 56-70 hematopoetiska kolonier per patient analy-

serats, utan att kunna påvisa vare sig klonalitet eller ökad mutationsbörda. Anna Godfrey presenterade data kring morfologisk diagnostik av trippelnegativ ET, och ifrågasatte om flera av dessa patienter faktiskt har en malign sjukdom, eller om idiopatisk trombocytos skulle vara en lämpligare term.

**Gerwin Huls** (Groningen) belyser att termer för klonal hematopoes och cytopeni, CCUS och ICUS, saknar motsvarigheter för cytos vid proliferation. Han presenterar data från den nederländska lifeline kohort-studien. Hos patienter med erythrocytos och ytterligare en cytos, var BCOR-/BCORL1 och JAK2-mutationer vanliga. Median tillväxttid för klonen hos patienter med klonal hematopoes var 4,1 % per år, där splicing-mutationer och JAK2 hade en högre ökningstakt. Generellt var klonal cytos relaterat till att utveckla en hematologisk malignitet, majoriteten av de som utvecklade en hematologisk malignitet hade avvikande blodstatus och VAF > 5 %.

Behandling för myelofibros, utöver JAK-inhibitorer diskuterades. Ett område är preparat tänkta att använda i kombination med ruxolitinib, tex Selinexor, Pelabresib och Navioklax. En session dedikerades till nya immunologiskt verksamma terapier med muterat CALR som angreppspunkt. Fältet har länge varit aktuellt, kombinationen av att den muterade CALR-produkten finns på cellytan, är immunogent, och att den muterade sekvensen helt unik för MPN-cellen gör den till en optimal target för immunologisk behandling. Minst två monoklonala antikroppar studeras, tex INCA033989, som först presenterades på ASH 2022 av E Reis. På detta möte presenterades data avseende CD3-engagerande bispecifika antikroppar mot muterat CALR av **Anna Kuchnio** från Jansen (Beerse), JNJ-88549968, där effekten *in vitro* och i murina modeller var mycket lovande. **Alex Rampotas** (London) presenterade data avseende CAR-T riktad mot muterat CALR, *in vitro*-data är även där lovande, de första murina resultaten kommer att presenteras på EHA i Madrid 2024. Fas 1-studier är startat för monoklonala antikroppar, och planeras inom kort för bispecifika antikroppar.

**Damien Luque Paz** (Angers) presenterade molekylära data från 428 patienter med polycytemia vera identifierade ur franska Fimbank där huvudkonklusionen

var att mutationer utöver JAK2 har en oberoende prognostisk betydelse, för både overall survival och hematologisk progress. De kunde identifiera en högrisksignatur för hematologisk progress, bestående av  $\geq 3$  mutationer eller mutationer i SRSF2, EZH2, IDH1/2, NFE2 eller ASXL1. Denna skillnad i överlevnad och hematologisk progress var tydlig även i sensitivitetanalys där man delat kohorten vid 65 års ålder. VAF av ASXL1 var av betydelse, cut-off 15 %.

Sammanfattningsvis var det mycket givande dagar i Mandelieu-le Naupole, där flera aspekter av MPNs patogenes och behandling belystes. Jag kan varmt rekommendera såväl att skriva specialist-tentan för att få ett SFH-stipendium, som för MPN-intresserade att besök denna återkommande ESH-konferens. Stort tack till SFH som möjliggjorde min resa!

Anna Ravn Landtblom, Stockholm



Foto: Hans Christiansson

## Konsten på Karolinska Universitetssjukhuset, Solna

”När man kommer in som människa i ett sjukhus är det viktigt hur rummet är formulerat. Hur man blir bemött. Konstnären Andreas Erikssons jättelika landskapsmålning är ett välkommande blickfång i den katedralliknande entréhallen. Samtidigt är det inte bara ett konstverk i rummet utan en del av en rumslig helhet” säger **Elisabeth Wengström**, konstchef vid kulturförvaltningen i Region Stockholm.

Nya Karolinska Solna-projektet är ju den hittills största satsningen på konst i offentlig miljö i Sverige. Totalt har 118 miljoner kronor avsatts för konst i enlighet med den s k procentregeln. Som vi förstod det beräknades denna procent på den ursprungliga byggnadskostnaden som ju ökat med tiden, men de inköp som gjorts är verkligen imponerande i kvalitet och variation. Varje konstnärligt gestalningsuppdrag har utlysts offentligt, med resultatet att över 50 konstnärer har involverats för att gestalta olika miljöer. Väldigt glädjande är att man valt ut ett stort antal mindre kända konstnärer för många uppdrag. Antalet sökande till varje uppdrag har varit stort, ofta upp emot flera hundra per uppdrag, varför professionella rådgivare anlätades för att sälla bland inkomna förslag för att sedan tillsammans med berörd personal välja ut de tre som fått skissa på noggrannare förslag innan en ”vinnare” slutligen valts ut. En grundläggande intention med konsten är enligt Region Stockholm att ”konsten ska få vara just konst och att den tillför en humanistisk, estetisk och poetisk dimension som möter vårt behov av kultur”. Du som vill läsa mer om denna fantastiska konstskatt rekommenderas <https://www.regionstockholm.se/kultur/konst-i-varden/konst-pa-sjukhus-i-lanet/konsten-pa-karolinska-universitetssjukhuset-i-solna/> Efter kontakter med kulturförvaltningen i Stockholm fick vi en generös och givande promenad på NKS tillsammans med **Cecilia von Schantz**, konstförmedlare på förvaltningen, som varit mycket involverad i de nya utsmyckningarna. Likaså tack till pressavdelningen som snabbt ordnade med tillstånd att fotografera.

**HyQvia**  
Humant normalt immunglobulin (10%)  
Rekombinant humant hyaluronidas

### HyQvia – Möjliggör hembehandling upp till en gång i månaden vid sekundär immunbrist<sup>1</sup>

Individanpassad doseringsintervall upp till en gång i månaden<sup>1</sup>

**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 infunderingen 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 ADVANCECIPD 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 produktresuméns 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 produktresuméns avsnitt 4.2 ska följas. Patienter måste övervakas under hela infusionsperioden, och minst 20 minuter därefter. Vid biverkningar ska infusionshastigheten sänkas eller infusionen avbrytas. Lakta försiktighet hos patienter med riskfaktorer för tromboemboliska händelser. Säkerställ att patienten är tillräckligt hydrerad före administrering. Immunglobuliner kan i sällsynta fall orsaka hemolys. Aseptiskt meningssyndrom 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 försämras 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)



I huvudentrén möts man av en av Sverige största målningar, **Andreas Erikssons** 11 meter höga verk **Stenbrottet**. Arbetet tog över 3 år att färdigställa. För att genomföra målningen i det stora formatet fick Andreas Eriksson skaffa en stor lokal i en gammal stansfabrik utanför Lidköping. Vi fick även veta att han fått välja hur verket skulle presenteras vilket resulterat i den mycket passande råa betongytan vid sidan av verket. Hans verk är ofta gjorda i jordnära och botaniska nyanser, resultatet av ett ihållande utforskande av hans svar på den naturliga världen. Sedan 2000 bor konstnären i ett hus beläget i en skog vid kanten av en sjö. Under en period var han fascinerad av mullvadarnas framfart i omgivningarna vilket ledde till en rad mullvadshögar i brons. Sådana händelser och det omgivande landskapet ger inspiration, även om han sagt att han aldrig tänker på en bild när han målar utan endast strukturer. Andreas Eriksson arbetar parallellt med olika konstnärliga uttryck – måleri, skulptur, foto, grafik, böcker och textil. Ursprunget till en annan del av hans konstnärsskap, de vävda bilderna, är Erikssons intresse för material och textur. För några år sedan fick målarduken i linne allt större betydelse. Successivt kom linneduken att transformeras till vävda konstverk i lin. Eriksson och hans medarbetare samlade i flera år äldre oblekt och handspunnet lingarn från hela Sverige. Med olika vävtekniker och garn i varierande struktur och bevarade naturliga färgskiftningar skapas yta och djup i de vävda bilderna. I samband med en utställning av dessa verk på Skissernas museum skrev Sydsvenskan; "När konstvärlden hoppas på ännu ett storskaligt styrkeprov i oljefärg, riktar han blicken mot späda, grå-beige lintrådar. Det är konstnärlig integritet". Eriksson är en av Sveriges mest framgångsrika nu levande konstnärer med representation av världsledande gallerier. Han har

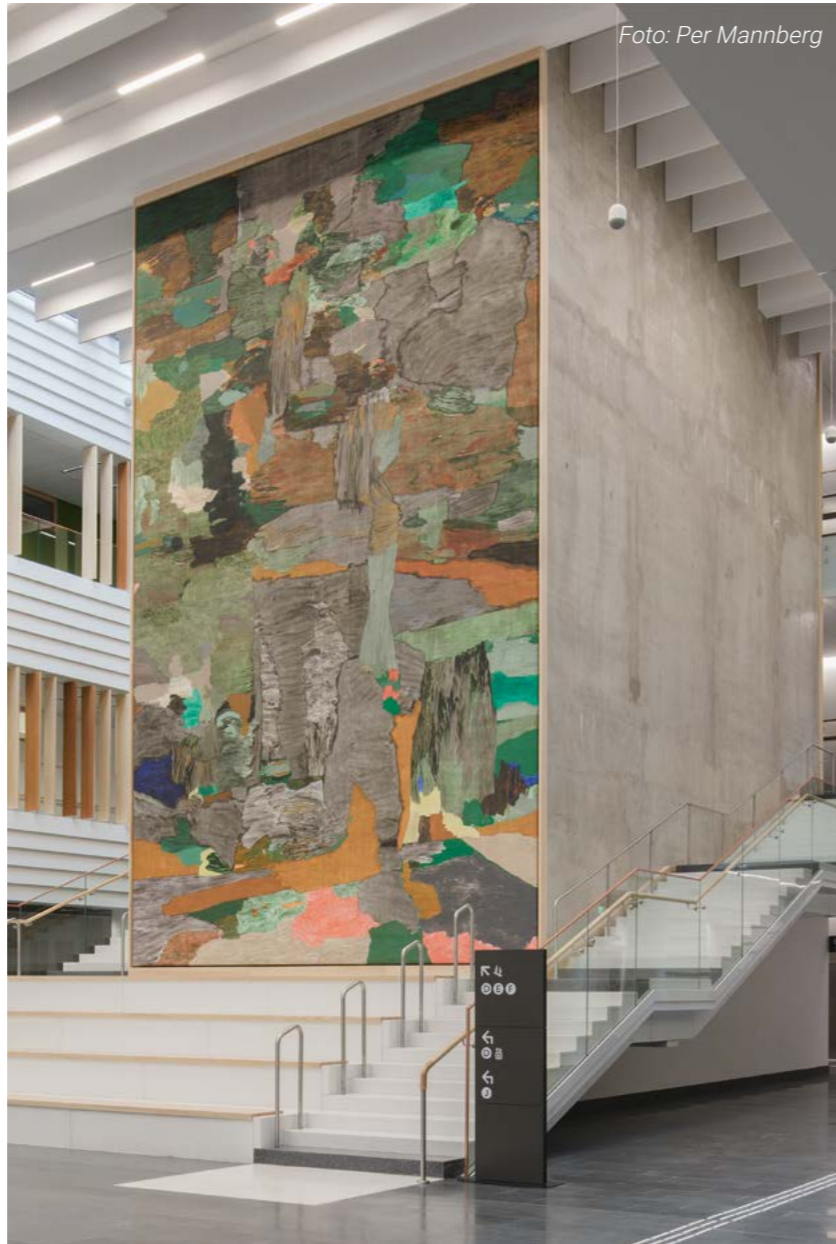


Foto: Per Mannberg

representerat Sverige på Venedigbiennalen 2011.

Lite längre in i huset finns en av de mest stimulerande föreläsningssalar jag någonsin sett, Sune Bergströms aula. Bergström erhöll Nobelpriset i medicin eller fysiologi 1982 för sina upptäckter av prostaglandiner, tillsammans med Bengt Samuelsson och John Vane. Aulan har en rund mjuk form med vackra ljusa möbler och i fonden finns något att verkligen fästa blicken på. Vem av er har inte varit med om att lyssna på för långa eller mindre givande föreläsningar? Tänk er då att bara lyfta blicken och välja ut några av alla de 1000-tals föremål som **Miriam Bäckström** använt för sin 46 meter långa och 3 meter höga gobeläng **Ready to tell** all. Bäckström har samlat ihop en lång rad enkla vardagsprylar, leksaker mm som hon sedan



fotograferat av för att därefter föra samman dem i en dator. Slutligen har ett spinneri i Como skapat gobelängen med hjälp av en variant av polyester med sideneffekter. Bäckström arbetar med flera olika konstnärliga uttrycksformer som fotografi, film, installation, objekt och performance. Samarbeten med framstående skådespelare som exempelvis Börje Ahlstedt har varit en viktig inspiration. Hon representerade, tillsammans med Carsten Höller, Sverige på Venedigbiennalen 2005.

I en gång till den nya konferensanläggningen på Karolinska sjukhuset har **Bigert & Bergström** gjort **Tip of an Iceberg**. Glaskubens ingång är utsmyckad med en stor, upphängd, glödande skulptur vars spets sticker genom taket på glaskuben ut i det fria. Verket är i form av en kristall som liknar ett isberg. Konceptet fokuserar på det primära syftet med konferenscentret – utbyte av idéer och forskning. Isberget representerar en idé som har utkristalliserats och vars potential spricker ut ur rymden. Arbetet lyfter fram betydelsen av omedvetna mentala processer och deras inverkan på kreativt konceptuellt arbete. Detta har varit ett centralt inslag i de senaste årens debatt om grundforskning och i vilken grad den bör kontrolleras. Deras partnerskap började 1986 och sedan dess har de blivit internationellt erkända för ett brett utbud av konceptuellt och tekniskt komplexa konstprojekt. Sara Arrhenius, rektor vid Kungliga Konsthögskolan, har beskrivit dem så här; "De predikar aldrig; de kräver inte att tittarna tar ställning. Istället vänder

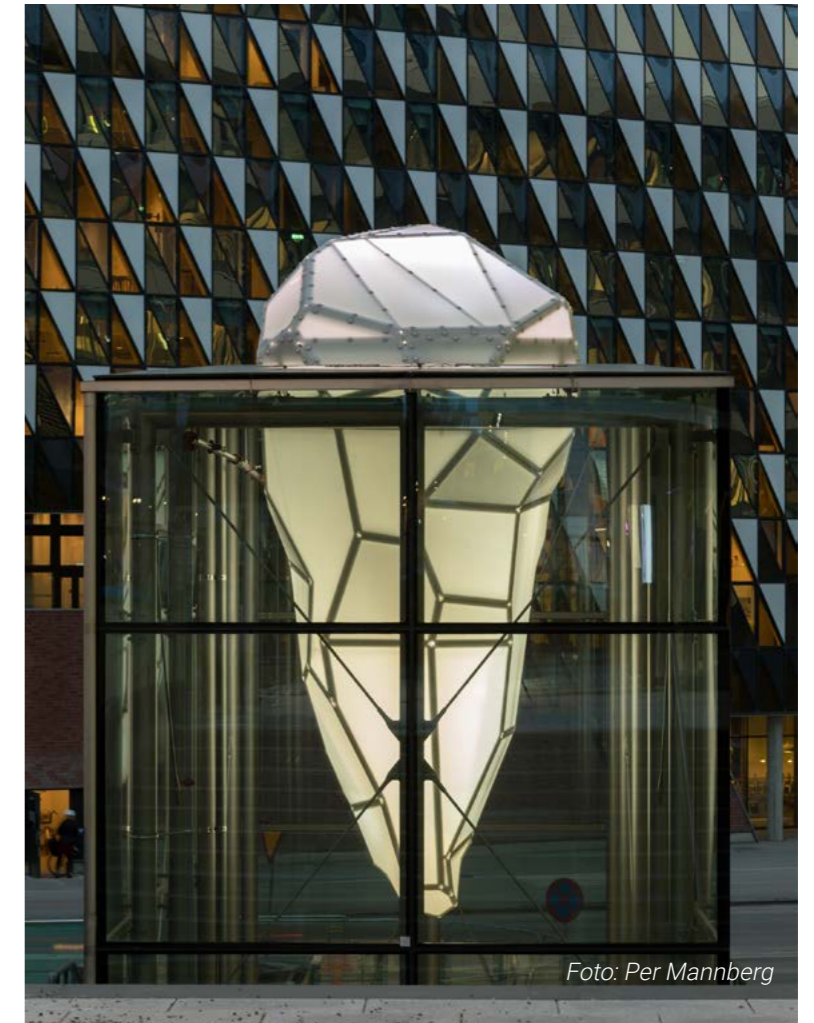


Foto: Per Mannberg

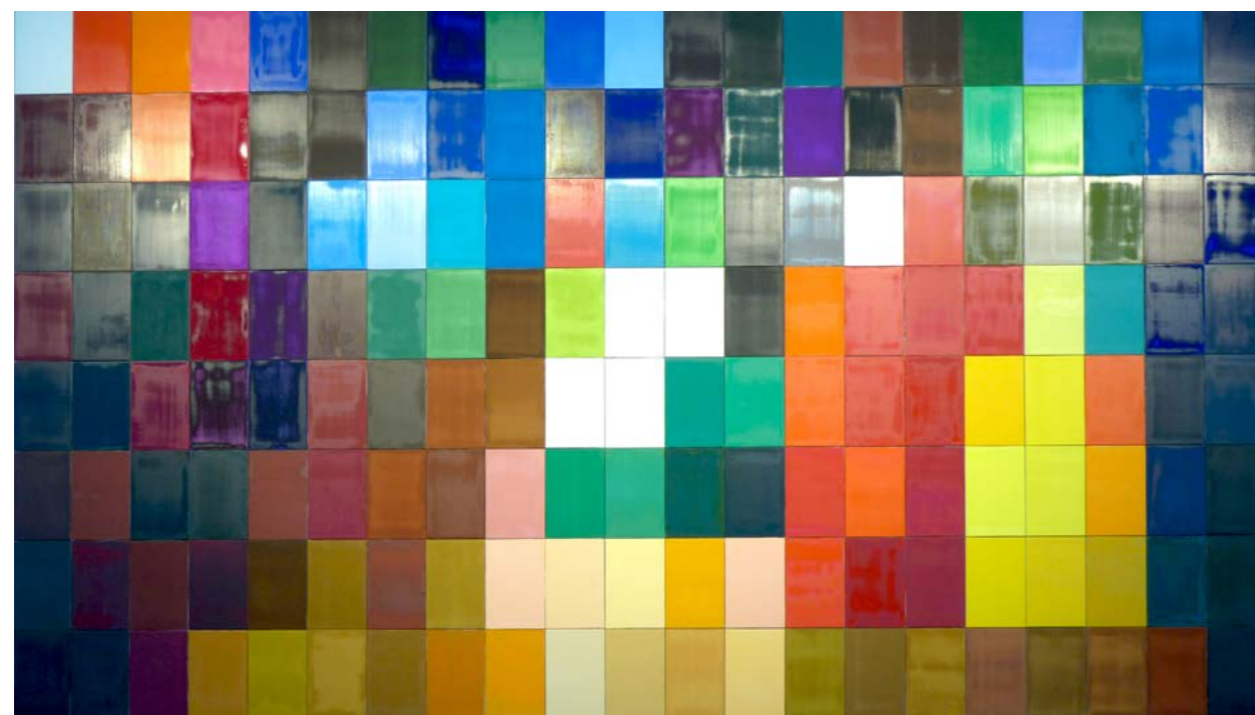
de upp och ner på världen och får oss att delta, att uppleva – och, när fyrverkeriet är över, att begrunda vad som har hänt. Männan i vita overaller är som två mångvetenskapliga ingenjörer med magiska krafter som outtröttligt reser runt med sina geniala maskiner. De försöker ömt att lappa ihop en jord som blir allt mer stressad och överhettad. De försöker skyndsamt få oss att uppmärksamma varningssignalerna genom att starta en regnskur eller avleda en annalkande storm". En av deras mer kända verk är The Freeze. Freeze-installationen kretsade kring

en geoteknisk föreställning på toppen av Kebnekaise, Sveriges högsta berg. Under de senaste decennierna har bergets södra topp tappat nästan tjugo meters höjd när dess glaciär smälter på grund av ett varmare klimat. För att motverka denna negativa utveckling placerades en femhundra kvadratmeter stor gyllene klimatskuggduk på bergets södra topp på kvällen sommarsolståndet 2015. Vid den årliga mätningen av toppen i augusti 2015 hade den vuxit, men huruvida dessa trettio centimeter extra glacialis tillkom på grund av räddningsfiltens installation är naturligtvis omöjligt att svara på. När du kommer med tåg till centralstationen i Stockholm kanske du har sett installationen Tomorrows Weather Stockholm. Verket består av ett kluster av atmosfäriska molekyler som utstrålar olika ljus och färger beroende på morgondagens väderprognos. Anslutet till SMHI)uppdateras arbetet varje timme och genom olika ljusscenerier skildras det mycket speciella vädret – det vill säga mulet, sol eller snö. En enda glob, centralt placerad bland molekyler, signalerar temperaturen genom att röra sig upp och ner och ändra färg mellan blått och rött. Vi som har förmånen att fått lära känna Mats och Lars kan garantera att man aldrig har tråkigt en sekund i deras sällskap.

Inne i sjukhuset i en matservering finns **Johan Scotts** verk **Nördliche Dämmerung**. Verket består av 168 pannåer var och en målade i en enda färg, förutom en som lämnats omålade. För Scott utgör de hans värld, från gryning till skymning, där Dämmerung står

för båda begreppen. Hans konst har beskrivits så här; "Scotts målningar är långsamma och att titta på dem tar tid, åtminstone om du vill avslöja alla lager av sinne och material som är gömda i dem. De öppnar sig gradvis och behåller sin hemlighet under lång tid. Å andra sidan begriper vi inte alltid Scotts målningar. Ibland öppnar de sig som avslöjanden som gör oss förstummade". Detta stämmer väldigt väl på verket som ser helt olika ut beroende på tid på dygnet och mängden av naturligt ljus som kommer in i rummet.

**Bröderna Barsky** kallar sig två svenska konstnärer som i huvudsak arbetar i det offentliga rummet. Bröderna Barsky är **Akay** och **Peter Baranowski** (även känd som Klisterpeter). Stockholm har sedan 2001 kontinuerligt genom åren pryts med klistermärken i varierande storlek och med det motiv som till stor del kommit att bli Klisterpeters signum: rådjuret. Dess lugna blick och påminnelse om naturen har mött mängder av betraktare från alla möjliga vrår i staden så som byggarbetsplatser, baksidan av trafikskyltar och gångtunnlar. Bröderna Barsky är kanske mest kända för verket Traffic island. Traffic island var ett gatukonstprojekt som bestod av en röd stuga med vita knutar i lekstugestorlek med tillhörande stenläggning, staket, postlåda och klädstretch. Lagom till jul släpades det även upp julgran och belysning till stugan. Stugan låg på en smal stenklippa med vegetation mellan Norra Länkens körbanor, nära Norrtull i Stockholm. Installationen togs senare bort, och klippan på vilken gatukonsten funnits är nu



Lyssna på de upplästa brev som skickats till bröderna Barsky. Ladda ner Konstguiden från App Store via QR-koden.



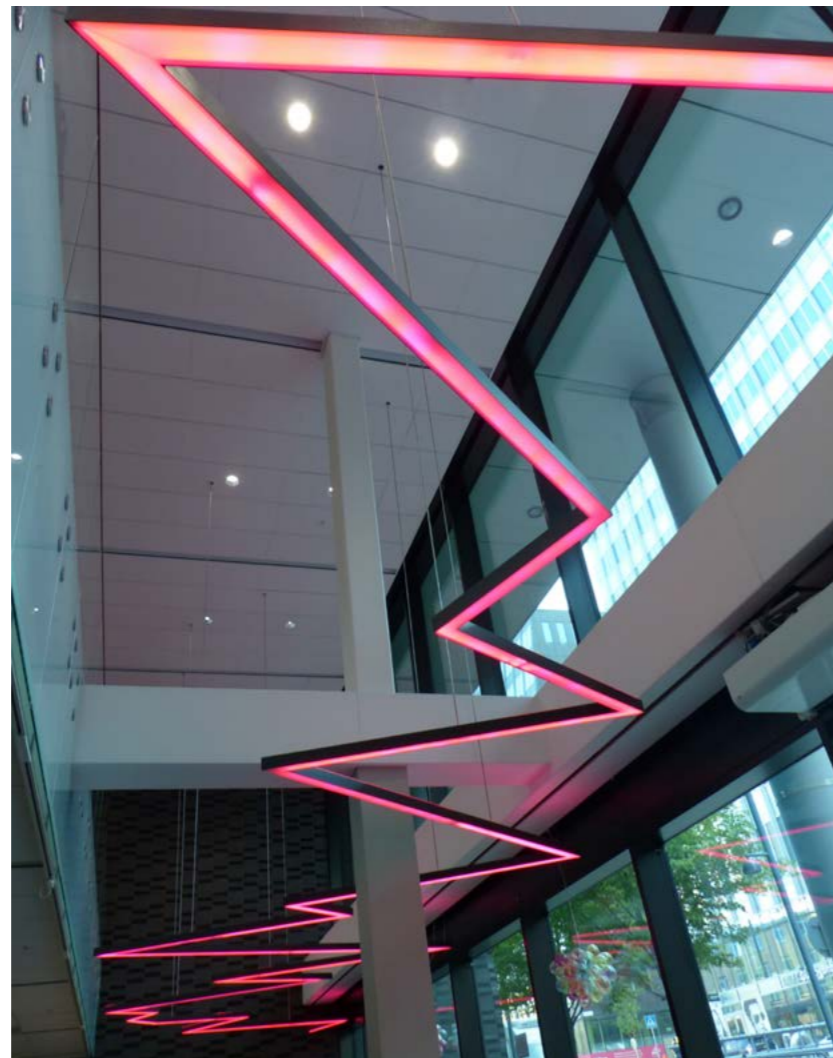
bortsprängd för att ge plats åt Norra Länkens utbyggnad. I samband med byggandet av NKS tillfrågades de två konstnärerna om att göra ett platsspecifikt konstverk. Den röda stugan är nu förevigad som en avgjutning i skala 1:1, fotodokumentation och ett ljudverk, där de många brev som lämnades i husets brevlåda läses upp.



Foto: Per Mannberg

Att komma till ett sjukhus som patient är ju sällan något man längtar efter, särskilt inte om det handlar om akuta sjukdomar. Därför synes **Jesper Nyrens** 35 meter långa fönsteryta **Kristall** särskilt välkomnande utanför barn- och intensivakuten. Jesper blev som ung fascinerad av kalejdoskop och de har återkommit som inspiration till många av hans verk. Trots den abstrakta karaktären i Nyréns verk skildrar de ett verkligt landskap upplöst i fragment och dess yttersta beståndsdelar. Jesper Nyrén använder ofta naturstudier som grund för färgen på sina verk. Han har även skapat den mest välkomnande reception jag sett på ett sjukhus när han fick uppdraget att gestalta receptionen på den gemensamma internmedicinska mottagningen på Södersjukhuset. Jag kan berätta att så gott som alla mina patienter var mycket imponerade av hans färgglada verk. Många sade spontant "kan det verkligen vara så här fint på ett sjukhus?"

Om du anländer till sjukhuset entré vid Eugeniavägen möts du av **David Svenssons** ljuskonstverk **Puls**. David Svensson använder ofta ljus i sin konst, men grunden kommer från måleriet, han målar och bygger med ljus.



**Puls** består av en förenklad sekvens ur utskriften från CTG-apparaten som var kopplad till hans förstfödda barn. Han beskriver att "skulpturens ljus pulserar över ett register av nyanser, från aktivt rött till lugnande blått, violett eller grönt och sedan om igen". Det tar 10 timmar för skiftningarna i **Puls** att fullborda sitt färg-



varv. Svensson har återkommande i sitt konstnärskap använt sig av material som bär på en historia. Det kan vara äldre böcker, ljuskronor, speglar, uranglasföremål, lampkupor och projektdukar. Gemensamt för föremålen är att de på olika sätt bidrar till konstverkets berättelse. Det kretsar kring minnet, tiden, platsen och livet.

Ett nytt fräscht grepp man använt i Solna är att låta en konstnär utsmyska hela långa förbindelsegångar i sjukhuskroppen. Ett fint exempel på detta är **Helena Isoz** verk **Bländare** som sträcker sig över 100 meter i en gång som används av både personal och besökare. Isoz har arbetat på cementskivor där färg först rollas upp, därefter sprayas de med vatten och till sist har hon rivit skikten med kvast. Att montera dessa mycket tunga 2,7x1,2 meter skivor krävde en hel del tankearbete. Som betraktare i rörelse ser du olika färglager - ljust, tungt, lätt, tjockare och tunnare. På nära håll framträder detaljer att försjunka i och längre bort förvandlas ytorna till synvillor.

En liten pärla som vi missade men som förtjänar att visas. **Kristina Schmidts** verk **Medvind, motvind, stiltje**, en ca meterhög panda som verkar grubbla över någonting viktigt. Placerat i ett

väntområde för Barn & Ungdom. Kan en placering bli bättre än så här?



Foto: Per Mannberg

Besökare som kommer in via Akademiska stråket möter **Anna Åstrand**s verk **Support system**. Verket omfattar en pelare i de tre norra entréerna samt en vägg. Åstrand har inspirerats av fattiga hemlösa i USA. Detaljer i verket som rep, madrasser och kartong har skapats i dyrbara konstnärliga material för verket, som påminner en del om Ben Nicholsons skapelser från 1920-40-talen. Åstrand har själv sagt om sina verk; "Jag ser mina verk som stiliserade skräphögar. Jag tycker om skräp och läget mellan att brukas och vara förbrukat".

Det var också mycket fint att se att NKS som många andra moderna sjukhusbyggnader har insett den stora betydelsen av att underlätta för människor att på ett lugnt och värdigt sätt kunna ta avsked av sina anhöriga, en milsvid skillnad från hur dessa miljöer såg ut när jag började arbeta. Andaktsrummet bekän-

ner sig inte till någon religion. **Irene Agbaje** har använt en gammal vävteknik där två mönster läggs ovanpå varandra när hon skapat **Veckad himmel**. Hon säger själv om verket; "Jag utgår från vad jag själv skulle vilja möta i ett rum för kontemplation. Att form, färg och material skapar både enhet och spänning sinsemellan. Den bärande idén är ljuslågan, vars form associeras till tåren, droppen och bladet. Droppar vattnar det som växer. Ljuset löser upp mörkret i ett evigt kretslopp".



Norr om vårdbyggnaden finns ett gång- och cykelstråk, det s.k Akademiska stråket. Här har **Karin Lindh** och **Mats Karlsson** skapat 3 verk med samlingsnamnet **Andetag**. Vi fastnade för Utandning, 160 handblåsta glasdroppar i varierande storlek monterade i en pergola. Ett fuktigt utandningsmoln har fastnat likt daggdroppar på pelarna i pergolan.

Varje droppe är formad av utandningsluft och ingen droppe är den andra lik. På kvällen lyser de med ett milt sken som sakta, omärkligt för ögat, skiftar beroende på luftfuktigheten i pergolan. Verket känns stillsamt och fungerar säkert väldigt bra på ett sjukhusområde då det drar ner tempot i en stressig miljö.

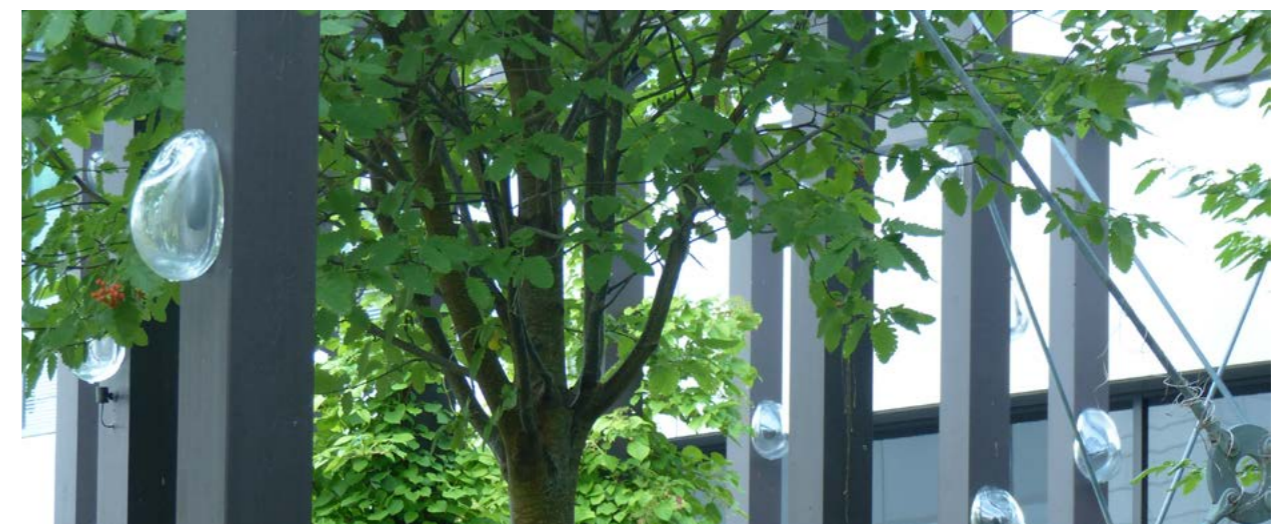






Foto: Per Mannberg

Sjukhuset har ett nytt garage. Här har **Kristoffer Zetterstrand** med hjälp av 27500 mosaikplattor skapat **Ager Medicinae**. För detta verk erhölet han Stora Kakelpriset av Bygckeramikrådet 2013. Motiveringen löd; "När det nya Karolinska Sjukhuset i Stockholm står färdigt om några år kommer man att lägga märke till en keramisk utsmyckning som täcker 80 meter av fasaden på ett parkeringshus. Konstnären Kristoffer Zetterstrand har skapat verket som heter Ager Medicinae, "Fältet Medicin", med keramiska plattor från Italien i format 100 x 100 mm. Han har varit inspirerad av pixelspel och skapat ett sinnrikt mönster som ger ett levande blickfång i den nya sjukhusmiljön genom att återge brottstycken ur den medicinska historien. Här kan man bland annat upptäcka namn som Pasteur och Hippokrates, redskap som injektions-sprutor och det röda korset. Kristoffer började jobbet med att titta på befintlig konst i sjukhuset och stannade upp vid Prins Eugens muralmålning från 1937 som blev en inspirationskälla. Mitt i ett mastodontiskt sjukhusprojekt som utstrålar struktur och rationalitet, dyker detta överraskande sockelparti upp. I ett hörn av fasaden kontrasterar den strama "överkroppen" effektivt mot sin oväntat lekfulla underdel. Ett digitalt grafiskt system, som utgör ett djärvt grepp i denna återhållsamma miljö och blir ett intressant tidsdokument". Den

som är intresserad av dataspel vet att det är nu femton år sedan Minecraft kom. Fram till 2024 finns det 26 tavlor i spelet och dessa kommer nu att kompletteras med 20 nya, 15 av dem är skapade av Kristoffer Zetterstrand. Han har en lång historia med spelet, det var nämligen han som gjorde den första omgången med tavlor. Han använde sig av tidigare målningar som utgångspunkt och minskade ner dem till pixelstorlek. Den här vändan hade han mer tid att tänka på vilka motiv som skulle få komma med. "Det gav mig en möjlighet att titta på de gamla och skapa nya som kompletterade dem. Jag ville att de nya skulle kännas igen men också bättre utnyttja möjligheterna som något större dukar erbjuder. Och jag ville att åtminstone några av dem skulle vara lite vackrare".

På väg ifrån NKS passade vi på att titta in i den nya byggnaden för S:t Eriks ögonsjukhus. Här fylls en av av ljusgångarna av **Anne Olofssons** fotoinstallation **In the eye of the beholder - seeing is believing**. Verket är 25 meter långt och 3,5 meter brett, uppdelat i 12 delar. Tekniken är fotografi C-print med inlagd spegelfolie genom hela fotografiet som skapar reflektioner. Anne berättar så här om verket; "Jag tänkte på perception och varseblivning, att det konkreta möter det



abstrakta och en lek med ljus och färg i ett väldigt speciellt utrymme dit man kommer för att få hjälp med ögonsjukdomar.

Uttrycket i betraktarens öga är så mycket vackrare på engelska: What does it mean In the eye of the beholder? If beauty is in the eye of the beholder the person this is observing gets to decide what is beautiful. A common saying is; Beauty is in the eye of the beholder which means beauty doesn't exist on its own but it is created by observers. Vad vi ser och hur vi kan uppfattas på så många olika sätt. Vi ser något nytt och annorlunda i samma bild och det kan förändras från dag till dag. Det är en konkret bild och en abstrakt bild på samma gång. Genom en digital abstraktion förvandlas bilden från konkret till abstrakt framför våra ögon. Och i den digitala abstraktionen ser vi ett oändligt antal bilder i samma bild".

"Konstnarkarna"

När man hastigt skyndar runt bland konsultationer, mottagningar och avdelningar är det lätt att missa en del av de många konstverk som finns på Karolinska. Vissa av dem kan nog betraktas som något märkliga. Ett sådant exempel på konst är filmen som brukar spelas upp på väggen i kulverten utanför omklädningsrummet. Man ser den oftast inte på grund av hur ljuset faller på. Men man hör ofta ändå rösterna. Lite som att befinna sig i en skräckfilm. En tavla som däremot är en av mina favoriter är pingvintavlan av PG Thelander. Den förenar humor och lekfullhet med en känsla av lugn när man hastar förbi det frackklädda djuret som vaggar i sin stol. Om man tar sig tid att stanna upp och gå nära, kan man upptäcka en något märklig detalj: en flugsvamp. Jag har förstått att det är lite av konstnärens signatur, att placera överraskande inslag i sina till synes vanliga motiv. Konstnär **PG Thelander** verket heter *Vie et opinions philosophiques d'un ping...*

Natali Karandyzowska



Varje dag när jag går ut från min administrativa arbetsplats på Nya Karolinska i Solna möter jag en liten skulptur på en av innergårdarnas luftintag.

Konstverket är ett av många som sjukhuset har utsmyckats med de senaste åren. En del verk är väl synliga och centralt placerade, andra mer undanskymda, som detta. Skulpturen heter "Vilande våg" och är utförd av **Bianca Maria Barmen**. Verket består av en vågform och ett litet sittande barn som blickar uppåt, båda av patinerad brons. Barnet sitter där på innergården och blickar upp mot himlen. För mig inger barnet hopp, hopp till alla oss som befinner oss på sjukhuset oavsett orsak, som patient eller i rollen att vårda. Det lilla barnet förmedlar också en skör allvarskänsla. Jag påminns om att liv och hälsa inte är något att ta för givet och får mig att känna tacksamhet över den tid vi får vara här.

Lotta Hansson



# Rapport från hematologidagarna Gävle 2-4 oktober 2024

Gävle visade sig från sin bästa sida under den första veckan i oktober 2024 då de årliga hematologidagarna ägde rum. Evenemanget arrangerades i stadens konserthus med en vacker utsikt över Gavleåns spegelblanka vatten och Stadsträdgårdens färgglada höstskrud. Drygt 330 deltagare var på plats för att inspireras, nätverka och förhoppningsvis också lära sig något nytt.

Mötet öppnades med ett välkomsttal av de lokalt ansvariga **Helena Gustafsson**, överläkare i hematologi och internmedicin, och **Malin Månsson-Leinonen**, kontakt- och hematologisjuksköterska, båda med arbetsplats Gävle sjukhus. Helena modererade sedan läkarnas del av mötet och Malin gjorde motsvarande för sjuksköterskornas del.

Den första sessionen med titeln ALL, mot en ljusnande framtid hölls av **Helene Hallböök** (Uppsala).

En fallpresentation från Umeå beskrev en patient med pre B-ALL som behandlades enligt åldersanpassat NOPHO. Minimal residual disease (MRD) var negativ dag 29. Problem med biverkningar av vinkristin, cytopenier samt levertoxicitet innebar svårighet att följa behandlingsprotokollet. Patienten drabbades av extramedullärt recidiv där det utan effekt provades att ge R-FLAG-IDA och senare Blinatumomab efterföljt av Inotuzumab-Ozogamicin innan vården övergick till ren palliation.

Välkommen till Hematologidagarna i Gävle



Hematologidagarna 2-4 oktober 2024, Gävle



Hematologidagarna 2-4 oktober



En recidivsituation hos patienter med ALL är allvarlig och innebär dåliga utsikter för långtidsöverlevnad. Dagens intensiva protokoll kan i många fall vara svårtolerabla, framför allt hos äldre patienter, men även hos yngre där 1/3 av de som avlider gör det pga biverkan medan 2/3 avlider pga sjukdomen. Önskvärt vore förstås att minska både kortsiktig toxicitet som exempelvis pankreatit och trombos och mer långsiktiga problem som till exempel osteonekros och pankreasinsufficiens.

Att minska toxiciteten skulle göra det lättare att undvika behandlingsuppehåll och därmed öka effektiviteten, vilket förhoppningsvis stävjar en klonal evolution ledande till en recidivsituation med dålig chans för långtidsöverlevnad. Att minska antalet allogena stamcellstransplantationer är också något som kan vara ett resultat av en effektivisering av primärbehandlingen.

Det redogjordes för ett antal studier med blinatumomab, en bispecifik antikropp som kopplar ihop CD19-positiva B-celler med CD3-positiva T-celler, som del i primärbehandlingen. En randomiserad fas III-studie (Litzow et al, N Engl J Med, 2024) har visat en förbättrad overall survival (OS) med tillägg

av blinatumomab i konsolideringsfasen hos patienter i åldersgruppen 30-70 år med BCR::ABL1-negativ B-ALL och MRD-negativ sjukdom dag 70. 27 % av patienterna nådde emellertid inte randomisering varför man kan fundera över vad den optimala tidpunkten för tillägg av blinatumomab är. I ALLG ALL09"SUBLIME"Study (Greenwood et al, 2024) har man hos 55 stycken BCR::ABL1-negativa patienter med B-ALL i åldersgruppen 15-39 efter induktionsbehandlingen givit blinatumomab istället för standardkon-



solidering. Resultaten från denna studie har visat en bra disease-free-survival (DFS) och OS för patienter med gynnsam cytogenetik och MRD-negativitet dag 79, men sämre utfall för övriga patientgrupper. Det var förvisso en ung studiepopulation, men resultaten kan möjligen tala för en framtid där det kan minskas på konventionell terapi och uppnås en bättre tolerans

med efterföljande god långtidsöverlevnad. En farhåga är att man möjligen gynnar framtida extramedullära recidiv med tanke på blinatumomabs förmodade sämre effekt på extramedullära sjukdomskloner. Det nämndes resultat från en studie med blinatumomab som första linjens behandling hos unga patienter 1-24 år med B-ALL som antingen

inte tolererade cytostatika eller var cytostatikarefraktära. Det var en svårt sjuk studiepopulation och blinatumomab gavs efter induktion med 1-2 cyklers behandling innan fortsatt behandling motsvarande delayed intensification alternativt maintenance eller allogen stamcellstransplantation. Resultaten visade jämförbara event free survival (EFS) och OS hos gruppen som behandlades med blinatumomab med efterföljande cytostatika jämfört med en kontrollgrupp behandlad med konventionell cytostatika samtidigt som toleransen var god (Hodder et al, J Clin Oncol, 2024). Om detta är applicerbart hos vuxna patienter är det lovande som ett tänkbart alternativ till intensiv kemoterapi vid hög toxicitet.

I gruppen av BCR::ABL1-negativa patienter med B-ALL över 66 år är långtidsöverlevnaden dålig där färre än 25 % är i livet efter två år. I SWOG 1318 (Advani et al, J Clin Onc, 2022) gavs det till 29 patienter äldre än 66 år med BCR::ABL1-negativ B-ALL blinatumomab som induktion till uppnådd respons efterföljt av maintenance-behandling. DFS och OS var 37 % respektive 37 % vilket är ungefär i paritet med data från patienter behandlade med konventionell cytostatika. En liknande studiepopulation innefattande äldre patienter med BCR::ABL1-negativ B-ALL behandlades i GMALL Bold Trial med blinatumomab alternerande med konventionell cytostatika. OS och remission duration (RD) var bättre än i kontrollgruppen som fick standardterapi enligt GMALL men resultaten var inte signifikanta (Gökbuket et al, Blood, 2023). Idag finns NT-rådets godkännande för antikroppsmedierad behandling endast som brygga till allogen stamcellstransplantation. Det återstår således flera frågor rörande blinatumomab; när skall det ges? hur många cykler? och vad kan man avstå avseende konventionell cytostatika?

Behandlingsresultaten för Ph-positiva ALL-patienter är relativt goda med positivt utfall för de yngre patienterna som behandlas med tyrosinkinashämmare (TKI), cytostatika och allogen stamcellstransplantation. Även den äldre patientgruppen har en bättre långtidsprognos än de Ph-negativa patienterna i samma åldersgrupp varför det är viktigt att leta efter BCR::ABL1-fusion även hos de äldsta och sköraste patienterna då TKI behandling kan vara aktuell.

T-ALL utgör cirka 17 % av nydiagnosticerad ALL och svikt på konventionell cytostatikabehandling är svårhanterad. Ett antal läkemedel registrerade

för andra diagnoser ingår i kliniska prövningar vid relapserande och/eller refraktär sjukdom där venetoklax, daratumumab och bortezomib kan nämnas. Dasatinib eller imatinib är behandlingsalternativ vid de sällsynta tillfällena av BCR::ABL1 like T-ALL.

CAR-T-behandling med tisagenlecleucel (Kymriah) har idag NT-rådets godkännande för patienter upp till 25 år med refraktär sjukdom eller relaps efter allogen stamcellstransplantation eller vid det andra eller tredje återfallet. Det har publicerats data med långtidsuppföljning efter CAR-T-behandling med brexucabtagene autoleucel hos relapserade/refraktära B-ALL-patienter som indikerar förbättrad OS (Oluwole et al, J Clin Onc, 2024). Måhända kan CAR-T-behandling i framtiden vara ett alternativ som brygga till allogen stamcellstransplantation eller kanske rent av vara en ersättare till det. Möjligen kan CAR-T-behandling också ha en plats i behandling för de icke transplantabla patienterna eller för dem med extramedullär sjukdom.

Björn Wahlin (Stockholm) och Daniel Roth (Lund) var kursledare på ST-kursen KLL och lågmaligna lymfom som hölls tidigare under veckan, och sammanfattade denna under hematologidagarnas andra session.

Kursen inleddes med en genomgång av basal utredning, diagnostik och behandling avseende KLL, med efterföljande genomgång och diskussioner innefattande patologi, genetik och stadiindelning, samt läkemedel och komplikationer vid relapserande sjukdom med särskilt fokus på de flera generationers BTK-hämmare som nu finns att tillgå. De immunologiska komplikationer som nämndes var ITP och autoimmun hemolys och fördelar med att ge dexametason i hög dos en kortare period vid dessa immunologiska manifestationer framför en långvarig prednisolon-behandling hade också lyfts. Framtidspekulationer i form av CAR-T-behandling, bispecifika antikroppar och att man under vissa omständigheter kanske också kan prata om botbar sjukdom delgavs. Diskussioner kopplade till patientfall om svårigheter som kan föreligga vid stadiindelning enligt Ann Arbor hade också förts.

Slutligen fick vi genom en av kursens examinationsfrågor veta att Ogden Carr Bruton var en pediatriker som upptäckte en X-kromosombunden agammaglobulinemi (Brutons syndrom) vilken senare blev associerad till en defekt i en gen kodande för den kinas som sedermera fick namnet Brutons tyrosinkinase (BTK).

Årets gästföreläsare professor **Jonas Mattsson** (Princess Margaret Cancer Center, Toronto) avslutade onsdagens föreläsningsprogram med Stamcellstransplantationer med haploidentisk donator.

Ungefär 30 % av patienter aktuella för allogen stamcellstransplantation har tillgång till en matchad systerdonator. För övriga patienter är en matchad registerdonator förstahandsval, men i de fall där

en sådan inte finns att tillgå är alternativet en obesläktad mismatchad donator eller en haploidentisk donator. Det finns en global ojämlikhet gällande tillgång till stamcellstransplantation där exempelvis Mellanöstern saknar register och Nordamerikas population till stor del består av minoriteter. Under 2000-talet har det skett en positiv utveckling av haploidentiska stamcellstransplantationer där *in vivo* T-cellsdepletion med intensiv immunosuppression innefattande bland annat anti-thymocytglobulin (ATG) och post-transplantation-cyklofosfamid (PTCy) har fått fäste. Sedan PTCy blev en del av standardbehandlingen har användningen av haploidentiska stamcellstransplantationer signifikant ökat och fler latinamerikaner och afroamerikaner har transplanterats tack vare detta (Phelan et al, Transplant Cell Ther, 2022).

En rad publikationer har utvärderat och undersökt olika metoder för haploidentiska stamcellstransplantationer och användning av PTCy. En GvHD-

profylaktisk regim bestående av ATG 4,5 mg/kg kombinerad med PTCy 50 mg/kg dag +3 och dag +4 samt ciklosporin (CyA) visade en incidens av akut GVHD på 47 %, majoriteten grad I-II, och en incidens av kronisk GvHD på 17 %. Kombinationen ATG och PTCy har emellertid visat en ökad infektionsrisk (Salas et al, Clinical Hematology International, 2019). Att sänka dosen PTCy från 50 mg/kg/dag till 40 mg/kg/dag har visat en bättre OS och en

lägre frekvens av komplikationer (Sugita et al, Bone Marrow Transplant, 2021). Lovande resultat med PTCy 25 mg/kg/dag finns också. Incidensen av posttransplantationsrelaterad-lymfoproliferativ sjukdom har minskat drastiskt sedan införandet av PTCy. Nackdelen med haploidentisk SCT är en längre vårdtid 5-6 dagar pga en ökad risk för infektioner, fr.a Gram-negativ sepsis sekundär till gastrointestinal toxicitet.

Donatorspecifika antikroppar innebär antikroppar riktade mot HLA-antigen som inte delas med donatorn och är problematiskt vid haploidentiska stamcellstransplantationer. För att hantera detta kan metoder som plasmaferes, inhibering av komplementkaskad, minskad antikropsproduktion genom CD20-inhibering och antikropsneutralisering med IVIG användas.

Vid relapserande sjukdom efter haploidentisk stamcellstransplantation är det visat en signifikant



bättre överlevnad vid skifte till annan haploidentisk donator för att öka Graft versus Leukemia (GvL)-effekten. Om infusion av donatorlymfocyter (DLI) övervägs kan det vara av värde att kontrollera ett eventuellt tapp av patient-specifikt HLA (HLA-loss) eftersom att det vid nedreglering av patient-specifikt HLA i leukemiceller inte kan förväntas en GvL-effekt och risken blir istället att inducera en ökad GvHD.

Sammanfattningsvis har det varit en lyckad utveckling av haploidentiska stamcellstransplantationer under det senaste årtiondet och metoden används allt mer frekvent med acceptabla utfall. Det nämndes också under föreläsningen att det inte har setts någon ökad risk för donatororderiverade maligniteter, att det finns lovande resultat för icke-maligna sjukdomar som sicklecellanemi (EFS 95 % vid 2 år hos vuxna och avsevärt billigare än genterapi) och aplastisk anemi, att det är möjligt att på börja nedtrappning av immunosuppression inom tre månader och att det kan finnas möjlighet att använda en andragsgradsläkting som donator.

Torsdagens inleddes med programpunkten Ska alla ha allt? Hur gör vi med den sköra äldre patienten? Helena Gustafsson höll i taktipinnen när **Johanna Ungerstedt** (Linköping), för dagen iklädd rollen som behandlingsglad och risktagande, debatterade mot

**Gunnar Larfors** (Uppsala) som intog en återhållsam och ekonomiskt konsekvenstänkande roll.

**Carola Nilsson-Nylén** (Gävle) bidrog med infallsvinklar ur sitt perspektiv som erfaren läkare inom palliativ vård. Det belystes svårigheter att värdera när patienter med hematologiska maligniteter är i en sen palliativ fas och att det i många fall inte finns tydliga och applicerbara prognostiska markörer. Det finns data talande för att en majoritet av läkare överskattar förväntad överlevnad hos patienter, vilket konkret kan innebära att det faktiskt stjäl tid från patienterna vid felaktig prognostisering. De långa relationerna som ofta uppstår mellan läkare och patient inom hematologin kan ligga till grund för orealistiska förväntningar hos båda parter med potentiella svårigheter att våga inse ett faktum där det kanske är bäst att avsluta aktiv sjukdomsbehandling (O. Odejide J Clin Onc 2014). Å andra sidan kan en långvarig relation mellan läkare och patient också skapa förutsättningar för en trygg sista tid där båda parterna vet var de har varandra och är bekväma med att utnyttja olika skeenden i ett förlopp, som till exempel vid sviktande behandling och terapibyten samt föra samtal kring aktuella tankar och förhoppningar och farhågor. Tidigt i förloppet när en kronisk allvarlig sjukdom diagnosticerats finns fördelar med ett så kallat framtidssamtal med patienten, gärna



i närvaro av anhörig. I samtalet lyfts hur mycket patient och anhöriga har uppfattat om sjukdomen i nuläget och vad den innebär på sikt, och redan här kan man lyfta frågan kring hur patienten skulle tänka i händelse av att initierad behandling inte skulle fungera. Därefter kan upprepade brytpunktsamtal i sjukdomsförloppets olika faser göra det enklare för patienten att förhålla sig till det som sker, och förmodligen också underlätta för läkaren att reflektera över frågor som "Vad kan vi göra?", "Vad ska vi göra?" och "Vad ska vi inte göra?".

Den återhållsamme Gunnar höll sedan ett anförande med betoning på att den vanligaste patienten inom hematologin är äldre med en samsjuklighet som inte är att förringa och ofta sjukare än studiedeltagarna. Rimligheten i att sträva efter att ge den sköra patienten så mycket behandling som tolereras kan diskuteras. Att inte ha en ekonomisk aspekt med i sina överväganden gällande terapival är orimligt i ett större jämlikhetsperspektiv. Den behandlingsglada Johanna argumenterade sedan för att de flesta patienter faktiskt vill ta risker trots höga odds. Att utvecklingen måste gå framåt och att vi som läkare behöver använda de behandlingar vi har tillgång

till, och kanske ibland våga testa nya och dyrare läkemedel även till de äldre och sköra patienterna, samt att det nu finns många nya behandlingar med låg toxicitet som kan ges även sent i ett förlopp. Hur ska vi kunna driva utveckling och vår egen erfarenhet framåt om vi inte vågar testa för att lära?

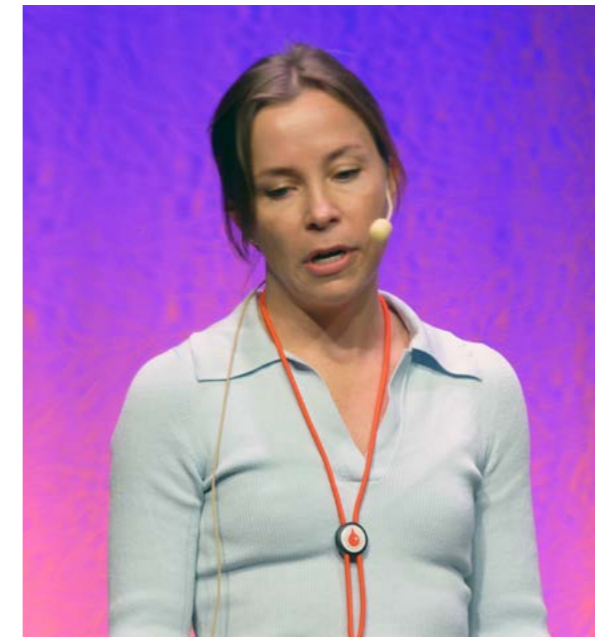
Några illustrativa fall avslutade sessionen. Det första fallet handlade om en äldre myelompatient som under många års sjukdom, med flera extramedullära manifestationer, hade betat av nästan alla behandlingsalternativ. Publiken fick frågan via mentometer om det bedömdes rimligt att försöka behandla med bispecifik antikropp. Majoriteten var tveksam initialt, men i diskussionen lät allt fler åhörare positiva till behandling. Ett annat fall handlade om en institutionsboende patient på drygt 90 år med KLL och betydande samsjuklighet, där frågan gällde rimligheten i att erbjuda BTK-hämmare. Här ansåg ungefär hälften av auditoriet att den bästa vägen förmodligen skulle vara supportive care medan ungefär en tredjedel lutade åt att erbjuda behandling. Om det inte är några tveksamheter kring att försöka optimera en hjärtsvikt varför ska man då inte försöka optimera symptom från en obehandlad KLL?

Torsdagsförmiddagen fortsatte med **Martin Jädersten** (Stockholm) och **Gustav Orrsjö** (Göteborg) som höll i föreläsningen Azacytidin-venetoclax vid AML: När, var och hur? Två patientfall från Karolinska universitetssjukhuset användes för att belysa problem som kan uppstå vid behandlingskombinationen, vilket sedan ledde föreläsningen in på olika sätt att hantera dessa situationer.

Det första fallet gällde en patient med MDS-relaterad sjukdom där det bland annat var problem med cytopenier under behandlingen. Klara vetenskapliga data kring hur dosreducering ska ske saknas. Ska doserna minskas eller antalet dagar? Effektmässigt är det kanske synd att minska synergien mellan läkemedlen men en snabbare regeneration vid reduktion av antalet dagar kan vara önskvärd.

Genetiska markörer har betydelse för prognos och behandlingssvar. Medan riskklassifikationen enligt European LeukemiaNet (ELN) är validerad med patientkohorter som har fått högtintensiv kemoterapi är prognostiseringsmodellen molecular prognostic risk signature (mPRS) istället utarbetad för patienter som inte är aktuella för högtintensiv kemoterapi och istället behandlas med azacytidin-venetoclax. I mPRS delas patienterna in i tre grupper med olika förväntade utfall av behandlingen, favorable, intermediate och lower benefit där mutation i NRAS/KRAS eller FLT3-ITD innebär intermediärisk, TP53-mutation ett förväntat sämre behandlingssvar och övriga mutationer ett förväntat bättre behandlingssvar. mPRS verkar ge en bättre prognostisering för patienter som inte är kandidat för högtintensiv kemoterapi med favorable- och intermediate- mutationer än vad ELN gör. Prognostiseringsmodellen kan underlätta i valet av behandling. Resultat från studien VIALE-A har visat en dålig överlevnad utan signifikant förbättring med kombinationen azacytidin-venetoclax jämfört

med singel azacytidin för patienter med TP53-mutation varför en strategi med enbart azacytidin kanske är mest lämplig i dessa fall. Bland patienter med gynnsamma mutationer kan det ses långa och djupa behandlingssvar. IDH2-mutation är en markör som har indikerat längre överlevnad och snabbt behandlingssvar men också en ökad risk för tumörläsyndrom. Vid MDS-relaterad sjukdom kan en underliggande MDS-klon kvarstå trots att AML-klonen har behandlats ned. I en sådan situation kan det vid djupa cytopenier utan tydligt genetiskt svar vara gynnsamt att fortsätta med singel-azacytidin i syfte att över tid få ned MDS-klonen medan det vid grava cytopenier med ett bra genetiskt svar kan vara mer fördelaktigt med behandlingssuppehåll.



Vikten att få patienterna i remission har belysts i VIALE-A, där det har visats att de flesta patienter har ett behandlingssvar redan efter första kuren men att det kan krävas flera kurer för att uppnå MRD-negativitet mätt med flödescytometri vilket är relaterat till längre överlevnad. I en relativt liten population patienter med NPM1-mutation som uppnått MRD-negativitet efter behandling med azacytidin-venetoclax och elektivt avslutat behandlingen efter en medianbehandlingslängd på åtta kurer hade 88 % en terapifri period på två år (Othman et al, Blood, 2024). Ett antal mindre studier finns där dosen venetoclax och fr a antalet dagar (ned till 7 dagar) reducerats med preliminärt lovande resultat.

Cytopeniproblematiken är en utmaning med azacytidin-venetoclax. G-CSF kan övervägas redan efter kur 1. Infektionsprofylax är viktigt och här rekommenderades mögelsvampprofylax till patienter med neutrofila <0,2 i minst en vecka och likaså herpes- samt antibiotikaprofylax, men förstas efter individuell bedömning. Om antibakteriell profylax ges rekommenderas levofloxacin som inte interagerar med venetoclax. Alla måste känna till att posakonazol interagerar med venetoclax som skall ges i avsevärt reducerad dos om det kombineras med posakonazol.





Den andra fallpresentationen beskrev en patient med intermediärrisk-AML som under behandling med azacytidin-venetoclax utvecklade en kardiomyopati vilken bedömdes vara relaterad till venetoclax. Det finns data talande för allvarliga kardiella komplikationer kopplade till behandlingskombinationen och att de flesta komplikationer uppstår i samband med de första kurerna (Johnson et al, Blood Adv, 2022). Att pausera venetoclax får anses vara det rimliga i en sådan situation och i det aktuella fallet sågs en förbättring avseende kardiomyopatin under tiden som singel-azacytidin användes som brygga till allogen stamcellstransplantation.

Invasiva svampinfektioner, vad behöver en hematolog kunna? var titeln på nästa föreläsning som hölls av **Ola Blennow** (Stockholm).

Invasiva jästsvampinfektioner, där Candida är den vanligaste arten, är i regel endogena infektioner. Slemhinneskada, antibiotikabehandling, malnutrition, lång vårdtid och neutropeni är riskfaktorer. Det finns inga tydliga data på hur stor risken för Candidemi är utan profylax

vid en viss hematologisk diagnos eller post-transplantation. Invasiva mögelsvampinfektioner, där Aspergillus är vanligaste agens, är exogena infektioner där inhalation av sporer utgör genesen i många fall, med T-cellsdefekter och långvarig neutropeni som huvudsakliga riskfaktorer. Det är framför allt patienter med AML/MDS eller GvHD som drabbas av Aspergillusinfektioner.

En invasiv svampinfektion bör misstänkas vid neutropen feber som inte svarar som förväntat på antibiotika. Blennow avrådde starkt från att förlita sig på empirisk svampbehandling hos en patient med posakonazolprofylax ("hål i huvudet"), utan budskapet var att verkligen utreda patienten noggrant. Radiologi i form av DT thorax + sinus är ofta till god hjälp vid Aspergillusinfektioner där typiska röntgenfynd som exempelvis halo sign och air trapping kan ses. Närvaro av riskfaktorer för Aspergillus stärker misstanken. Vid Candida-infektioner är radiologin mindre hjälpsam, men mikroabscesser i parenkymatösa organ kan ses vid disseminerad Candida-infektion. Mikrobiologi, biopsier med direktmikroskopi och antigenester är viktiga för utredning och diagnostik. Blennow avfärdade också tanken på Candidapneumoni, sådan sjukdom finns inte.



Sensitiviteten för blododlingar är direkt kopplad till volymen blod. Studier har visat att 40 ml blod ger en sensitivitet kring 70 %. Utifrån detta rekommenderas blododlingar med fyra flaskor, där det vid polymikrobiell växt med fördel kan användas specialflaskor för en snabbare framväxt av svamp. Att blododla var tredje dag kan vara rimligt vid oklar feber som inte svarar på behandling som förväntat, tätare vid kritisk sjukdom. Antigen-testerna betaglukan och galaktomannan kan i många fall vara användbara. Betaglukan finns i de flesta kliniskt relevanta svampars cellvägg (dock inte Mucorales) och kan påvisas vid invasiv svampinfektion. Testet har bra sensitivitet och måttlig specificitet för Candida och Pneumocystis. Falskt positiva resultat kan exempelvis ses hos dialyspatienter (pga innehåll av betaglukan i dialysmembranet) samt vid behandling med immunoglobuliner. Betaglukan är ett dynamiskt prov där det kan vara av värde med upprepade provtagningar. Värden kring 400-800 pg/ml talar starkt för svampinfektion och likaså värden >160 pg/ml om bra korrelation med klinik. Galaktomannan är en polysackarid som finns i cellväggen hos aspergillus och kan frisättas till blodbanan vid invasiv växt. Detektion av galaktomannan kompletterar radiologi och odling vid invasiv aspergillos. Analyser kan tas från BAL, serum och likvor. Sensitiviteten för analysen i serum är låg om patienten inte är neutropen medan det spelar mindre roll vid analys från BAL. Ett svarsindex över 1,5 från BAL innebär hög sannolikhet för aspergillusinfektion och ett svarsindex under 0,5 innebär låg sannolikhet. Aspergillus-PCR kan användas för att förbättra sensitiviteten.

Candida-profylax med fluconazol har egentligen ett dåligt vetenskapligt underlag. Hos patienter med

MDS/AML under induktionsbehandling samt hos patienter med GvHD efter allogen stamcellstransplantation har en mortalitetsvinst setts med mögelsvampprofylax i form av posaconazol jämfört med fluconazol (Cornell et al, N Engl J Med, 2007).

Empirisk behandling har ingen plats hos patienter som står på mögelsvampprofylax, men hos övriga är echinocandiner förstahandsval. Vid misstanke på genombrottsinfektion hos patienter med mögelsvampprofylax kan det vara en god idé att kontrollera posaconazol-koncentration parallellt med diagnostik. Vid bekräftad infektion hos patient med posakonazolprofylax är amfotericin B det enda rimliga alternativet. Det ökade användandet av posakonazolprofylax verkar ha givit utrymme åt fler Mucoralesinfektioner. Dessa är ofta lokaliserade i öron-näsa-hals-området och hanteras initialt med i första hand kirurgi och hög dos amfotericin B efterföljt av isavuconazol.

Slutligen nämndes att Pneumocystis-infektion kan behandlas med reducerad dos trimetoprim (7,5-15 mg/kg/dag) där det hos icke-svårt sjuka patienter inte har setts någon skillnad i behandlingseffekt vid denna dos jämfört med en högre dos. Ännu lägre dos är förmodligen rimlig vid försämrad njurfunktion. Inga data finns för dem med svår sjukdom men möjligen kan en dos på 15 mg trimetoprim/kg/dag vara lämplig.

Torsdagen förlöpte med mötets Meet the expert-föreläsningar. Här kunde det väljas mellan KML när det krånglar med **Stina Söderlund** (Uppsala), Antifosfolipidsyndrom med **Natali Karandyszowska** (Stockholm) och Eosinofili ur en hematologs synvinkel med **Hans Wadenvik** (Göteborg).



I KML när det krånglar presenterades två patientfall där det ena berörde biverkningar av TKI och det andra resistensproblematik vid TKI.

TKI-biverkningar kan kategoriseras i tre grupper. Dels hematotoxicitet som i synnerhet uppstår i samband med behandlingsstart, dels mildare biverkningar som inskränker på livskvalitet och kan bidra till dålig följsamhet och tolerans och slutligen sena biverkningar som beror på en "off target-effekt" där hjärta, kärl, lungor och pankreas är mest drabbade. Hematotoxicitet i början av behandlingen bör i största möjliga mån inte förändra behandlingsuppehåll. Utdragna och djupa cytopenier vara ett tecken på en mer svårbehandlad sjukdom. G-CSF och erythropoetin kan med fördel användas. Exempel på mildare biverkningar är gastrointestinala besvär, som brukar kunna avhjälpas med råd om att ta TKI i samband med huvudmåltid och förskrivning av antiemetika, och ödem där diuretika kan användas. Dosreduktion av TKI brukar kunna ha god effekt på biverkningarna men innebär förstås ett behov av god sjukdomskontroll och en tätare monitorering av sjukdomen. Vid biverkningar som inte kan hanteras med dosreduktion rekommenderas i första hand ett byte till en andra generationens TKI snarare än till en tredje generationens TKI. De svårare biverkningarna med organpåverkan är vanligare vid komorbiditet och det är viktigt att bedöma patientens kardiovaskulära riskfaktorer vid behandlingsstart och sedan monitorerna dessa.

Resistensproblematik vid TKI-behandling kan delas in i primär resistens som innebär att inte uppnå tidsbestämda hematologiska, cytogenetiska eller molekylära behandlingsmål efter insättning, och sekundär resistens som innebär en förlust av behandlingseffekt efter ett initialt svar. BCR::ABL1-beroende resistens är vanligast vid sekundär resistens och innebär att effekten av BCR::ABL1-hämningen minskar, till exempel genom mutationer i kinasdomänen som förhindrar bindning av läkemedlet. BCR::ABL1-oberoende resistens är vanligast vid primär resistens och betyder att TKI-effekten uteblir trots bibehållen BCR::ABL1-hämning, till exempel via en ökad aktivitet av alternativa signalvägar som främjar överlevnad i leukemicellen. Mutationsanalys rekommenderas enligt vårdprogrammet vid svikt, progress eller varningstecken. Vid svikt på imatininb rekommenderas byte till andra generationens TKI om ingen mutation i T315I föreligger vilket i så fall innebär indikation för ponatininb. Ibland kan dosökning av imatininb övervägas, men det har ofta

sämlre effekt. Vid svikt på andra generationens TKI rekommenderas, efter mutationsanalys, byte till annan andra generationens TKI så länge det inte påvisas T315I-mutation. Vid svikt på andra generationens TKI samt vid påvisad mutation i T315I bör allogen stamcellstransplantation övervägas.

Varningskriterierna enligt ENL är praxis och hänvisas till i vårdprogrammet. Tidigt uppfyllda varningskriterier som till exempel BCR::ABL1 >10 % vid tremånaderskontrollen innebär inte per automatik ett terapibyte men kräver tätare monitorering. Det finns data på att de med komplett cytogenetiskt svar vid 12 månader har lika god långtidsöverlevnad som de med djupare svar. Även vid definitionsmässig svikt enligt kriterierna kan det ses en relativt god långtidsöverlevnad vilket kan tas i beaktning hos exempelvis äldre patienter.

Antifosfolipidsyndrom med Natali Karandyszowska inleddes med bakgrundsinformation kring diagnosen. Det är ett tillstånd förenat med hög sjuklighet och nedsatt livskvalitet, och dödligheten är så hög som tio procent inom tio år från diagnos. Ungefär hälften av alla patienter har sekundär APS, med SLE som vanligaste grundsjukdom. Två positiva test med mer än 12 veckors mellanrum krävs för diagnos, tillsammans med trombos och/eller obstetriska komplikationer. Symtom/fynd kan vara graviditetskomplikationer, tromboemboliska händelser, transversell myelopati eller myelit, trombotisk mikroangiopati, livedo reticularis, huvudvärk och migrän. Katastrofal APS (CAPS) är en ovanlig men livshotande komplikation som drabbar ca 1 % av alla med APS, och bör misstänkas vid engagemang av flera organsystem. För CAPS-diagnos krävs samtliga fyra kriterier:

- engagemang av tre eller fler organsystem och/eller vävnader,
- utveckling av manifestationer samtidigt eller inom en veckas tid,
- histopatologisk bekräftad ocklusion av små kärl,
- förekomst av fosfolipidantikroppar. Tillståndet kräver ofta kombinationsbehandling med antikoagulantia, plasmaferes, IVIG, steroider och immundämpande läkemedel, och inte sällan finns behov av intensivvårdsbehandling och akut multiprofessionellt omhändertagande.

Analys för förekomst av fosfolipidantikroppar är inte helt enkla. Lupusantikoagulans bör testas för i lugnt skede då tillstånd som infektion, graviditet,

inflammation och nyligen genomgången kirurgi är exempel på tillstånd som kan störa testet. Falskt positivt test kan ses bl.a. vid högt CRP som interfererar med provet genom att binda fosfolipider. Falskt negativt test kan ses vid stegrat fVIII och fibrinogen. Analysen är också känslig för antikoagulantia vilket ger risk för både falskt positivt och falskt negativt resultat. Sistnämnda kan justeras för i laboratoriet med hjälp av absorbenten DOAC-stop, varför det är viktigt att eventuell pågående antikoagulantibehandling nämns i remissen. Analys av antikroppar mot kardiolin och beta2-glykoprotein har ca 30-65 % sensitivitet, och antikroppar mot beta2-glykoprotein är av störst klinisk relevans.

APS-patienter riskstratifieras utifrån klinisk och serologisk profil. Klinisk högriskprofil innefattar förekomst av SLE, tidigare arteriell trombos, recidiverande trombos, kardiovaskulära riskfaktorer och genetiska riskfaktorer för venös tromboembolism. Serologisk högriskprofil inbegriper förekomst av lupusantikoagulans, persisterande höga titrar av någon antikropp samt positivitet för två eller tre antikroppar.

Generellt vid APS rekommenderas livslång behandling med antikoagulantia, med undantag om samtidig annan känd reversibel orsak till VTE och enstaka låg antikroppstiter föreligger. DOAC ska undvikas p.g.a. risk för nya arteriella trombos. Warfarin är förstahandsval, och INR-intervall på 2,0-3,0 rekommenderas vid VTE. Vid arteriella trombos önskas ett högre intervall på 2,5-3,5, alternativt 2,0-3,0 men med tillägg av trombocythämmare. Lågmolekylärt heparin ges under graviditet, men långtidsbehandling i övrigt bör undvikas pga risk för benskörhet. Vid omfattande trombotisering kan dosen ökas med 25-50 %. Trombocythämmare kan ges som primärprofylax till patienter med hög serologisk risk för trombos.

Fem olika patientfall diskuterades under sessionen, varav ett gällde en 45-årig kvinna med trippelpositiv APS. Komlicerat sjukdomsförlopp med multipla trombotiska manifestationer, även under terapeutiskt INR. Trombotisering också under marcoumar varför man bytte till LMWH. Trots detta mikrotrombotisering och ischemi i hand och fot. Efter dosökning LMWH och tillägg med ASA fortsätter hon trombotisera, utvecklar cerebrala infarkter. Utredd på reumatologen utan misstanke om bakomliggande SLE. Fortsatt förlopp med bland annat subterapeutiska doser LMWH (pga hjärnblödning), ASA, högdos

kortison, återkommande plasmaferes, rituximab, prostacyclinbehandling, opiatkrävande smärtor och marcoumar. Bedömdes som behandlingsrefraktär APS och beslut togs att behandla med komplementhämmare (eculizumab) under en tremånadersperiod vilket gav förbättring av symtomen, minskad smärta och man kunde trappa ned kortison och opiater. Vid utsättning återkom ischemiska manifestationer och patienten fick därefter fortsätta med komplementhämmare varpå symtomen gick i regress. Fallet belyser hur svår sjukdomen kan vara, och även behovet av multidisciplinär vård.

Autoimmun hemolytisk anemi, nytt vårdprogram var titeln på torsdagens sista föreläsning som hölls av **Bertil Uggla** (Örebro) och **Dagrún Jónasdóttir** (Lund).

Ett fall från Göteborg beskrev en medelålders patient med svårbehandlad DAT-positiv hemolys med IgG- och C3d-antikroppar. Patienten hade under flera år många återfall med dåliga svar på kortison, ciklosporin, azatioprin, immunoglobuliner och splenektomi. Efter upprepade provtagningar påvisades till slut en M-komponent av IgM-typ och sedermera en monoklonal B-cellspopulation varefter bortezomib provades utan effekt och därefter R-bendamustin med viss effekt.

Ett första steg i utredning av en hemolys är att klassificera den som immunbetingad eller inte. DAT-negativ hemolys inbegriper många differentialdiagnoser där immunologisk orsak inte kan uteslutas. En immunmedierad hemolys kan också bero på allogena faktorer som till exempel i samband med blodtransfusion eller vid Rh-immunisering. Vad gäller hemolysprover kan nämnas att haptoglobin kan vara lågt också på grund av leversvikt, malnutrition eller medfödda orsaker och eftersom det är ett akutfasprotein kan värden också vara oväntat höga. Isoenzymer av LD kan ge information om vilket organ/vävnad som är drabbat och ett retikulocyt svar kan ibland saknas - antingen för att hemolyseringen sker på prekursornivå eller sekundärt till nedsatt benmärgskapacitet. Varm autoimmun hemolys beror vanligtvis på IgG-antikroppar mot erythrocyter. Ungefär 70 % av fallen bedöms utgöras av en primär form utan någon uppenbar orsak medan övriga fall är sekundära till andra tillstånd såsom en underliggande infektion, autoimmun sjukdom eller blodmalignitet. Kall autoimmun hemolys med köldagglutiner (CAD) är mer sällsynt och är vanligtvis C3d-positiv, IgG-negativ och IgM-



positiv. Kall autoimmun hemolys är ofta associerad med en monoklonal B-cellspopulation som inte uppfyller kriterierna för ett B-cellslymfom. Vidare utredning av en autoimmun hemolys bör i samtliga fall innefatta screening avseende autoimmunitet (anamnes och ANA-undersökning) och infektioner (HIV-, hepatitprover och i förekommande fall riktade undersökningar mot exempelvis malaria eller Clostridier), elfores samt CT-undersökning av thorax och buk. Benmärgsundersökning för att söka efter en monoklonal B-cellspopulation rekommenderas vid ålder >50 år och vid CAD.

För stabila patienter med varm hemolys är första linjens behandling prednisolon 1 mg/kg/dag i max tre veckor och därefter dosminskning med nedtrappning över tre-sex månader. Rituximab är andra linjens behandling och det rekommenderas 375 mg/m<sup>2</sup> i fyra doser 1 gång/vecka. Det har visats att behandling med rituximab ger större sannolikhet för komplett remission efter ett år jämfört med prednisolon-behandling. I fall med mer allvarlig hemolys som till exempel vid Hb < 80g/L, atypisk autoimmun hemolytisk anemi, Evan's syndrom eller retikulocytopeni bör en kombination av rituximab och prednisolon övervägas som första linjens behandling. Andra immunosuppressiva läkemedel som azatioprin, bortezomib, ciklosporin, cyklofosfamid, danazol, mykofenolatmotefil, eller prednisolon i

lågdos hör till tredje linjens behandling. Splenektomi bör övervägas först i senare linjers behandling och då kan daratumumab också vara ett alternativ (Jäger et al, Blood Rev., 2020). Vid en instabil hemolysituation rekommenderas kombinationen metylprednisolon, rituximab, immunoglobuliner, cyklofosfamid, plasmaferes och erytropoetin (Fattizzo, Blood, 2023). Profylaxbehandling i form av folsyra, kalk och d-vitamin, samt tromboprofylax hos ineliggande patienter och Pneumocystisprofylax vid höga doser steroider ska inte glömmas.

CAD ger vanligtvis en ganska mild hemolys som inte kräver annan behandling än råd om att undvika kyla och enstaka blodtransfusioner med blodvärmare. För moderat CAD med Hb 80-100 g/L kan rituximab alternativt rituximab-bendamustin övervägas. En långsam respons är att förvänta där rituximab-bendamustin ger en långvarig respons men mer toxicitet (Berentsen et al, Blood, 2020). Vid svårare form med Hb < 80 g/L, svåra cirkulatoriska symptom och/eller stort transfusionsbehov kan plasmaferes i 37 grader övervägas och behandling riktad mot den förmodade monoklonala B-cellsklonen bör inledas. Transfusioner ska ske med blodvärmare. Precis som vid varm autoimmun hemolys rekommenderas folsyra och vid svårare former tromboprofylax och erytropoetin. Splenektomi och steroider har ingen plats vid CAD. Fallrapporter finns publicerade angående behandling

med ibrutinib, daratumumab och bortezomib utan övertygande resultat. Komplementhämmaren sutimlimab har visat lovande resultat men kräver i nuläget NT-rådets godkännande.

**Niklas Boknäs** (Linköping) öppnade mötets sista dag med sin föreläsning Trombocyten, blodkärlens rörmokare.



Trombocyten beskrevs vara konstig, kollektivistisk, lättretlig och intelligent. Vi fick veta att däggdjurens trombocyter skiljer sig mycket från trombocyter hos t.ex. fåglar, grodor och fiskar genom att den är mycket mindre och saknar cellkärna. Detta utseende är fördelaktigt för att klara de stora tryckskillnaderna i våra kretslopp och för att kunna passera genom vårt finmaskiga kapillärnät. Det antas att förändringen skedde för 220 miljoner år sedan, då celldelningen ändrade karaktär, och via endomitos skapade dessa polyploida megakaryocyter.

Vi fick höra om trombocyten embryologi, där det bland annat uppmärksammas att en megakaryocyt ger upphov till upp mot 1000-3000 trombocyter. De små trombocyterna trycks mot kärnväggen med hjälp av

de stora erythrocyterna som flödar i mitten av kärlet. Vid endotelskada bildas därför snabbt en trombocytrik plugg, vilken i sig kan utgöra en barriär för de koagulationsfaktorer som frisätts vid skadan.

För 50 år sedan upptäcktes att trombocyter till skillnad från alla andra celler har en unik fördelning av sin cellvolym. Fenomenet kan ses i provröret hos

alla celltyper om de utsätts för höga skjuvkrafter. Men benmärgen har ju ett stillsamt klimat med låga blodflöden, inga skjuvkrafter att tala om, så hur skulle denna teori kunna stämma? Intressant nog har en forskargrupp visat att 50 % av mössens trombocyter avknoppas från megakaryocyter i lungorna, och en del i mjälten (Lefrancais, E., et al Nature. 2017). Det finns i dagsläget inget material som visar att detta skulle vara fallet även hos oss människor, men det är en intressant tanke.

Vi hälsades sedan välkomna till nästa års hematologidagar med en På spåret-inspirerad film som tog oss till slutdestinationen Örebro där mötet kommer att äga rum den 1-3 oktober 2025. **Magdalena Kättström** är ansvarig för läkarprogrammet och

**Katarina Ronquist** och **Helena Persson** är ansvariga för sjuksköterskeprogrammet.





Näst på tur var **Richard Rosenquist** Brandell (Stockholm) med Genomic Medicine Sweden, precisionsmedicin i rutinsjukvård.

Genomic Medicine Sweden (GMS) är ett nationellt samarbete som startade 2017 med representation från sjukvården, akademien, patientföreningar och näringslivet. GMS verkar för att implementera precisionsmedicin i rutinsjukvård och att främja samarbetet mellan sjukvård, forskning och industri. Förhoppningen med precisionsmedicin är att optimera diagnostik, behandling och uppföljning för varje enskild patient.

Tekniken för genetiska analyser har utvecklats ofattbart snabbt. Sedan 2007 har vi haft tillgång till Next Generation Sequencing, även kallat massiv parallell sekvensering, och nu kan hela genomet avläsas snabbare och billigare än vad som tidigare trots. Det har undersökts om helgenomsekvenseringar kan ersätta dagens diagnostiska metoder (standard of care, SoC) vid akuta leukemier. Studier har visat god överensstämmelse mellan helgenomsekvensering och SoC, men det finns en risk att helgenomsekvensering missar relevanta mutationer med låg allelfrekvens, tex FLT-ITD. Än så länge är det dyrare med helgenomsekvensering än SoC, men om undersökningen implementeras i stor mängd förväntas priset sjunka (Tahngavelu et al, J Med Econ, 2024).

Det nämndes också att det finns en lymfoid genpanel innefattande 260 gener, SNVs, CNVs och translokationer i Ig- och T-cellsreceptorgener där analyserna också kan göras på preparat i paraffin. Viktigt för framtiden är att vi kan samla och dela data inom precisionsmedicin över landet, för detta finns Nationella Genomikplattformen som en nationell resurs för sjukvård, forskning och innovation.



Sist ut bland föreläsarna var **Kristina Sonnevi** (Stockholm) som diskuterade Aggressiva B-cellslymfom och nya behandlingar.

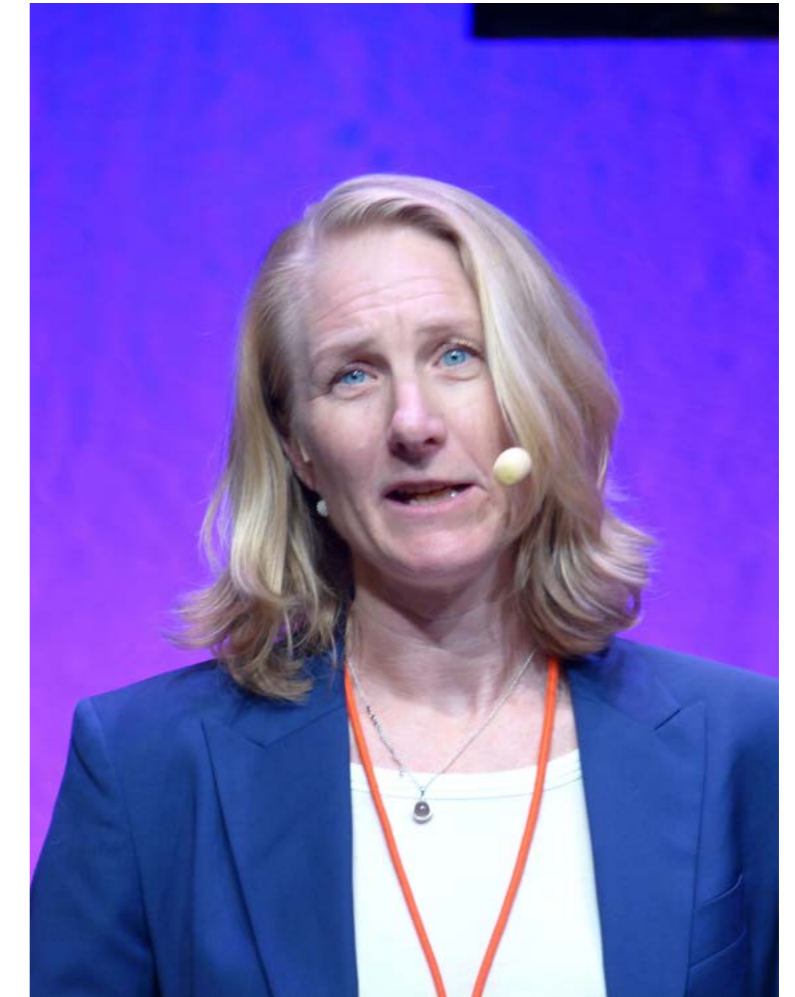
I ett fall från Östersund beskrevs en patient med DLBCL med testisengagemang, aalPI2 och CNS-IPI4 som drabbats av CNS-recidiv efter primärbehandling, och därefter fått flera linjers behandling med CAR-T som den senaste.



CNS-recidiv är sällsynta och associerade med dålig prognos. CNS-IPI är validerat för att beräkna risk för CNS-recidiv men det är motstridiga data. Till exempel har CNS-IPI 4-6 visat en beräknad risk för CNS-recidiv på 8 % och en stor del av CNS-recidiven finns hos patienter som inte har hög CNS-IPI. Kanske är det mer brukbart att betrakta förekomst av riskfaktorer, där extranodal utbredd sjukdom väger tungt, som indikatorer för hög recidivrisk generellt vilket idag innebär en primärbehandling med intensiv cytostatika i kombination med metotrexat. I framtiden kan nog molekyllär subklassificering vara vägledande i behandlingsval, då DLBCL idag kan inndelas i 8 definierade molekyllära subgrupper. I PHOENIX-studien har det setts förbättring i event-free survival med tillägg av ibrutinib till R-CHOP hos patienter med DLBCL och MYC/BCL2-rearrangemang.

Om CNS är engagerat vid diagnos rekommenderas enligt vårdprogrammet MATRix x4 efterföljt av högdosbehandling med autologt stamcellsstöd. I MARIETTA-studien har man som första linjers behandling till patienter med CNS-engagemang lagt till R-IKE i induktionsbehandlingen, dvs MATRix x3 följt av R-IKE x3 innan konsolidering med högdosbehandling, och lovande resultat har setts. Med tanke på att CNS-engagemang innebär dålig prognos är det viktigt att aktivt leta efter det vid minsta kliniska misstanke. CAR-T behandling vid CNS recidiv har i mindre studier givit 60 % CR men mycket kort PFS där så gott som samtliga patienter får recidiv.

CAR-T-behandling är idag godkänt som alternativ vid relapserande/refraktär sjukdom efter två eller flera linjers behandling. I Sverige har cirka 250 patienter behandlats med CAR-T, majoriteten med primärt refraktär sjukdom eller med tidiga recidiv, och det har setts en progressionsfri överlevnad (PFS) på 53 % vid 15 månaders medianuppföljning. I ZUMA-7-studien har det visats en signifikant längre PFS hos patienter som behandlas med CAR-T i andra linjers behandling jämfört



med dem som får standardbehandling. Vid recidiv efter CAR-T-behandling kan lenalidomide möjligen vara ett alternativ eftersom det teoretiskt kan stärka en kvarvarande CAR-T-effekt.

Bland andra senare linjers behandlingar vid refraktärt/relapserat aggressivt B-cellslymfom kan nämnas bispecifika antikroppar där 12 kurer glofitamab som tredje linjens behandling har visat komplett remission hos 39 % (Dickinson et al, N Engl J Med, 2022), och antikroppskonjugat där loncastuximab har resulterat i 24 % komplett remission med en medianduration av respons på 10 månader.

Efter dessa dagar gick vi hem fyllda med inspiration och ny kunskap att använda i den hematologiska vardagen. Hoppas att vi ses i Örebro nästa år.

Tack och bock från oss i Gävle

Emma Smitt och Lina Bergman,  
ST-läkare Gävle sjukhus

# Postersessionen i Gävle

Då många av de data som presenterades inte är publicerade får vi nöja oss med en mycket kort sammanfattning av den fina forskning som presenterades.

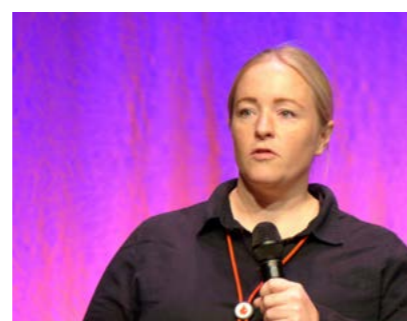
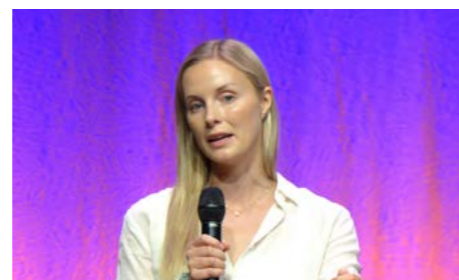
**Kristina Noring** (Stockholm) har i en retrospektiv jämförelse mellan Karolinska och Sahlgrenska funnit att behandling av febril neutropeni hos AML-patienter i öppenvård med hjälp av avancerad hemvård inte var förenat med ökad dödlighet eller högre behov av intermediär/intensivvård jämfört med slutenvård.

**Linnea Abrahamsson** (Stockholm) beskrev intensivvårdssjuksköterskors erfarenheter av att vårda vuxna patienter i behov av intensivvård som nyligen genomgått en allogen SCT. Patientgruppen upplevs utmanande att vårda inom intensivvården vilket kan leda till en känsla av otillräcklighet och moralisk stress hos intensivvårdssjuksköterskan. Undersökningen har lett till ett närmre samarbete mellan stamcellsavdelning och intensivvård, där SCT ssk är med och rondar på IVA.

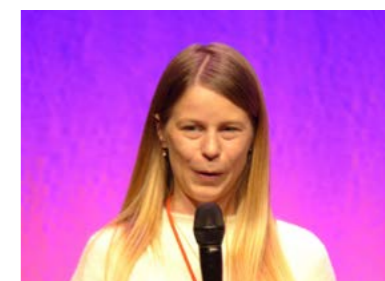
**Mariana Villegas-Scivetti** (Göteborg) rapporterade den hittills största befolkningsbaserade studien om venös tromboembolism (VTE) hos symptomatiska myelompatienter som behandlas med moderna terapier. Myelompatienter har en fyrfaldig risk för en första VTE jämfört med normalpopulationen. VTE-risken har minskat mellan 2018-2021. Myelompatienter som drabbas av VTE löper fyra gånger högre risk att dö än de som ej haft VTE.

**Elin Forsgren** (Uppsala) har undersökt långtidsöverlevnaden och seneffekter av behandling med ibrutinib, lenalidomid och rituximab hos patienter med R/R MCL. Median PFS var 17 månader, lägre vid TP53-mutation. MCL var den vanligaste dödorsaken (73 %), och sämre livskvalitet enligt EORTC vid studieinklusion gav sämre total överlevnad.

**Lena von Bahr** (Göteborg) kunde konstatera att patienter i Stockholm har betydligt bättre tillgång till specialiserad palliativ vård, både i hemmet (ASIH) och islutenvård (SPSV) än i övriga landet. Anslutning till specialiserad palliativ vård påverkar signifikant risken för att behöva uppsöka en akutmottagning under sista månaden i livet och risken för att dö på ett akutsjukhus.



**Carolín Lindholm** (Stockholm) visade att VAF av MDS-prover efter HSCT visat sig vara signifikant högre i de CD34+-anrikade proverna. Metoden är genomförbar i en klinisk miljö, med en högre klonal inblandning i CD34+ celler och har därmed högre potential att upptäcka molekyllärt återfall tidigare än analyser av MRD på BM.



**Ingigerdur Sverrisdóttir** (Göteborg) visade övertygande, baserat på en stor populationsbaserad screeningstudie från Island med över 75,000 personer, att det inte finns en association mellan autoimmuna sjukdomar och MGUS. Däremot finns en relation mellan personer som har diagnostiserats med MGUS innan screening och autoimmuna sjukdomar. Denna associationen är sannolikt en följd av bias i tidigare studier.



Red.



## Frivilliga specialistexaminationen

I Gävle examinerades som vanligt ett antal unga blivande hematologer av rutinerade kollegor. De som detta år tog examen var; Erik Boberg, Stockholm, Deborah Boström, Sundsvall, Johannes Bålfors, Umeå, Marcus Fager Ferrari, Lund, Anna Hallén-Heidenberg, Halmstad, Dagrún Jónasdóttir, Lund, Markus Liew-Littorin, Örebro,

Åsa Lindberg, Halmstad, Sandra Lockmer, Stockholm, Albert Sigurdsson, Lund, Joanne Silan, Lund och Lena von Bahr, Göteborg. Som bevis på SFH:s uppskattning fick dessa kollegor ett resestipendium på 10.000 kr för deltagande i kurs, kongress eller studiebesök, samt en glasdroppe.

# Årets avhandling 2024

I samband med hematologidagarna utdelades priset årets avhandling för 23:e gången. En lista över tidigare pristagare finns på <https://www.sfhem.se/arets-avhandling>.

Nio avhandlingar var nominerade detta år; Abdul Ghani Alattar (Lund), Maike Bensberg (Linköping), Sandro Bräunig (Lund), Jennifer Ricci Hagman (Lund), Madeleine Lehander (Stockholm), Larissa Moura-Castro (Lund), Sara Rosengren (Uppsala), Ping Chun (Gloria) Wu (Lund) och Albin Österroos (Uppsala).

Den nordiska bedömningskommittén motiverar sitt val så här; The undersigned committee has carefully evaluated the nine theses submitted for evaluation. It has been a pleasure to experience the high quality and breadth of Swedish hematology, as evidenced by these theses, all of which reveal science with a clear international scope. Among the submitted theses, we nominate that of Albin Österroos from Uppsala University for the following reasons:

Österroos' thesis "Improving prognostication and treatment choices for patients with AML" is well

structured with helpful illustrations and tables. The aims of the work are clearly defined and address clinical needs. The thesis is based on three publications in well renowned peer-reviewed hematology journals, and one manuscript. Österroos is the first author on all four papers. In addition, Österroos has co-authored five additional publications not included in the thesis (2015-2023), also in journals of high international standing.

We congratulate the candidate and the supervisors with the excellent PhD thesis, and the Society can be proud to have among its members a talented student like Albin Österroos.

The evaluation committee,  
Caroline Heckman, University of Helsinki, Finland  
Carsten U. Niemann, Rigshospitalet, Denmark  
Sigrid S. Skånland, Oslo University Hospital, Norway



**Nplate®**  
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® (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)

# För bättre prognostik och behandling av AML

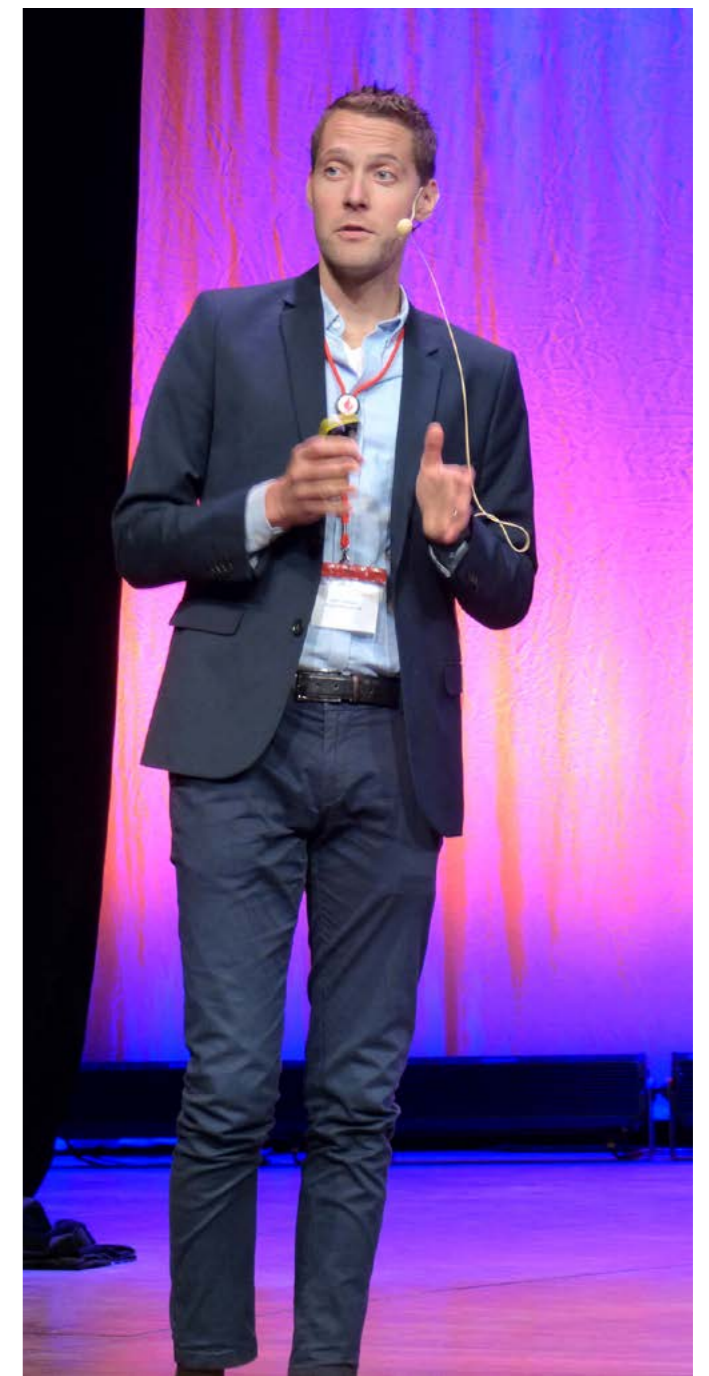
Behandlingsarsenalen vid akut myeloisk leukemi (AML) har utökats de senaste åren, men stora utmaningar kvarstår. Denna avhandling syftade till att adressera flera kliniska hinder för effektiv behandling och prognostisering vid AML. Nedan följer en kortfattad sammanfattning av avhandlingens fyra studier.

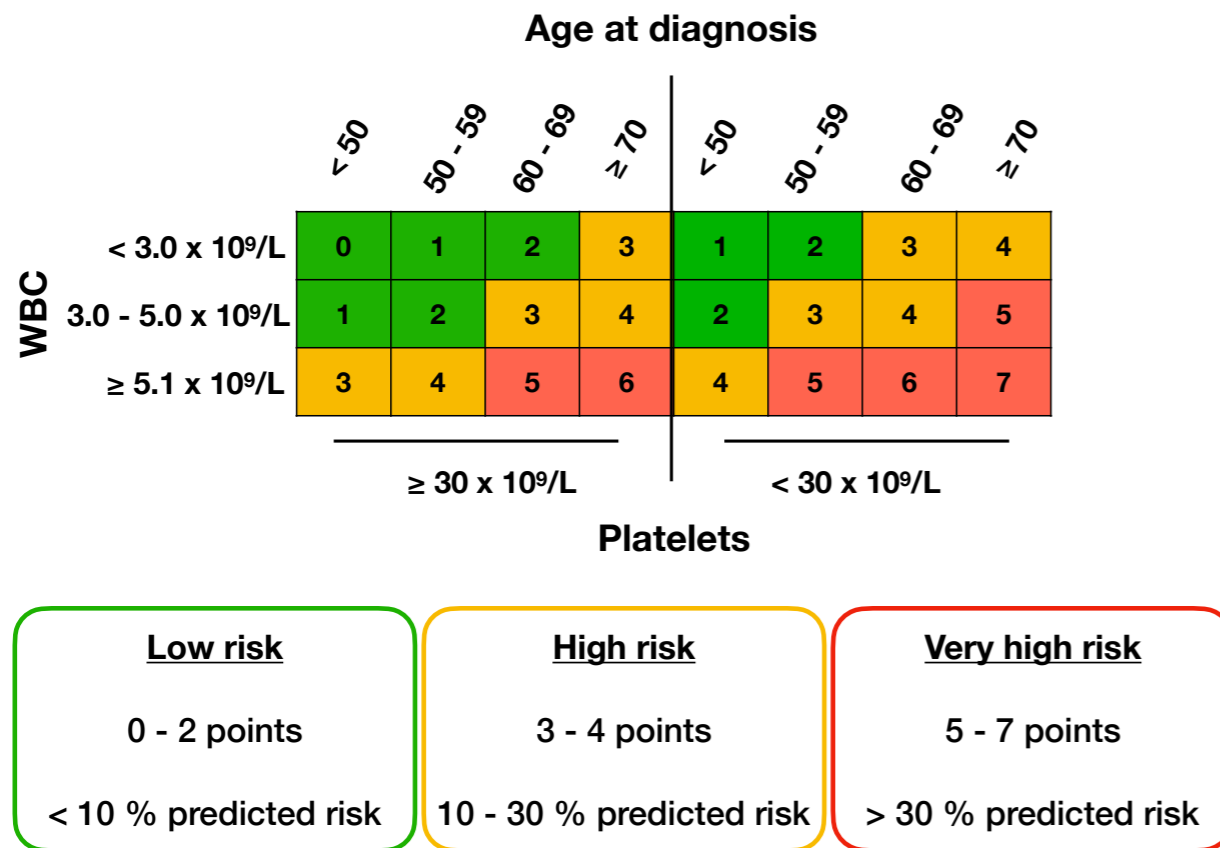
I delarbete I utvecklade vi en riskbedömningsmodell för tidig död (TD) hos patienter med akut promyelocyt leukemi (APL). TD definierades här som död inom 30 dagar från diagnosdatum. Den utvecklade riskmodellen kan användas för att identifiera APL-patienter med hög risk för TD, som därmed kan dra nytta av tätare övervakning och intensivvårdsinsatser, såsom aggressiv hantering av koagulopati och lägre tröskel för trombocyttransfusioner. Modellen finns lätt tillgänglig online: <https://apl-early-death.shinyapps.io/risk-score/>.

Studien inkluderade kliniska data från två kohorter: en träningskohort från det populationsbaserade svenska AML-registret (n=301) och en extern valideringskohort från ett portugisiskt universitetssjukhusbaserat register (n=129).

Genom multivariata regressionsanalyser identifierades tre viktiga riskfaktorer för TD vid diagnos: ålder, trombocyt nivåer (TPK) och leukocyt nivåer (LPK). LPK-nivåerna visade sig vara en avgörande faktor där redan subnormala och normala nivåer var associerade med ökad risk för TD. Det faktum att TD-risken ökade redan vid låga till normala LPK-nivåer betonar vikten av tidiga APL-riktade åtgärder.

Den slutliga riskmodellen baserades därför på ålder, TPK och LPK varpå vi kunde dela in patienter i tre riskgrupper: "låg" (0-2 poäng) med <10 % risk för TD, "hög" (3-4 poäng) med 10-30 % beräknad TD-risk och "mycket hög" (5-7 poäng) med >30 % TD-risk [Figur 1].





I den "låga" riskgruppen var andelen TD 4.8 % i träningskohorten och 6.7 % i valideringskohorten. I den "mycket höga" riskgruppen var siffrorna däremot 50.9 % respektive 36 %, vilket tydligt visade modellens användbarhet. Vi kunde också visa bättre precision avseende TD än tidigare publicerade riskbedömningsverktyg, inklusive den oftast använda Sanz-modellen.

Den publicerade riskalgoritmen har också validerats i en nylig publicerad studie som inkluderade 220 APL-patienter [A. Costa et al., Eur J Haem, 2024]. Liknande studier framgent får visa huruvida riskalgoritmen fungerar lika väl i det nuvarande rådande terapilandskapet med ATO-ATRA.

Syftet med delarbete II var att undersöka det molekylära landskapet hos AML-patienter ≥65 år och om möjligt identifiera äldre AML-patienter med goda behandlingssvar på intensiv kemoterapi. Studien visar att man genom att använda specifika molekylära markörer bättre kan avgöra vilka patienter som har störst nytta av intensiv kemoterapi och vilka som kan behöva alternativa behandlingsstrategier.

Studien kombinerade kliniska data med DNA- och RNA-sekvensering från 182 svenska AML-patienter ≥65 år. I multivariata analyser av intensivt behandlade patienter (n=130) fann vi att mutationer i *NPM1*

och *IDH2* hade en positiv inverkan på både komplett remission (CR) och överlevnad efter intensiv behandling i första linjen medan, som väntat, mutationer i *TP53* var starkt kopplade till sämre överlevnad och lägre chans att uppnå CR. Hos palliativt behandlade patienter (n=45) var det mutationer i *TP53* och *FLT3-ITD* som medförde sämre överlevnad.

Vi använde därefter RNA-sekvenseringsdata för att jämföra genexpressionsprofilerna mellan de patienter som nått CR på intensiv behandling och de som inte nått CR. Vi fann här knappt 100 gener som var differentiellt uttryckta mellan dessa två grupper. Flertalet av dessa gener har tidigare visats ha prognostisk valör vid andra maligniteter, exempelvis *BCL2L10*, *ZBTB7A* och *BAG3*.

Nästa steg var att integrera mutationsanalyserna med RNA-sekvenseringsdata med hjälp av villkorsbunden inferensträdanalys för att skapa en riskgrupperingsalgoritm med hänseende på CR. Tre geners status vid diagnos visade sig signifikant påverka utfallet efter given intensiv behandling: mutationsstatus av *TP53* samt genexpressionsnivåerna av *ZBTB7A* och *EEPD1*.

En ny algoritm utvecklades baserat på dessa gener varpå vi delade in patienterna i tre riskgrupper för CR. De med "god" risk hade höga nivåer av både *EEPD1*

och *ZBTB7A*. Här var CR-frekvensen 97 %. Detta kan jämföras med de med "dålig" risk med muterad *TP53* och en CR-frekvens på 20 %. Vi kunde externt validera denna riskalgoritm i den publikt tillgängliga beatAML-kohorten. Vi kunde också visa att vår algoritm bättre förutsade total överlevnad än den existerande ELN-stratifieringen.

Delarbete III fokuserade på hypometylerande läkemedel (HMA) som har blivit en hörnsten i behandlingen av AML-patienter som inte är lämpliga för intensiv kemoterapi. Vid studiens tidpunkt hade få studier undersökt effektiviteten av HMA i klinisk praxis och venetoklax var ännu inte i klinisk användning. Syftet med denna studie var att jämföra HMA med intensiv kemoterapi och rent palliativ behandling hos alla AML-patienter ≥60 år i Sverige under perioden 2008-2018. Huvudresultaten från denna studie visade att HMA kan vara ett lika effektivt behandlingsalternativ som intensiv kemoterapi för äldre patienter med AML.

Studien baserades på data från 3 135 patienter från det svenska AML-registret. Under den tioåriga studieperioden ökade användningen av HMA, särskilt bland patienter i åldersgruppen 75-84 år, medan andelen patienter som fick palliativ vård minskade.

Genom propensitetsmatchning kunde vi visa att det inte fanns några signifikanta skillnader i total överlevnad mellan patienter som behandlades med HMA och de som behandlades med intensiv cytostatika när vi balanserade grupperna med hänseende på ålder, kön, WHO status, cytogenetisk risk och AML-etologi. Efter matchningen var medianöverlevnaden 8.3 månader för HMA-behandlade patienter och 9.3 månader för intensivt behandlade patienter (P=0.08).

Studien identifierade även att prediktiva faktorer för överlevnad varierade beroende på behandlingstyp. Klassiska markörer, som cytogenetik och sekundär AML, var mindre relevanta för HMA-behandlade patienter. Å andra sidan var högre hemoglobinnivåer och låga LD-nivåer vid diagnos förknippade med längre överlevnad hos HMA-behandlade patienter.

Kombinationen av azacitidin och venetoklax är nu standardbehandling för AML-patienter som inte är lämpliga för intensiv kemoterapi. Framtida studier kommer ha möjligheten att på liknande vis fokusera på azacitidin-venetoklax och då även integrera panelsekvenseringsdata.

I delarbete IV fokuserade vi på de molekylära mekanismerna bakom azacitidin-venetoklax för att bättre

förstå synergien. Syftet med denna studie var att karaktärisera de epigenetiska och transkriptomiska effekterna av denna kombination och identifiera potentiella mekanismer för resistens och överlevnad i AML-celler. Vi hade också som mål att identifiera substanser som ytterligare kunde potentiella effekten av azacitidin-venetoklax.

Genom att applicera ATAC-seq, RNA-seq och en DNA-metyleringsarray på AML-celler behandlade med azacitidin och/eller venetoklax identifierade vi specifika förändringar i kromatinets tillgänglighet och genuttrycket. Venetoklax påverkade primärt kromatinets struktur medan azacitidin ledde till globala förändringar i genuttryck och DNA-metylering. Det unika för azacitidin-venetoklax jämfört med varje substans för sig var bland annat en uppreglering av serinsyntes och NTRK-signalering i AML-cellerna.

Vi identifierade även en ökad metylering av gener inblandade i cellcykelreglering och apoptotiska signalvägar. Dessa fynd föreslår att de två läkemedlen, genom att epigenetiskt rikta in sig på olika biologiska processer, tillsammans kan övervinna överlevnadsmechanismer som AML-celler utvecklat.

Vi utvecklade också en prediktionsmodell *in silico* för att identifiera potentiella läkemedel som ytterligare skulle kunna förstärka effekten av azacitidin och venetoklax. Detta gjordes med hjälp av våra transkriptomdata och >150 000 publikt tillgängliga läkemedelssignaturer. Resultaten pekade på flertalet substanser som potentiella tillägg till azacitidin-venetoklax varav en del är i kliniskt bruk (exempelvis bortezomib) och en del är experimentella (exempelvis KW-2449 och indisulam).

Vi har nu pågående validerande försök *in vitro* på utvalda tripletter, både på AML-celler och patientceller. Vi har också gått vidare med metabolomik- och proteomikundersökningar på azacitidin-venetoklax. I korthet kan sägas att varje molekylärt lager ger intressanta insikter i hur synergien uppstår. Vi har också pågående sekvensering av enskilda celler vilket ytterligare kommer visa potentiella orsaker till heterogeniteten avseende respons.

Sammanfattningsvis kan sägas att avhandlingen har visat på mera individanpassade tillvägagångssätt vid behandlingen av AML genom att utveckla specifika riskmodeller och identifiera molekylära markörer och nya behandlingsstrategier, särskilt för äldre patienter och de med begränsade behandlingsalternativ.

# Årets utbildare

Sedan 2021 delar SFH ut priset Årets utbildare. Utbildning kräver goda utbildare! Som ett led i att främja god utbildning vill SFH lyfta goda förebilder inom detta område. Årets utbildare delas ut till en person som under föregående år gjort en fin insats för utbildning av blivande hematologer eller fortbildning av specialistkollegor. Exempelvis kan det handla om utformningen av ST-program, anordnande av lokala eller nationella kurser, goda handledarinsatser eller andra initiativ inom utbildning. Prissumman är 20 000 SEK att användas för egen fortbildning. Ansökan görs på en A4-sida. En nominerad person måste vara informerad. Priset delas ut under hematologidagarna. ST-utskottet och styrelsen kommer tillsammans att utse vinnaren.

Priset tilldelades 2024 **Martin Jädersten** (Stockholm) med motiveringen;

Martin är en otrolig kunnig hematolog som alltid ser till att dela med sig av sina kunskaper. Så fort han får en lucka att lära oss ST läkare något nytt så tar han den, det kan vara allt från en kvarts genomgång av tumörläsa innan lunch eller att han delar med sig av det senaste från en konferens. Han tar sig alltid tid att se till att man förstår grunden bakom ens beslut och ställer frågor som får en att tänka både bredare och djupare. Men det är inte bara oss ST läkare som han lägger energi på att vidareutbilda. Han har genomgått med sjuksköterskorna på avdelningen kring olika ämnen och tar sig tid för läkarstudenterna som kommer för sina korta planeringar. Alla på kliniken vänder sig till Martin när det kommer till svåra fall, men även specialister från andra sjukhus ringer honom för att diskutera. Vi är otroligt tacksam att han orkar svara på våra alla frågor och vara så engagerad som han är. Tack för alla dina insatser Martin! Du gör oss alla till bättre läkare och kollegor!



## 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 89,3 månader 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 DRd-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>3</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 10/2024, 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 (IV) samt injektionsflaska innehållande 15 ml motsvarande 1800 mg daratumumab för subkutan administrering (SC). **Indikationer:** DARZALEX är indicerat i kombination med lenalidomid och dexametason (DRd) eller med bortezomib, melfalan och prednison (DVMP) för behandling av vuxna patienter med nyligen diagnostiserat multipelt myelom och som inte är lämpliga för autolog stamcellstransplantation. DARZALEX är indicerat i kombination med bortezomib, talidomid och dexametason (DVTd) samt bortezomib, lenalidomid och dexametason (DVRd, enbart subkutan administrering) för behandling av vuxna patienter med nyligen diagnostiserat multipelt myelom och som är lämpliga för autolog stamcellstransplantation. DARZALEX är också indicerat i kombination med lenalidomid och dexametason (DRd), eller bortezomib och dexametason (DVRd), för behandling av vuxna patienter med multipelt myelom som har genomgått minst en tidigare behandling, samt i kombination med pomalidomid och dexametason (DPd) för vuxna patienter med multipelt myelom som har genomgått en tidigare behandling innehållande en proteasomhämmare och lenalidomid samt 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 även indicerat som monoterapi för behandling av vuxna patienter med recidiverande 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 (DCVd) för behandling av vuxna patienter med nydiagnostiserat systemisk lätt immunoglobulin kedja AL-amyloidos. **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 kan öka neutropeni och trombocytopeni som inducerats av bakgrundsbehandlingen. Det totala antalet blodkroppar ska regelbundet övervakas under behandlingen i enlighet med produktresumé. DARZALEX rekommenderas inte under graviditet och till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel, liksom vid amning. Män som behandlas med DARZALEX och som har fertilt 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:** 10/2024.



# Postdocberättelse

## – Biomarkörer för monoklonal gammopati av oklar signifikans (MGUS) och multipelt myelom (MM)



### Bakgrund och projektets inledning:

Under 2023 gjorde jag postdoc vid Myeloma Research Laboratory (MRL) som är en del av Precision Cancer Medicine Theme vid South Australian Health and Medical Research Institute (SAHMRI) och University of Adelaide. MRL leds av Kate Vandyke och är ett forskningslabb med cirka 20 medarbetare. Fokus i gruppen ligger bland annat på att studera hur benmärgens mikromiljö och genetiska faktorer påverkar sjukdomsprogression vid myelom, samt på utvecklingen av målinriktade behandlingar för att förbättra prognos och minska biverkningar.

Mitt postdocprojekt, ett samarbete mellan Umeå universitet och MRL, syftar till att identifiera nya biomarkörer för MGUS och progression till MM. Kontakten med MRL etablerades hösten 2021, men juridiska utmaningar kring provöverföring från EU till Australien fördröjde projektstarten med cirka ett år innan alla avtal var på plats.

### Projektets finansiering:

Projektet har möjliggjorts tack vare stöd från flera finansörer, inklusive International Myeloma Society, Cancerforskningsfonden i Norrland, Cancerfonden,

Blodcancerförbundet, Svenska Läkaresällskapet, Kempestiftelserna, Umeå universitet och Region Västerbotten (ALF). Totalt erhöj jag över fyra miljoner kronor. Medlen täckte min lön samt delar av forskningsrelaterade kostnader (rutinmarköranalyser i samarbete med klinisk kemi vid Norrlands universitetssjukhus). Finansieringen bidrog även till att täcka ökade levnadskostnader (exempelvis högre boendekostnader, förskoleavgifter, resan till Australien).

### Studiepopulation och metoder:

Studien använder blodprover från Northern Sweden Health and Disease Study (NSHDS), en prospektiv kohort och biobank med över 150 000 deltagare, mer än 250 000 blodprover och 1,5 miljoner personår av uppföljning. Vi identifierade 136 individer med två blodprover i NSHDS som senare utvecklade myelom (progressorer), 136 matchade MGUS patienter som, med en median progressionsfri uppföljning på 25 år, inte utvecklade blodcancer (icke-progressorer) samt 136 matchade kontroller utan cancer. Totalt analyseras således 816 blodprover från två tidpunkter för samtliga deltagare.

För att identifiera nya biomarkörer analyserar vi proteinprofiler i dessa prover med hjälp av LC-MS-teknik. Preliminära analyser har visat på 18 uppreglerade och 34 nedreglerade proteiner i proverna närmare myelomdiagnos. Flera av de uppreglerade proteinerna visar en omvänd korrelation med tid till diagnos, vilket tyder på snabbare progression och potential som biomarkörer. Parallellt har vi undersökt etablerade biomarkörer, som fria lätta kedjor, M-komponent- och immunglobulin-nivåer, i samarbete med klinisk kemi vid Norrlands universitetssjukhus. Projektet är troligen ett av de största hittills när det gäller uppföljningstid, antal longitudinella prover och analyserade markörer. Samtidigt bör man ha i åtanke att täckningen av plasmaproteomet med LC-MS-teknik är begränsad, särskilt för proteiner med låg förekomst, och att studien saknar en oberoende valideringskohort. De slutliga resultaten förväntas bli tillgängliga för statistisk analys inom kort.

Nuvarande situation och framtida forskning: Efter min återkomst till Umeå arbetar jag som hematolog vid Cancercentrum, Norrlands universitetssjukhus, och ägnar 50 % av min arbetstid åt forskning. De anslag jag erhållit efter min postdoc – från bland annat Svenska Sällskapet för Medicinsk Forskning (SSMF), Cancerforskningsfonden i Norrland, Umeå universitet och Region Västerbotten (ALF) – har varit avgörande för att jag kunnat påbörja och vidareutveckla mitt forskningsprogram. Programmet syftar till att bättre

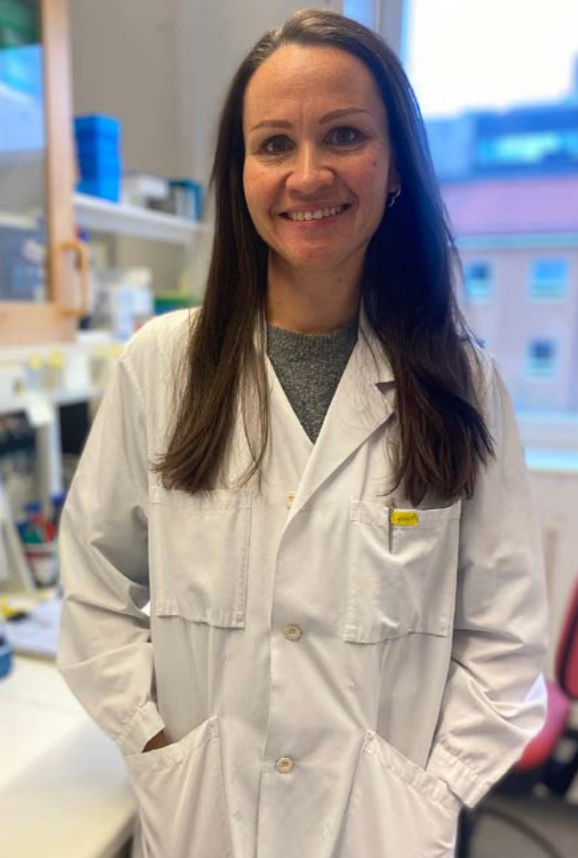
förstå och förutsäga övergången från prekursorstillstånd till fullt utvecklad blodcancer. Inom projektet kommer vi att utnyttja styrkorna i NSHDS genom att kombinera longitudinella prediagnostiska och diagnostiska prover med klinisk långtidsuppföljning. Vi kommer att använda omics-teknologier för att analysera biologiska processer på olika molekylära nivåer, i relation till sjukdomsprogression. Finansieringen har även varit avgörande för att kunna anställa fler doktorander; idag är jag huvudhandledare för tre doktorander och handleder regelbundet T10-studenter.

Reflektioner: För andra som överväger att göra en postdoc tror jag att det kan vara värdefullt att undersöka både den vetenskapliga kvalitén och arbetsmiljön på den potentiella arbetsplatsen. Även om jag själv bara har haft två postdoc-intervjuer, tror jag att frågor om arbetsklimat och trivsel kan ge viktig insikt, eftersom dessa faktorer påverkar hur givande vistelsen blir. Generell finns det ett starkt stöd för postdoktoral forskning och internationella utbyten, vilket möjliggör att söka finansiering från flera olika källor. Samtidigt tror jag att blivande postdocs skulle ha nytta av mer stöd från sina hemuniversitet under denna viktiga karriärfas, såsom högre och mer flexibla internationaliseringspremier, samt vägledning och träning inför postdoc-intervjuer.

För familjen var vistelsen i Australien en utmanande men fantastisk upplevelse, och vi prioriterade verkligen att göra det bästa av vår gemensamma fritid. Trots alla utmaningar och den osäkerhet som finns i början skulle hela familjen väljer att göra om det. I efterhand tycker vi att det hade varit önskvärt att stanna längre än ett år för att få mer tid att anpassa oss till den nya miljön. En förlängning av vistelsen var dock inte möjlig på grund av de höga kostnaderna, t.ex. förskoleavgifter på cirka 1000 kr per dag, trots våra goda förutsättningar med generös finansiering och min frus postdoc-anställning vid SAHMRI (Women and Kids Theme).

Sammanfattning: Min tid vid MRL och SAHMRI har varit ovärderlig för min utveckling som forskare. Jag har fördjupat mina kunskaper inom myelom, proteomik och avancerade analystekniker, samtidigt som jag etablerat nya samarbeten, inklusive ett lovande industrisamarbete. Postdocen har också gett mig chansen att jag kunde söka SSMF:s Starting Grant. Med tanke på att bara 8 av 175 ansökningar blev beviljade under 2023, inser jag att jag haft lite extra tur som "kvot-norrlänning" 😊.

Florentin Spåth



# Virus-baserad *in situ*-vaccination för behandling av lymfom

## Introduktion -Immunterapi

Forskning som syftar till att använda patientens eget immunsystem för att bekämpa cancer har pågått i flera decennier, men det är först under de senaste åren som immunterapi fått stort genomslag inom cancerbehandlingen. En av de immunterapierna som varit mest framstående är immuncheckpoint-hämmare, som blockerar de hämmande signaler som tumörceller använder för att undvika angrepp från immunsystemets T-celler. Genom att hämma dessa checkpoints, såsom PD-1 och CTLA-4 på T-cellens yta, kan T-celler aktiveras och effektivt angripa cancerceller. Man kan säga att de tar bort T-cellernas broms så att de återaktiveras. Kliniska studier har visat att checkpoint-hämmare (till exempel anti-PD1- och anti-CTLA-4-antikroppar) kan leda till långvariga remissioner hos patienter med olika typer av cancer, inklusive melanom och lungcancer, men majoriteten av patienter, inklusive patienter med non-Hodgkin lymfom, svarar tyvärr inte på denna typ av behandling.

Man vet idag att det är främst patienter med T-cells-infiltrerade tumörer som svarar på behandling med checkpoint-hämmare. Eftersom behandlingen fungerar genom att ta bort den immunvägblockerande signalen hos T-celler, så krävs det alltså att tumör-specifika T-celler redan finns i tumören och kan re-aktiveras.

En annan framgångsrik immunbaserad behandling är CAR T-cellsterapi, som innebär att T-celler från patientens blod genetiskt modifieras för att uttrycka

en chimär antigenreceptor (CAR) som kan binda till ett specifikt tumörantigen. Detta ger T-cellerna förmågan att specifikt döda tumörceller som uttrycker antigenet. CAR T-celler riktade mot CD19 har visat sig vara effektiva vid behandling av B-cellsleukemi och vissa B-cellslymfom, men denna behandling har ännu inte varit framgångsrik vid solida tumörer.

Ett gemensamt drag i forskningen kring immunterapi har varit just att förstärka T-cellssvar under effektorfasen, vilket kan exemplifieras med både checkpoint-hämmare och CAR T-celler. Detta är logiskt eftersom vi numera vet att cytotoxiska T-celler har en avgörande roll för ett anti-tumoralt immunsvaret. Trots att dessa strategier har varit framgångsrika för vissa patienter, begränsas de av behovet av pre-existerande tumörreaktiva T-celler eller av enhetligt uttryckta ytantigen på tumörceller. Dessutom innebär terapier som riktar sig mot ett enda dominerande antigen, såsom CD19-riktade CAR T-celler, en risk för att antigen-negativa kloner tar över eller att antigenet nedregleras, vilket medför terapiresistens.

## Dendritiska celler och *in situ*-vaccination

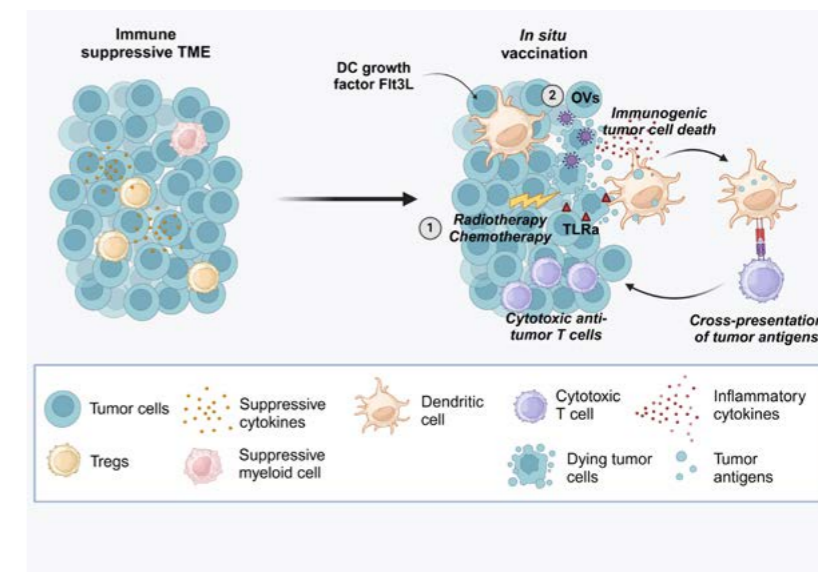
Ett alternativ till att förstärka T-celler i effektorfasen, och som är fokus för vår forskning, är att ta vara på potentialen hos dendritiska celler (DCs) att presentera tumör-specifika antigen och inducera anti-tumör T-celler ånyo. DCs spelar en central roll i både initieringen och regleringen av ett immunsvaret men också för utvecklingen av ett långvarigt T-cellsminne. Särskilt viktiga är de korspresenterande dendritiska

cellerna (DC1), som kan presentera exogena antigen på MHC klass I-molekyler och därmed aktivera cytotoxiska T-celler, vilka är nödvändiga för att döda tumörceller. Konceptet att använda DCs i form av DC-vacciner, med syfte att trigga ett endogent anti-tumoralt immunsvaret, har testats både prekliniskt och i kliniska studier men med begränsad framgång (Saxena et al, Trends Cancer, 2018).

En förklaring till detta är att man främst har använt monocyter från patientens blod för att generera DCs (så kallade monocyte-derived DCs eller Mo-DCs). Dessa Mo-DCs har laddats med tumör-specifika antigen (till exempel tumörlysats) *ex vivo* och sedan har de återinförts i patienten. Mo-DCs saknar de egenskaper som korspresenterande DCs besitter, dvs att fånga upp antigen, migrera till dränerande lymfkörtlar och presentera antigen för cytotoxiska T-celler för att effektivt initiera och upprätthålla ett immunsvaret. Korspresenterande DCs kan inte genereras från blod, utan kräver isolering av DC-progenitorer från benmärgen, vilket utgör en betydande utmaning. Ett flertal forskargrupper, men även industrin, jobbar intensivt med att utveckla protokoll för expansion av DC1 från DC-progenitorer i benmärg eller navelsträngsblod. I vår forskning använder vi FLT3-ligand (FLT3L) för att expandera DCs *in vivo*, istället för att generera DCs *ex vivo*. FLT3L är en tillväxtfaktor som stimulerar produktionen och mognaden av DC-progenitorer i benmärgen, vilket leder till en ökad mängd funktionella DCs systemiskt, inklusive i tumören, och möjliggör en mer effektiv och naturlig expansion av korspresenterande DCs (som inte expanderar med den mer traditionella tillväxtfaktorn GM-CSF) både i musmodeller och hos patienter.

En annan utmaning är den immunvägblockerande tumörmikromiljön, där till exempel TGF- $\beta$  och IL-10, regulatoriska T-celler eller PDL1 på tumörcellens yta både kan hämma funktionen hos DCs så att T-cellsaktivering uteblir, och hämma aktiviteten hos de T-celler som lyckats migrera till tumören (exempelvis via PDL1-PD1 interaktion). För att DCs ska kunna aktivera tumör-specifika T-celler på ett effektivt sätt behöver den hämmande tumörmikromiljön vändas

till en pro-inflammatorisk miljö där DCs kan aktiveras och stimuleras att ta upp tumörantigen från döende tumörceller (Figur 1).



Figur 1. *In situ*-vaccination med 1) lokal strålning (alternativt cytostatika) och TLR-agonister, eller 2) onkolytiska virus, kan inducera immunogen tumörcelldöd med frisättning av inflammatoriska signaler och kan aktivera dendritiska celler (DCs) som kan presentera tumör-antigen för T-celler och därmed aktivera ett cytotoxiskt anti-tumoralt immunsvaret. Korspresenterande DCs är viktiga för denna process och kan mobiliseras till tumören med hjälp av tillväxtfaktorn Flt3L. Bild Biorender

I tidigare forskning från min postdoktorala tid vid Icahn School of Medicine at Mount Sinai (New York), kunde vi visa att DC-medierad T-cells-aktivering går att åstadkomma genom en kombination av lokal låg-dos strålning, för att inducera tumörcelldöd och frisätta tumörantigen, och intratumoral injektion av poly-IC, en toll-like receptor 3 (TLR3)-agonist som simulerar en viral infektion och därmed triggar ett pro-inflammatoriskt immunsvaret med aktivering av DCs i tumören (Figur 1). Denna metod, som kallas *in situ*-vaccination (ISV) och är ett terapeutiskt vaccin som skapas direkt i tumören (*in situ*), testades både prekliniskt i musmodeller, och hos patienter med avancerat indolent non-Hodgkin lymfom i en fas I/II klinisk prövning och visade sig vara både genomförbar och en lovande terapeutisk metod (Hammerich et al, Nature Medicine, 2019). Studien visade att ökning av DCs (genom administration av Flt3L) i samband med ISV effektivt förstärker det anti-tumorala immunsvaret. Behandlingen ökade infiltrationen av cytotoxiska T-celler i tumören, både i musmodellen och hos patienter, samt ledde till systemisk remission hos ett flertal av de patienter som ingick i studien. De patienter som inte svarade på behandling utvecklade

en population av T-celler som uppreglerade PD1 och TIGIT (en annan checkpoint-markör under utredning) efter behandlingen. Samma fenomen observerades i musmodellen och kombinationsbehandling med anti-PD1 antikroppar ökade svarsfrekvensen i den prekliniska modellen, vilket motiverade en ny klinisk studie med den kombinerade terapin (ISV + Flt3L + anti-PD1).

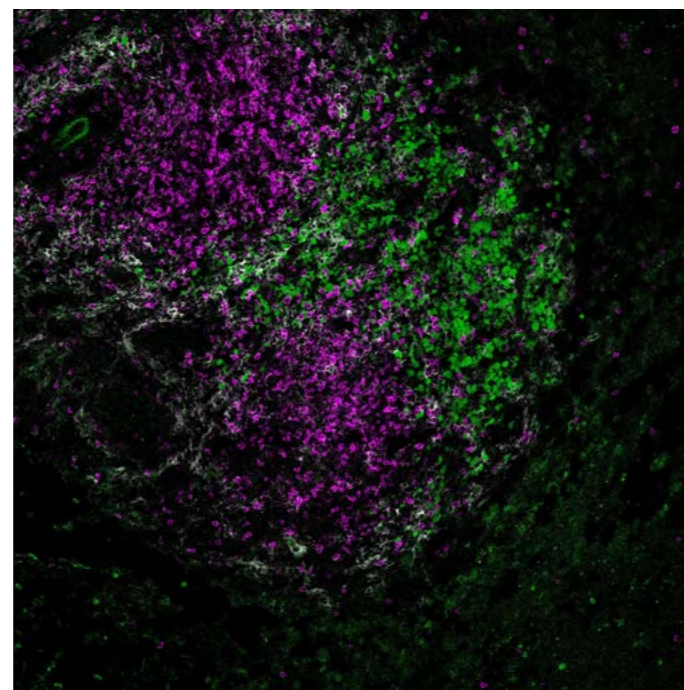
Parallellt med detta arbete har vi aktivt jobbat med att hitta alternativa och mer effektiva sätt att aktivera DCs och tumör-specifika T celler för att nå ett bättre resultat. I en studie undersökte vi möjligheten att i stället för syntetiska TLR-agonister använda existerande vacciner (mot exempelvis influensa) för aktivering av DCs i tumören. Denna studie visade att varje enskilt vaccin har en måttlig effekt som en del av *in situ*-vaccinationen, men att det är fördelaktigt att kombinera vacciner som skiljer sig funktionellt och mekanistiskt för att uppnå långsiktiga anti-tumöreffekter (Aleynick et al, J Immunother Cancer, 2023). Ett annat alternativ som vi är intresserade av i vår forskning är så kallade onkolytiska virus, vilka på ett naturligt sätt kan påverka olika aspekter av det anti-tumorala immunsvaret.

### Onkolytiskt virus-baserad *in situ*-vaccination

Onkolytiska virus är naturligt förekommande eller genetiskt modifierade virus som selektivt infekterar, replikerar sig i och lyserar cancerceller, och som till stor del skonar normala celler. Tidigare fokuserade forskningen på att öka virusens direkta onkolytiska förmåga, och immunsystemet ansågs vara en nackdel eftersom det kunde känna igen och reagera på viruset, förhindra dess replikation och begränsa dess spridning och förmåga att döda tumörceller. Denna uppfattning har nu till stor del ersatts av en modell där virusinfektion av tumören gör den mer synlig för immunsystemet, vilket underlättar igenkänning och attack. Man kan säga att onkolytiska virus fungerar som ett *in situ*-vaccin där tumörantigen frigörs samtidigt som viruset triggar ett pro-inflammatoriskt svar med potential att inducera tumör-specifika T-celler. Onkolytiska virus fick uppmärksamhet efter att T-vec (Imlygic), ett modifierat herpesvirus, godkändes 2015 för behandling av avancerat melanom av FDA (U.S. Food and Drug Administration) (Andtbacka et al, J Clin Oncol, 2015).

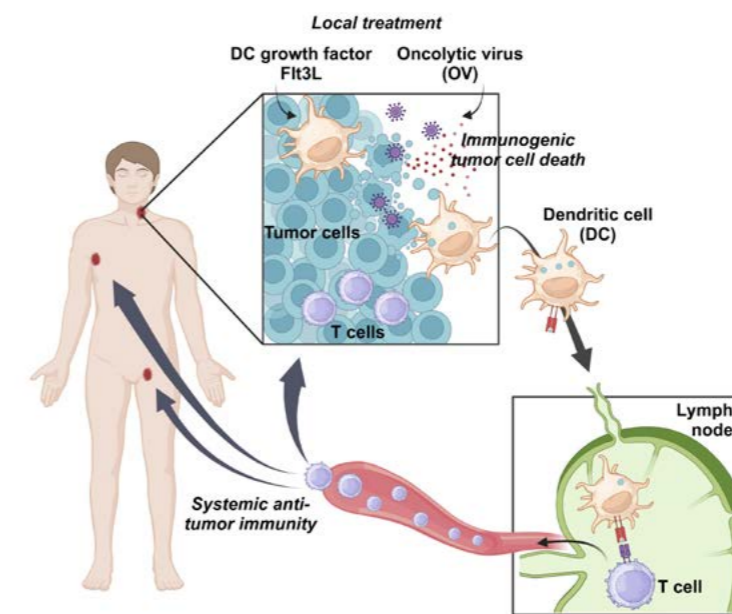
T-vec och andra onkolytiska virus studeras nu i flera pågående kliniska prövningar, inklusive kombinationer med checkpoint-hämmare, framförallt för olika solida cancerformer.

Newcastle Disease Virus (NDV), det virus som vi jobbar med, är ett naturligt förekommande onkolytiskt virus som kan orsaka influensa-liknande symptom hos fåglar, men som hos människa ger milda symptom eller inga symptom alls. Den har en väldokumenterad säkerhetsprofil och påvisbar preklinisk och klinisk potential, men med måttlig effekt när den används enskilt. I en studie som publicerades i Nature Communications (Svensson-Arvelund et al, Nat Comm, 2022) undersökte vi om NDV kan användas som ISV, det vill säga ersätta både strålning och TLR-agonist, tillsammans med Flt3L (båda som intratumorala injektioner) i en musmodell av B-cells lymfom. Resultaten från denna studie visar att NDV inducerar en pro-inflammatorisk miljö (med bland annat typ I IFN) och på ett effektivt sätt leder till aktivering av DCs samt upptag av tumörantigen. Detta kunde vi också bekräfta *ex vivo* med DCs och tumörceller isolerade från patienter med olika typer av lymfom (MCL, SLL/KLL, FL, DLBCL). Kombinationsbehandlingen med Flt3L och NDV ledde till förbättrad aktivering och infiltration av cytotoxiska T-celler i tumören (Figur 2),



Figur 2. Konfokalmikroskopibild som visar T-celler (som färgats magenta) som infiltrerat tumörvävnaden (där tumörceller är märkta med det grön-fluorescerande proteinet GFP) efter behandling med immunterapi med det onkolytiska virus NDV. Även DCs (vita) kan ses runt om T-cellsinfiltraten.

varaktiga tumörregressioner (även systemiskt) och tumörreaktiva T-celler som kvarstod i cirkulationen lång tid efter avslutad behandling. Den terapeutiska effekten av behandlingen var helt beroende av korspresenterande DCs, vilket vi visade genom att använda en knock-out musmodell (Batf3<sup>-/-</sup>) som enbart saknar DC1 (men som har andra DC subtyper). Denna studie bekräftar att onkolytiska virus i kombination med mobilisering av rätt typ av dendritiska celler har god potential att inducera ett tumör-specifikt och systemiskt immunsvaret (Figure 3).



Figur 3. Onkolytiskt virus-baserad *in situ*-vaccination där Flt3L leder till mobilisering av dendritiska celler (DCs) och det onkolytiska viruset orsakar immunogen tumör cell-död. Detta leder till migration av aktiverade korspresenterande DCs till dränerande lymfkörtel där de presenterar tumör-specifika antigen till cytotoxiska T-celler och inducerar ett systemiskt anti-tumoralt immunsvaret. Bild Biorender

I pågående studier undersöker vi hur Flt3L och checkpoint-hämmare kan samverka för att öka den terapeutiska effekten av NDV.

### Tumör-specifikt immunsvaret

Ett viktigt mål med cancertvacciner är att inducera ett T-cellssvar riktat mot tumör-specifika antigen, och kliniska data visar att patientspecifika neoantigen (ett resultat av somatiska mutationer i tumörceller) spelar en viktig roll för den terapeutiska effekten av immunterapi (van Rooij et al, J Clin Oncol, 2013). För att kunna testa förmågan hos den kombinerade Flt3L-NDV-behand-

lingen att inducera neoantigen-specifika T-celler i den prekliniska modellen, identifierade vi därför immunogena neoantigen med hjälp av DNA- och RNA-sekvensering samt *ex vivo*-screening. Genom att sedan odla neoantigen-peptider med T-celler isolerade från behandlade möss kunde vi bekräfta förekomsten av neoantigen-reaktiva cytotoxiska T-celler (som producerade IFN- $\gamma$  och TNF) efter Flt3L-NDV behandling. Dessa resultat är principiellt viktiga eftersom de visar att *in situ*-vaccination, i det här fallet med onkolytiskt

virus och mobilisering av DC1, kan framkalla neoantigen-immunsvaret liknande de som kan åstadkommas med patient-specifika neoantigen-vacciner. Trots att teknologiska framsteg har gjort det möjligt att tillverka patient-specifika vacciner (genom att använda DNA- och RNA-sekvensering för att förutsäga neoantigen hos enskilda patienter) är dessa både tidskrävande och resursintensiva. Dessutom är det idag svårt att avgöra om ett vaccin som bygger på ett neoantigen från en specifik mutation kommer att vara effektivt eller inte. *In situ*-vaccination erbjuder därför ett alternativ

som har potential att vara lika effektiv men mer tillgänglig och resurs-effektiv.

Sammantaget visar vår och andras forskning att en strategisk kombination av olika immunologiska behandlingar skulle kunna förbättra svarsfrekvensen hos patienter genom att aktivera ett mångsidigt anti-tumoralt immunsvaret och därmed förhindra återfall. Vår forskning fokuserar nu på att förstå hur heterogenitet och tumörens mikromiljö i olika organ, till exempel i lymfkörtel jämfört med benmärg, påverkar effekten av immunbehandling samt att identifiera mekanismer för resistensutveckling, vilka på sikt



kan stå till grund för utvecklingen av nya terapier som gynnar patienter som idag inte svarar på behandling.

Judit Svensson Arvelund,  
Assistant Professor, Cancer Immunology  
Department of Biomedical and Clinical Sciences (BKV)  
Linköping

#### Referenser:

1. Aleynick, M., et al., Pattern recognition receptor agonists in pathogen vaccines mediate antitumor T-cell cross-priming. *J Immunother Cancer*, 2023. 11(7).
2. Hammerich, L., et al., Systemic clinical tumor regressions and potentiation of PD1 blockade with *in situ* vaccination. *Nat Med*, 2019. 25(5): p. 814-824.
3. Saxena, M., Bhardwaj, N., Re-Emergence of Dendritic Cell Vaccines for Cancer Treatment. *Trends Cancer*. 2018 Feb;4(2):119-137.
4. Svensson-Arvelund, J., et al., Expanding cross-presenting dendritic cells enhances oncolytic virotherapy and is critical for long-term anti-tumor immunity. *Nat Commun*, 2022. 13(1): p. 7149.
5. Andtbacka, R.H., et al., Talimogene Laherparepvec Improves Durable Response Rate in Patients With Advanced Melanoma. *J Clin Oncol*, 2015. 33(25): p. 2780-8.
6. van Rooij, N., et al., Tumor exome analysis reveals neoantigen-specific T-cell reactivity in an ipilimumab-responsive melanoma. *J Clin Oncol*, 2013. 31(32): p. e439-42.



Foto: Märta Svensson/Östgöta Correspondenten

Lilly-Ann Vallin, kurator på hematologiska kliniken, US, som har blivit utsedd till Årets Linköpingshjälte!

#### Motiveringen

Årets Linköpingshjälte Lilly-Ann Vallin är en glädjespridare som går långt bortom sina arbetsysslor, bortom det förväntade. Med ett innerligt engagemang och en genuin känsla för vad som behövs i vården är denna hjälte en ovärderlig resurs bredvid den medicinska behandlingen.

Men, vad finns bakom den här utmärkelsen? Lilly-Ann Vallin har nu arbetat hos Hematologiska Kliniken i 7 år som kurator - och det med otrolig insats, inspiration och nytänkande. Det handlar inte bara om samtal vid diagnosmeddelande eller stödjande i allvarliga situationer eller även i livets slutskede.

Lilly-Anna har varit och är en inspirationskälla, en klippa i stormen med en förmåga att vara närvarande när hon behövs och att vara återhållsam när läget var stabilt. Hon är med i teamronder, initierar promenadgrupper med cancerdrabbade och sminkkurser.

Som läkare är man mest imponerad av vad hon uppnår t.ex. med sina sminkkurser för patienter. Inom vårdteamet, sjuksköterskor och läkare, har vi ett mål: klinisk remission upp till bot. Vi ser hur våra behandlingarna ger klinisk effekt, men vi ser också hur våra åtgärder sliter på patienters fysiska och psykiska befinnande. De är märkbara och synliga tecken på vägen.

Och medan vår behandling pågår sätter Lilly-Ann i gång. Vilken upplevelse är det då att se en patient, en människa, som är sårad och märkt av oss, att komma från sminkkursen tillbaka till mottagningen. Med lite insatser återvinner dessa människor sin självkänsla, sitt självförtroende och sin självmedvetenhet. Nu är de inte längre en DLBCL-patient, inte längre en post SCT-AML patient. Nu är de återigen Klara Svensson eller Gun-Britt Andersson (fingerade namn).

En kurator som Lilly-Ann är lika viktig för patienten som våra allopatiska behandlingar. Vad hon gör är ännu viktigare idag, där produktionssiffror och produktionskostnader har tagit över alltmer sjukvården. Vad hon uppnår med sin insats går inte att mäta. Det går bara att beundra och vara tacksam för.

Franz Rommel, för Hematologiska kliniken i Linköping, tacksam att vara med i hennes team.

#### Vad tycker hon själv?

##### Hur upplever du priset?

– Det känns jättekul men också lite surrealistiskt eftersom jag inte var beredd på det här. Jag blev inbjuden till en konsert av Corren och Stadsmis-sionen och under kvällen blev det prisutdelning på scenen.

##### Motiveringen säger att du är en glädjespridare som kurator på hematologen.

##### Hur gör du?

– Jag ser möjligheter snarare än hinder, tror jag. Det gör vi alla på hematologiska kliniken. Vi jobbar ihop, känner tillit till varandra och har nära till skratt. Våra patienter har långa vårdtider och vi lär känna dem över tid. Att få skratta ihop ibland lättar upp när behandlingarna kan vara tuffa.

##### Vilken är din drivkraft?

– Att kunna göra lite skillnad. Även om man inte kan förändra allt så kan man stödja och kanske göra det lite bättre. Jag tycker jag har världens bästa jobb där ingen dag är den andra lik.

##### Har du fått några reaktioner efter prisutdelningen?

– Ja, jag har fått många hälsningar från patienter som skriver och gratulerar och ger feedback på behandlingarna som de har fått. Det känns jätteroligt.

# Rapport startbidrag forskning

Jag vill härmed tacka Svensk förening för hematologi för startbidraget för forskning på 50000 kr som jag tilldelats 2023 för projekt om systemisk mastocytos. Tack vare bidraget har jag kunnat påbörja ett forskningsprojekt om systemisk mastocytos vid HERM (Centrum för hematologi och regenerativ medicin) vid Karolinska institutet i Huddinge tillsammans med prof Johanna Ungerstedt, post doc Cecilia Karlström, patolog Monika Klimkowska samt forskare vid KI Hong Qian och Joakim Dahlin och nyligen blivit registrerad som doktorand.

Systemisk mastocytos är en ovanlig, malign hematologisk sjukdom orsakad av en klonal expansion av mastceller, som ofta bär på samma genetiska mutation i c-kit-genen (D816V) vilket leder till konstitutiv aktivering av mastcellerna. Sjukdomen engagerar ofta benmärg, hud och GI-kanalen. Vanligen ses ett indolent förlopp och i denna form är sjukdomen utmanande att diagnosticera för både hematologer och patologer. Projektet jag deltar i rör validering av en ny biomarkör i blod för förbättrad diagnostik av systemisk mastocytos. Idag är den vanligaste och mest tillgängliga analysen s-tryptas, som vare sig är tillräckligt sensitiv eller specifik. Tidigare arbeten i Johanna Ungerstedts grupp har visat förhöjda nivåer av kemokinen CCL23 i blod hos patienter med SM. Nästa steg i projektet innebär att validera CCL23 som möjlig biomarkör genom analyser av plasmanivåer hos en större kohort personer ur normalbefolkningen. Försättningsvis planerar vi att studera vilken funktion CCL23 har vid systemisk mastocytos, men även mastcellers roll vid andra myeloproliferativa neoplasier, samt vilken funktion stromaceller i benmärgen eventuellt har särskilt för osteoporos som ofta ses redan i ung ålder vid systemisk mastocytos.

Under de veckor som jag kunnat arbeta med detta projekt tack vare startbidraget har jag kunnat planera framtida doktorandprojekt, skriva en etikansökan för provinsamling, delta i föreläsningar och seminarier vid HERM, genomgå grundläggande utbildning för laboratoriebehörighet, lära mig biobankning av våra patientprover

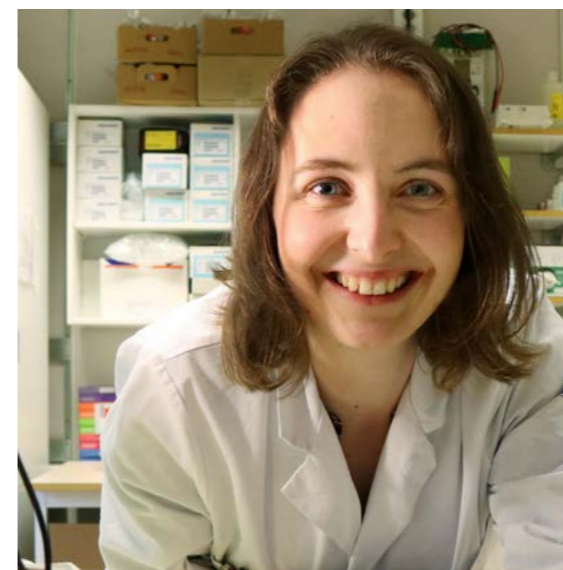
och ansökt till forskarskola vid KI som erbjuder obligatoriska kurser för doktorander. Strax efter dessa stipendiefinansierade veckor inträffade det uppmärksammade fryshaveriet på forskningsenheten NEO på KI Huddinge där oersättligt och ovärderligt material från flera forskargrupper förstördes då den automatiska påfyllningen av flytande kväve inte fungerade. Detta drabbade även vårt projekt då de färskfrusna benmärgscellerna och mastcellerna i biobanken tillhörande Center of excellens in mastocytos vid KI förstördes. Arbeta pågår nu för att samla in nya patientprover så att projekten kan fortsätta.

Min bakgrund är att jag arbetar som specialistläkare i Klinisk patologi och cancerdiagnostik på Karolinska universitetssjukhuset med inriktning mot cytologi och hematopatologi. Mitt intresse för benmärgsdiagnostik väcktes när jag gjorde min ST-rotation på hematopatologisektionen i Huddinge, där mastcellsjukdomar diagnosticeras och behandlas, och jag ser fram emot att få delta i forskning inom detta område under de kommande åren. Lite kurios: Mastceller beskrevs 1878 av Paul Ehrlich (1854-1915), då medicinstuderande som experimenterade med färgningstekniker i laboratoriet vid Universitetet i Strassburg, hans lärare var professor HWG von Waldeyer-Hartz (bl a känd för Waldeyers ring). Olika färgningar framhäver verkligen mastceller på olika vis, mycket anslående i MGG men obemärkta i HE. Ehrlich kom senare att bli berömd för upptäckten av Salvarsan, det första effektiva läkemedlet mot syfilis samt för sitt pionjärarbete inom immunologin. Hans färglösningar kom också att användas vid Gramfärgning av bakterier.

Jag vill återigen tacka för startbidraget för forskning och jag ser fram emot att framöver arbeta parallellt kliniskt och med de intressanta projekten om systemisk mastocytos i den här fantastiska forskningsmiljön och med dessa inspirerande och kunniga kollegor.

Elin Ljung  
Specialistläkare,  
Karolinska universitetssjukhuset

# Avhandlingar



**Maïke Bensberg** (Linköping) har disputerat på avhandlingen "DNA methylation in T cell leukaemia". T-cells akut lymfatisk leukemi (T-ALL) drabbar främst barn. Trots att sjukdomen har en överlevnad på 80 % orsakar den intensiva behandlingen allvarliga toxiska effekter och långsiktiga biverkningar. Dessutom är överlevnaden för patienter i återfall mindre än 25 %. Följaktligen finns det ett behov av att utveckla bättre behandlingsalternativ. Att inrikta sig mot avvikande modifieringar på DNA som inte medför ändring i genetiska koden, även kallade DNA-metylering, med hypometylerande läkemedel (HMAs), som minskar antalet av dessa modifieringar på DNAt, har varit framgångsrikt vid behandling av MDS och AML, men har inte rutinmässigt använts vid behandling av T-ALL. Denna doktorsavhandling är en djupgående studie av DNA-metyleringens funktion i friska T-celler och T-ALL

I delarbete I gjordes upptäckten att den kända tumörsuppressorgenen *TET2* är nedreglerad eller helt tystad i primära T-ALL celler jämfört med friska celler. Dessutom var *TET2*-promotom höggradigt metylerad i en grupp patienter, vilket tyder på att *TET2* själv kan tystas genom DNA-metylering vid T-ALL. Genom behandling med HMA demetylerades *TET2* i T-ALL-celler och var en av få gener som aktiverades vid förlust av DNA-metylering, vilket indikerar att *TET2*-uttryck regleras av DNA-metylering i T-ALL-celler.

I delarbete II studerades en ny HMA, den DNMT1-specifika hämmaren GSK-3685032, som erbjuder ett verktyg för att avslöja verkningsmekanismen för de traditionella HMA, 5-azacytidin och decitabin, och för att studera effekterna av akut förlust av DNA-metylering. 5-azacytidin och decitabin befanns vara cytotoxiska för T-ALL-celler främst genom att skapa DNA-dubbelsträngsbrott. Däremot gav GSK inget DNA-skadesvar och minskade istället global DNA-metylering till så lite som 18 % med begränsad cytotoxicitet som endast inträffade efter att nivåerna av DNA-metylering hade sjunkit under 30 %, en nivå av demetylering som inte uppnåddes med DEC eller AZA.

Delarbete III fokuserade på det faktum att T-ALL är mer än två gånger vanligare hos pojkar än hos flickor och mutationer i X-kopplade tumörsuppressorgener som undkommer X-inaktivering har föreslagits som en bakomliggande orsak till den observerade könsskillnaden. I teorin skulle dessa avvikelser vara mer skadliga i XY manliga celler än i XX kvinnliga celler på grund av närvaron av en extra skyddande kopia av genen hos flickor. Därför profilerades DNA-metylering under utveckling av T-celler och skapades en karta över könsspecifikt genuttryck och uttryck från den inaktiva X-kromosomen. Arbetet visade istället att vissa, men inte alla, föreslagna tumörsuppressorgener i själva verket undviker X-inaktivering. Dessa resultat understryker vikten av att profilera de friska celler som T-ALL uppstår ur för att korrekt bedöma den funktionella effekten av gendysreglering.

Delarbete IV I syftade till att undersöka rollen av N6-adeninmetylering (6mdA) under T-cellsdifferentiering. Medan 6mdA är vanligt i bakterier är det mycket ovanligare hos människor. Ändå har 6mdA tidigare associerats med flera cellulära processer, inklusive cancerprogression. Studien ifrågasätter förekomsten av 6mdA hos däggdjur genom att exponera begränsningar hos de tekniker som används i analysen. Kontaminering med bakteriellt DNA eller 6mA-innehållande RNA, ospecifik antikroppsbindning och låg precision av tredje generationens sekvenseringstekniker alla hindrar upptäckten och undersökningen av sällsynta DNA-modifieringar, såsom 6mdA.

Red.

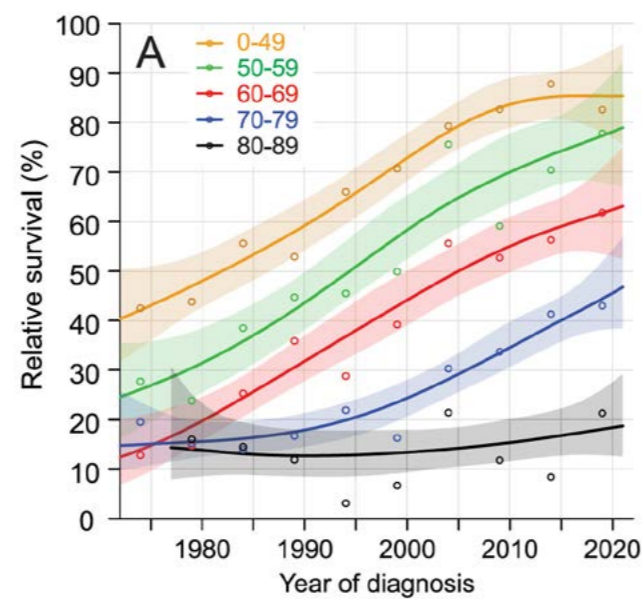
# Internationell Bench-marking vid Akut Myeloisk Leukemi

Arbetet med Nationella Riktlinjer eftersträvar likvärdig handläggning i alla delar av Sverige, vilket förstås har ett gott syfte, och följsamheten till Riktlinjerna är ofta mycket hög. Det högre målet är dock optimalt utfall, och olikheter driver möjligheten att identifiera förbättring. Detta kan kallas 'Bench-marking', och vi vill här presentera två färskaste studier av detta vid AML, med utgångspunkt från svenska AML-registret, där utfall för svenska patienter jämförs med motsvarande i andra länder. Andra blodcancerregister, som myelomregistret har förstås också rapporterat liknande ansats (1).

Vid AML har internationell jämförelse en lite speciell betydelse eftersom de Nationella Riktlinjerna sedan begynnelsen 2006 föreskriver ett protokoll för induktion med sk intermediärdos cytarabin (1 g/kvm/2h x 2 x 5) istället för den sedan 1981 etablerade regimen '7+3' (100-200 mg/kvm/24h x 7) (2), som fortsatt utgör internationell standard-of-care. Den svenska strategin var när riktlinjearbetet startade (3) inte så kontroversiellt då induktionsbehandlingen då var mer diversifierad än idag, och intracellulär farmakokinetik högaktuell genom tidigare insatser från Curt Peterson, Christer Paul, Jan Liliemark m.fl på Karolinska och Bill Plunckett på MD Anderson.

Den mycket välmeriterade och produktive cancerpidemiologen Kari Hemminki har nu utgått från NORDCAN-registret (4) och analyserat överlevnad i AML i fyra Nordiska länder under femtio år fram till 2022 (5). Resultaten presenteras som relativ 1-årsöverlevnad (Figur 1) (absolut överlevnad justerad för förväntad dödlighet hos normalpopulationen), relativ 5-årsöverlevnad, och relativ överlevnad mellan 1-5 år, uppdelat på Nordiskt land och kön. Överlevnaden har förstås förbättrats radikalt under detta halvsekel för alla grupper yngre än 80 år, men glädjande nog visar Hemminki att svenska överlevnadsdata är på topp i Norden, och även så i jämförelse med USA-data från SEER. Dessutom, när vi nu tittar

på utveckling av överlevnad över tid kan vi i årets Rapport från AML-registret för första gången även notera förbättring för patienter 80 år och äldre (Tabell 5.1, sid 32)(6).



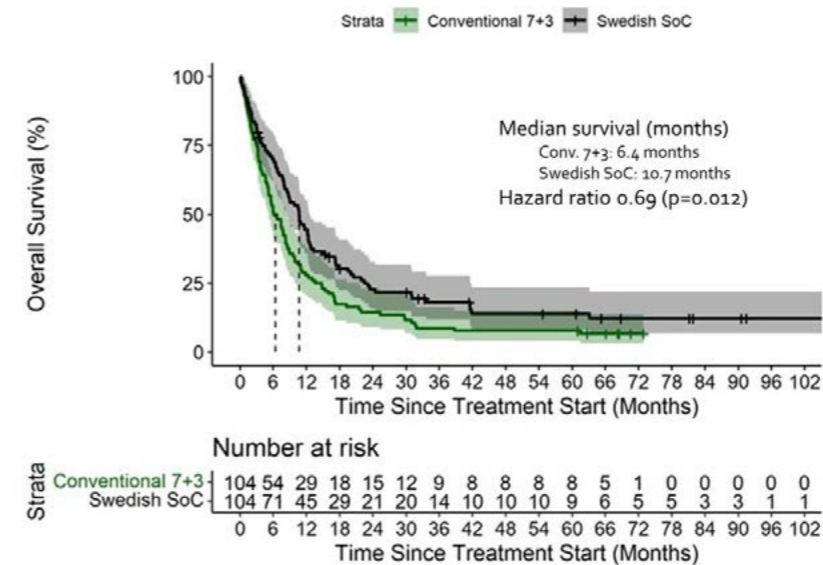
Figur 1. Relativ ett-årsöverlevnad för åldersgrupperade svenska män med AML under femtio år, utifrån NORDCAN-registret. Publikationen Hemminki et al 2024 redovisar separata data för relativ 1-årsöverlevnad, 5-årsöverlevnad och 1-5-årsöverlevnad för bägge könen och fyra Nordiska länder (Sverige, Norge, Danmark, Finland).

I en annan studie har svenska registerdata från patienter med sekundär AML (tidigare MDS och/eller kemo/radioterapi) i åldern 60-75 år använts för jämförelse med '7+3'-regimen för motsvarande patienter i den internationella randomiserade kliniska studien (301-studien) som ledde till registrering av CPX-351 (liposomalt cytarabin/daunorubicin) på denna indikation (7). Ett fristående företag (Quantify, Stockholm) utförde de statistiska analyserna i samråd med oss och Jazz Pharma. I det svenska registret fanns 695 sAML-patienter som matchade kriterierna och hade fått intensiv kemoterapi, och kontrollarmen i 301-studien innehöll 156 patienter

som fått '7+3'. För optimal matchning mellan kohorterna, noggrant redovisat i publikationen, kokades patientpopulationen ner till 104 patienter per arm, medan vissa andra matchningar gav likartade resultat. Dessbättre visades överlevnaden vara signifikant bättre för de matchade svenska patienterna i registret än för studiepatienterna (Figur 2).

patientnytta. Fortsatta registerstudier kommer vara av mycket stort intresse med tanke på dagens nyare behandlingsalternativ och förändrade strategier, kanske särskilt i den äldre populationen.

Gunnar Juliusson  
Lund



Figur 2. Totalöverlevnad vid sAML 60-75 år för svenska patienter som fått behandling enligt svenska riktlinjer jämfört med studiepatienter i 301-studien som fått '7+3'. Från Abé et al 2024.

Naturligtvis hade vi gärna velat inkludera även patienterna i experimentarmen i 301-studien, men dessa data släpptes inte av Jazz Pharma. Man bör förstås betänka att '7+3'-protokollet för 301-patienterna inte innehöll konsolidering med högre doser cytarabin, medan allogen stamcellstransplantation hade genomförts i bägge kohorterna i samma utsträckning. Matchningen begränsades förstås av tillgängliga uppgifter, och exempelvis saknade vi säker rapportering av huruvida svenska MDS/AML-patienter fått azacitidin under sin MDS-fas, och den genetiska riskgrupperingen saknade bred mutationsanalys.

Olika kända och okända faktorer kan förstås ha påverkat utfallet i dessa studier. Svenskar kan generellt ha bättre hälsa. Det är dock positivt att svenska patienter inte bara tycks ha fått likvärdig vård över landet utan också uppnått resultat som står sig väl vid internationell jämförelse. Detta betyder förstås inte att vi nått målet optimal vård, men att våra ansträngningar sannolikt bidragit till

Referenser:

- Falck Moore KL, Turesson I, Genell A, et al, on behalf of the Nordic Myeloma Study Group. Improved survival in myeloma patients – a nationwide registry study of 4,647 patients ≥75 years treated in Denmark and Sweden. *Haematologica*. 2023; 108(6): 1640–1651.
- Rai KR, Holland JF, Glidewell OJ, et al. Treatment of AML: A study by CALGB. *Blood* 1981;58(6):1203-12.
- Höglund M. Svenska AML-gruppen – en historisk tillbakablick. *OHE* 2024;36(3):16-17.
- NORDCAN database (<https://nordcan.iarc.fr/en/database#bloc2>)
- Hemminki K, Zitricky F, Försti A, Kontro M, Gjertsen BT, Severinsen MT, Juliusson G. Age-specific survival in acute myeloid leukemia in the Nordic countries through a half century. *Blood Cancer J*. 2024 Mar 14;14(1):44. doi: 10.1038/s41408-024-01033-7.
- AML Årsrapport nationellt kvalitetsregister 1997-2022. [https://cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/blod-lymfom-myelom/aml/dokument/aml-arsrapport-1997-2021\\_0230921-003.pdf](https://cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/blod-lymfom-myelom/aml/dokument/aml-arsrapport-1997-2021_0230921-003.pdf)
- Abé C, Keto J, Lilja M, Konradsen M, Mesterton J, Höglund M, Lazarevic V, Lehmann S, Juliusson G. Cytarabine dose intensification improves survival in older patients with secondary/high-risk acute myeloid leukemia in matched real-world versus clinical trial data. *Leukemia & Lymphoma*. 2024;65(10):1493-1501. <https://doi.org/10.1080/10428194.2024.2363430>

# Nya vetenskapliga artiklar av svenska forskare

## Akut och kronisk leukemi

**Vladimir Lazarevic** (Lund) rapporterar en ny fusionsgen mellan den transkriptionella co-repressor-kodande genen transducin-liknande förstärkare av split 3 (TLE3) och JAK2 hos en patient som initialt diagnostiserats med kronisk eosinofil leukemi med ytterligare mutationer i PTPN11 och NRAS. Patienten behandlades fram-

gångsrikt med JAK2-hämmaren ruxolitinib i 8 månader innan ytterligare somatiska mutationer förvärvades och sjukdomen utvecklades till en akut lymfoblastisk T-cellsleukemi/lymfom. Det aktuella fallet visar likheter med tidigare rapporterade fall med PCM1::JAK2 och BCR::JAK2 med avseende på sjukdomsfenotyp

och svar på ruxolitinib, och ger ett exempel på att även patienter som har andra JAK2-fusionsgener kan dra nytta av behandling med JAK2-hämmare (TLE3 Is a Novel Fusion Partner of JAK2 in Myeloid/Lymphoid Neoplasm With Eosinophilia Responding to JAK2 Inhibition, *Genes Chromosomes Cancer* 2024;63:e23261).

**Charlotte Ragnarsson** (Lund) har intresserat sig för konstitutionella polymorfismer i ARID5B som är associerade med en ökad risk för att utveckla hög hyperdiploid (HeH; 51-67 kromosomer) pediatrik B-cellsprekursor akut lymfatisk leukemi (BCP ALL). I detta arbete undersöktes konstitutionella och somatiska ARID5B-varianter hos 1335 BCP ALL fall från fem olika kohorter, med särskilt fokus på HeH-fall. Bland 353 HeH ALL som var heterozygota för riskalleler och hade trisomi 10, kromosomen där

ARID5B finns, sågs en signifikant högre andel riskallelduplicering för SNP:erna rs7090445 ( $p = 0,009$ ), rs70894224 ( $p = 70894,705$ ), 70894,704 ( $p = 70rs$ )  $p = 0,03$ ) och rs10740055 ( $p = 0,04$ ). Somatiska ARID5B-deletioner sågs i 16/1335 fall (1,2 %), vilket var vanligare i HeH än i andra genetiska subtyper (2,2 mot 0,4 %;  $p = 0,002$ ). Uttrycket av ARID5B i HeH-fall med genomiska deletioner reducerades, vilket överensstämmer med en funktionell roll i leukemogenes. Helgenomsekvensering och RNA-sekvensering av HeH fall avslöjade

ytterligare somatiska händelser som involverade ARID5B, vilket resulterade i en total frekvens av 3,6 % av HeH-fallen som visade en somatisk ARID5B-aberration. Sammantaget visar resultaten att både konstitutionella och somatiska händelser i ARID5B är involverade i leukemogenes av pediatrik BCP ALL, särskilt i HeH-subtypen (Constitutional and acquired genetic variants in ARID5B in pediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia, *Genes Chromosomes Cancer* 2024;63:e23242).

**Tharsini Thangavelu** (Linköping) har genomfört en studie syftande till att bedöma och jämföra den fullt belastade kostnaden ('micro-

costing') per patient för svenska laboratorier som använder helgenomsekvensering WGS respektive standard-of-care (SoC)

i utredning av pediatrika och vuxna patienter med ALL och AML. Resursanvändningen och kostnadsdetaljerna förknippade

med SoC, t.ex. kromosombandanalys, FISH och målinriktad sekvensanalys, samlades in via kostnadsberäkningsmetoder från fyra diagnostiska laboratorier. För WGS samlades motsvarande data in från två av centren. En simuleringsbaserad scenariomodell utvecklades för att analysera WGS-kostnaden

baserat på olika årliga provgenomströmningar. Den genomsnittliga totala kostnaden för SoC per patient var 2465 € för pediatrik AML och 2201 € för pediatrik ALL, medan motsvarande kostnad för vuxna var 2458 € för AML och 1207 € för ALL. Den genomsnittliga WGS-uppskattades till 3472 € baserat

på en årlig genomströmning av 2500 analyser, men med en årlig volym på 7500 analyser skulle den genomsnittliga kostnaden minska med 23 % till 2671 €. (Micro-costing of genetic diagnostics in acute leukemia in Sweden: from standard-of-care to whole-genome sequencing, *J Med Econ* 2024;27:1053-1060).

**Hanna Thorsson** (Lund) har med hjälp av multimodal encellssekvensering avgränsat de transkriptionella, epigenetiska och immunfenotypiska egenskaperna hos 23 pediatrika BCP-ALL fall tillhörande BCR::ABL1-positiv, ETV6::RUNX1-positiv, hög hyperdiploid och DUX4-rearrangerade (DUX4-r) under typer. Projektion av ALL-cellerna längs den normala hematopoietiska differentieringsaxeln avslöjade en mångfald i mognadsmönstret mellan de olika BCP-ALL-subtyperna. Medan BCR::ABL1-, ETV6::RUNX1-positiva

och höghyperdiploidceller huvudsakligen visade likheter med normala pro-B-celler, visade DUX4-r ALL-cellerna också transkriptionssignaturer som liknar mogna B-celler. Med fokus på DUX4-r-subtypen sågs att blastpopulationen visade multilineage-priming mot icke-hematopoietiska celler, myeloid- och T-cellsinjer, men också en aktivering av PI3K/AKT-signaler som sensibiliserade cellerna för PI3K-hämning *in vivo*. Med tanke på multilineage-primingen av DUX4-r-blastar med avvikande

uttryck av myeloidmarkören CD371 (CLL-1) genererades chimära antigenreceptor-T-celler, som effektivt eliminerade DUX4-r ALL-celler *in vivo*. Dessa resultat ger en detaljerad karakterisering av BCP-ALL på encellsnivå och avslöjar terapeutiska sårbarheter i DUX4-r subtypen med implikationer för förståelsen av ALL biologi och nya terapeutiska strategier (Single-cell genomics details the maturation block in BCP-ALL and identifies therapeutic vulnerabilities in DUX4-r cases, *Blood* 2024;144:1399-1411).

**Anders Östlund** m.fl kollegor från Göteborg har i ett internationellt samarbete analyserat AML med t(7;12)(q36;p13)-translokation som förekommer endast hos mycket små barn där kliniska resultat är dåliga. Den förväntade oncofusionen mellan brytpunktspartners (MNX1 och ETV6) har bara rapporterats i en vissa fall. En universell egenskap är dock det starka transkriptet och proteinuttrycket av MNX1, en homeobox-transkriptionsfaktor

som normalt inte uttrycks i hematopoietiska celler. Den aktuella studien kartlägger translokationsbrytpunkterna på kromosom 7 och 12 hos drabbade patienter till en region proximal till MNX1 och antingen intron 1 eller 2 av ETV6. Frekvensen av MNX1-överuttryck vid pediatrik AML (n=1556, egna och publicerade data) är 2,4 % och förekommer övervägande vid t(7;12)(q36;p13) AML. Kromatininteraktionsanalyser i en t(7;12)(q36;p13)

iPSC-cellinjemodell avslöjar en "enhancer-hijacking" effekt som förklarar MNX1-överuttryck i hematopoietiska celler. Data tyder på att detta kan vara en mer utbredd konsekvens av translokationer där ingen oncofusionsprodukt identifierades, inklusive t.ex. t(1;3) eller t(4;12) AML (Weichenhan D et al. Altered enhancer-promoter interaction leads to MNX1 expression in pediatric acute myeloid leukemia with t(7;12)(q36;p13), *Blood Adv* 2024 Aug 9 Online ahead of print).

## Covid

**Puran Chen** (Stockholm) är försteförfattare av en tvåårig uppföljning av den kliniska studien COVAXID (med **Lotta Hansson** Stockholm som PI för KLL delen), där 364 av de ursprungliga 539 försökspersonerna samtyckte till att delta. 355 individer tillhåll blodprover för utvärdering av bindande antikroppstitrar (Ab) och pseudoneutraliseringskapacitet mot både den första SARS-CoV-2-stammen och vanliga Omicron-varianter. T-cellssvar utvärderades i en undergrupp av dessa individer. En multivariatanalys fastställde

korrelationen mellan Ab-svar och antalet mottagna vaccindoser, dokumenterade infektionshändelser, immunglobulineterapi och specifika immunsuppressiva läkemedel. Flera av patientgrupperna som svarade dåligt på det initiala primärvaccinschemat och tidiga booster-doser visade starkare immunogenicitetsrelaterade svar inklusive bindande Ab-titrar och pseudoneutralisering vid 18- och 24-månaders provtagningstidpunkten. Svar korrelerade positivt med antalet vaccindoser och infektion. Vaccinsvaret trubbades av ett immunsuppressivt tillstånd

på grund av den underliggande specifika sjukdomen och/eller specifik immunsuppressiv behandling. Studieresultaten understryker vikten av kontinuerliga booster-doser av SARS-CoV-2-vaccin för att bygga upp och upprätthålla Ab-svar i specifika immunkomprometterade patientpopulationer (Real-world assessment of immunogenicity in immunocompromised individuals following SARS-CoV-2 mRNA vaccination: a two-year follow-up of the prospective clinical trial COVAXID, EBioMedicine 2024 Oct 11 Online ahead of print).

december 2016 och 13 oktober 2019 screenades 1080 patienter och 926 randomiserades till behandling (kemoimmunterapi-grupp n=229; venetoclax-rituximab-grupp n=237; venetoclax-obinutuzumab-grupp och venetoclax-obinutuzumab-ibrutinib-grupp n=231). Medelåldern var 60,8 år (SD 10,2), 259 (28 %) av 926 patienter var kvinnor och 667 (72 %) var män. Vid data cutoff för denna explorativa uppföljningsanalys med en medianuppföljning av 50,7 månader hade patienter i venetoclax-obinutuzumab-gruppen signifikant längre progressionsfri överlevnad än de i kemoimmunterapi-gruppen (HR 0,47 p<0,0001) och venetoclax-rituximab-gruppen (HR 0,57,

p=0,0011). Venetoclax-obinutuzumab-ibrutinib-gruppen hade också en signifikant längre PFS än kemoimmunterapi-gruppen (HR 0,30, p<0,0001) och venetoclax-rituximab-gruppen (HR 0,38, p<0,0001). Det sågs ingen skillnad i PFS mellan grupperna venetoclax-obinutuzumab-ibrutinib och venetoclax-obinutuzumab. Uppskattad 4-års PFS var 85,5 % i gruppen venetoclax-obinutuzumab-ibrutinib, 81,8 % i venetoclax-obinutuzumab-gruppen, 70,1 % i venetoclax-rituximab-gruppen, och 62,0 % i kemoimmunterapi-gruppen. Den vanligaste behandlingsrelaterade biverkningen av grad 3 eller värre var neutropeni (114 av 216 patienter i kemoimmunterapi-gruppen, 109 av 237 i

venetoclax-rituximab-gruppen, 127 av 228 i venetoclax-obinutuzumab-gruppen och 112 av 231 i gruppen venetoclax-obinutuzumab-ibrutinib. Dödsfall som av prövaren fastställdes vara associerade med studiebehandling inträffade hos tre (1 %) patienter i kemoimmunterapi-gruppen, ingen i venetoclax-rituximab och venetoclax-obinutuzumab-grupperna och fyra (2 %) i venetoclax-obinutuzumab-ibrutinib-gruppen (Furstenau M et al. First-line venetoclax combinations versus chemotherapy in fit patients with chronic lymphocytic leukaemia (GAIA/CLL13): 4-year follow-up from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial, Lancet Oncol 2024;25:744-759).

## HLH

**Samuel CC Chiang** (Stockholm) har studerat primär hemofagocytisk lymfocytos (HLH) som är en livshotande sjukdom associerad med autosomala recessiva varianter av gener som krävs för perforinmedierad lymfocytotoxicitet. En snabb diagnos är avgörande för framgångsrik behandling. Även om defekt cytotoxisk T-lymfocytfunktion (CTL) orsakar patogenes, representerar kvantifiering av NK-cellsexocytos utlöst av K562-målceller för närvarande en standarddiagnostisk procedur för primär HLH. Gruppen har prospektivt utvärderat olika

lymfocytexocytosanalyser hos 213 patienter som remitterats för utvärdering för misstänkt HLH och relaterade hyperinflammatoriska syndrom. Totalt 138 patienter fick en molekylär diagnos som överensstämde med primär HLH. Bedömning av Fc-receptorutlöst NK-cell- och T-cellsreceptor (TCR)-utlöst CTL-exocytos visade högre sensitivitet och förbättrad specificitet för diagnos av primär HLH än rutinmässiga K562-cellbaserade analyser. Dessa analyser kombinerade ger en sensitivitet på 100 % och specificitet på 98,3 %. Som jämförelse visade NK-cellsexocytos

efter K562-målcellstimulering en högre interindividuell variabilitet, delvis förklarad av skillnader i NK-cellsdifferentiering eller stora funktionella minskningar efter leverans av prover. Därför rekommenderas kombinerad analys av TCR-utlöst CTL- och Fc-receptorutlöst NK-cellsexocytos för diagnos av patienter med misstänkt familjär HLH eller atypiska manifestationer av medfödda defekter i lymfocytexocytos (Efficacy of T-cell assays for the diagnosis of primary defects in cytotoxic lymphocyte exocytosis, Blood 2024;144, 873-887).

**Anders Österborg** (Stockholm) var svensk huvudprövare i ALPINE studien som fastställde att zanubrutinib var mer effektivt än ibrutinib med en förbättrad säkerhets-/tolerabilitetsprofil hos patienter med R/R KLL och SLL. I detta arbete presenteras data från den slutliga jämförande analysen med utökad uppföljning. Totalt fick 652 patienter zanubrutinib (n=327) eller ibrutinib (n=325). Vid en total medianuppföljning av 42,5 månader bibehölls PFS fördel med zanubrutinib jämfört med ibrutinib (HR: 0,68, 95 % CI 0,54-0,84), inklusive hos patienter med del(17p)/TP53-mutation (HR 0,51, 95 % CI 0,33-0,78). Den

totala svarsfrekvensen förblev högre med zanubrutinib jämfört med ibrutinib (85,6 mot 75,4 %). Svaren fördjupades med tiden med fullständigt svar/komplett svar med ofullständig benmärgsättervinningsgrad på 11,6 % (zanubrutinib) och 7,7 % (ibrutinib). Medan den totala medianöverlevnaden inte har uppnåtts i någon av behandlingsgrupperna har färre zanubrutinibpatienter dött än ibrutinibpatienter (HR: 0,77, 95 % CI, 0,55-1,06). Med medianexponeringstid på 41,2 och 37,8 månader i zanubrutinib-respektive ibrutinib-armarna, var de vanligaste icke-hematologiska biverkningarna covid-19-relaterad

infektion (46,0 vs 33,3 %), diarré (18,8 vs 25,6 %), övre luftvägsinfektion (29,3 vs 19,8 %) och hypertoni (27,2 vs 25,3 %). Hjärthändelser var färre med zanubrutinib (25,9 mot 35,5 %) trots liknande frekvenser av hypertoni. Incidensen av förmaksflimmer/fladder var lägre med zanubrutinib jämfört med ibrutinib (7,1 mot 17,0 %); inga hjärtdödsfall rapporterades med zanubrutinib jämfört med sex hjärtdödsfall med ibrutinib (Brown J et al. Sustained Benefit of Zanubrutinib vs Ibrutinib in Patients With R/R CLL/SLL: Final Comparative Analysis of ALPINE, Blood 2024, in press)

## KLL

**Gunnar Juliusson** (Lund) är medförfattare till en uppdatering

av GAIA/CLL13, en öppen, randomiserad, fas 3-studie genomförd

på 159 platser i tio länder i Europa och Mellanöstern. Mellan 13

## Koagulation

**Erik Berntorp** och **Jan Astermark** (Malmö) har i ett

uropeiskt samarbete samlat in data från 20 hemofilicenter

från 15 europeiska länder, avseende 785 patienter i åldern

40 år och äldre med hemofili A eller B. Omfattande elektroniskt formulär inkluderade parametrar relaterade till patientegenskaper, demografisk information, tidigare och nuvarande behandlingsregimer och medicinsk historia, inklusive en livslång historia av komorbiditeter. Baslinjedata från studien och åldersrelaterade utvecklingar och komorbiditeter vid hemofili analyserades. Yrkes- och anställningsstatus var tillgängligt för 756 av 785 deltagare i åldern 40 till 88 år (median, 53 år). Personer som

var fullt sysselsatta jämfördes med de som var arbetslösa på grund av funktionsnedsättning. Denna analys omfattade 424 deltagare. Multivariatanalys visade att ålder (OR, 1,07;  $p < 0,01$ ), svår hemofili (OR 10,81;  $p < 0,01$ ), pågående rökning (OR 2,53;  $p < 0,01$ ), och psykiatrisk störning (OR 4,18;  $p = 0,02$ ) var associerade med ökad risk för arbetslöshet på grund av funktionshinder. Däremot var profylaktisk behandling (OR 0,44;  $p = 0,01$ ) associerad med minskad risk. Analysen tyder alltså på

att genom att hålla faktornivåer över en kritisk tröskel (3-5 %) kan profylaktisk behandling för personer med blödarsjuka hjälpa till att undvika arbetslöshet på grund av funktionshinder. Även om profylax är dyrare och kan vara betungande för patienten, kan fördelarna för materiellt välbefinnande och livskvalitet vara betydande (Qvigstad C et al. The association between unemployment and treatment among adults with hemophilia, Res Pract Thromb Haemost 2024;8:102514).

**Ingrid Glimelius** (Uppsala) har syftat till att beskriva användningen av radioterapi (RT) vid primär behandling av lymfom över kalendertid, med särskilt fokus på äldre patienter (ålder  $\geq 70$  år) med olika subtyper av NHL. Alla vuxna patienter diagnostiserade med lymfom från 2007 till 2018 i Sverige inkluderades och följdes för överlevnad fram till slutet av 2020. Patientegenskaper och relativ överlevnad (RS) beskrevs för patienter med NHL efter subtyp och RT-användning. I kohorten av lymfompatienter i åldern  $\geq 70$  år

( $n = 12\ 698$ ) fick 11 % RT som en del av primärbehandling. Ingen minskning av användningen av RT under kalenderperioden sågs. Användning av RT som monoterapi var associerad med sjukdom i stadium I-II och högre ålder bland patienter med sjukdom i stadium III-IV. Patienter med indolent lymfom i åldern  $\geq 70$  år som valdes ut för behandling med RT som monoterapi med en dos på  $\geq 20$  Gy hade en 2-årig RS-frekvens på 100 % som förblev liknande efter fem år. För patienter med DLBCL administrerades RT som

monoterapi med en dos på  $\geq 20$  Gy främst till patienter i åldern  $\geq 85$  år med en 2-års RS-frekvens på 68 %. Användningen av RT i första linjens lymfombehandling var alltså stabil över kalendertiden, och RT monoterapi är förknippat med uppmuntrande resultat bland utvalda patienter med NHL i åldern  $\geq 70$  år (Stable use of radiotherapy in lymphoma patients over time - A comprehensive national overview of radiotherapy use in Sweden with focus on older patients, Clin Transl Radiat Oncol 2024;46:100785).

**Erik Boberg** (Stockholm) rapporterar ett fall av TTP. Caplacizumab minskar behovet av terapeutiskt plasmautbyte (TPE) under behandling av TTP, är associerat med färre antal TPE och förkortar sjukhusvistelsen. Det rekommenderas därför som en del av standardvård. Emellertid kan behandlingseffekterna på hemostas komplicera den initiala behandlingen. Arbetet beskriver en kvinna med im-

munmedierad TTP som utvecklade en intratorakal blödning på caplacizumabbehandling efter utbyte av sin centrala venkater. Reducerad von Willebrandfaktor (vWF):glykoprotein Ib-mutant (GPIbM) aktivitet användes med användning av vWF-koncentrat och blödningen stoppades. Tyvärr bidrog sannolikt vWF-substitution i kombination med utsättande av caplacizumab till efterföljande

omfattande venös tromboembolism. Riskreducerande strategier mot både blödning och trombos är avgörande under behandling med caplacizumab, och akut vWF-substitution ökar den redan höga risken för trombos i samband med TPE (Iatrogenic hemorrhage and extensive venous thromboembolism during iTTP treatment with caplacizumab-A case report, EJHaem 2024;5:768-771).

**Mats Jerkeman** (Lund) m.fl svenskar har medverkat i en internationell studie av patienter med mantelcellslymfom (MCL) som uppvisat första relaps/refraktär sjukdom. Dessa kan kategoriseras i tidig eller sen "progression-of-disease" (POD)-grupper, med en tröskel på 24 månader från MCL-diagnos. Bruton tyrosinkinashämmare (BTKi) är den etablerade standardbehandlingen vid första återfall, men deras effektivitet jämfört med kemoimmunterapi (CIT) hos patienter med sent POD är fortfarande okänd. I denna observationella kohortstudie utvärderades utfall bland patienter med en första sen POD

efter 24 månader. Det primära målet var PFS från tidpunkten för andrahandsbehandling (PFS-2) av BTKi vs CIT. Totalt inkluderades 385 sent-POD-patienter från 10 länder. Deras medianålder var 59 år (intervall 19-70), och 77 % var män. Medianuppföljningen från tidpunkten för andrahandsbehandling var 53 månader. Totalt behandlades 114 patienter med 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 kurer (främst CHOP- eller platina-baserad;  $n = 100$ ). De två grupperna balanserades avseende kliniskt patologiska egenskaper och

mediantiden till första återfall. Totalt sett var BTKi associerad med signifikant förlängd median PFS-2 jämfört med CIT (inte nådd vs 26 månader,  $p = 0,0003$ ) och OS (inte nådd vs 56 månader,  $p = 0,03$ ). Multivariatanalys visade att BTKi var associerad med lägre risk för dödsfall än R-B och andra regimer (hazard ratio, 0,41 för R-B och 0,46 för andra), men liknar R-BAC. Dessa resultat kan fastställa att BTKi är den behandling i andra linjen som är att föredra hos patienter med BTKi-naiva MCL (Malinverni C et al. Outcomes of younger patients with mantle cell lymphoma experiencing late relapse (>24 months): the LATE-POD study, Blood 2024;144:1001-1009)

## Lymfom

**Sandra Eloranta** (Stockholm) m.fl svenskar har medverkat i en studie som inkluderade patienter från det danska lymfomregistret diagnostiserade mellan 2006 och 2020 i åldern 18-60 år med de novo DLBCL och åldersjusterad IPI  $\geq 2$ . R-CHOEP-behandlade patienter matchades 1:1 med R-CHOP-behandlade patienter. Primära effektmått var PFS och OS. Totalt inkluderades 396 patienter; 213 fick R-CHOP och

183 fick R-CHOP. Ojusterad 5-årig PFS och OS för R-CHOEP var 69 respektive 79 % mot 62 och 76 % för R-CHOP (log-rank test, PFS  $p = 0,25$  och OS  $p = 0,31$ ). Totalt 127 patienter behandlade med R-CHOEP matchades med 127 patienter som behandlades med R-CHOP. Matchningsjusterad 5-årig PFS och OS var 65 respektive 79 % för R-CHOEP jämfört med 63 och 79 % för R-CHOP (log-rank test, PFS  $p = 0,90$  och

OS  $p = 0,63$ ). Den aktuella studien bekräftade således ingen överlägsenhet av R-CHOEP framför R-CHOP för unga patienter med högrisk-DLBCL (Kragh Jörgensen R et al. Effectiveness of R-CHOP versus R-CHOEP for treatment of young patients with high-risk diffuse large B-cell lymphoma: A Danish observational population-based study, Eur J Haematol 2024 Jul 22 Online ahead of print).

**Mats** har även i ett annat internationellt samarbete belyst rollen av konsoliderande strålbehandling hos patienter med primärt medastinalt B-cellslymfom (PMBCL), en behandling som är kontroversiell. IELSG37-studien var en randomiserad "non-inferiority" studie, syftande

till att bedöma om strålning kan utelämnas hos PMBCL-patienter med fullständigt metaboliskt svar (CMR) efter induktion av immunokemoterapi. Primärt effektmått var PFS 30 månader efter randomisering. Patienter med CMR randomiserades till observation eller konsolide-

rande strålbehandling (30 Gy). Med en non-inferioritetsmarginal på 10 % (med antagande av en 30-månaders PFS på 85 % i båda armarna), planerades en studiestorlek på 540 patienter med 376 som förväntades randomiseras. De observerade händelserna var avsevärt lägre

än förväntat, därför genomfördes primär endpoint-analys när  $\geq 95\%$  av patienterna följts  $\geq 30$  månader. Av 545 inkluderade patienter var 268 i CMR efter induktion och randomiserades till observation (n=132) eller strålbehandling (n=136). 30-månaders PFS var 96,2 % i observationsarmen och 98,5 % i stråleterapiarmen, med en stratifierad riskkvot på 1,47 (95 % CI, 0,34 till 6,28) och en absolut riskskillnad på

0,68 % (95 % CI, -0,97) % till 7,46 %. Den totala 5-årsöverlevnaden var 99 % i båda armarna. Icke-randomiserade patienter behandlades enligt lokal praxis. Strålbehandling var den enda behandlingen hos 86 % av dem med Deauville-poäng (DS) 4 och hos 57 % av dem med DS 5. Den 5-åriga PFS och OS för patienter med DS 4 (95,8 % respektive 97,5 %) skiljer sig inte signifikant från de hos randomiserade patienter.

Patienter med DS5 hade signifikant sämre 5-årig PFS och OS (60,3 % respektive 74,6 %). Denna studie visar gynnsamma resultat hos patienter som uppnådde CMR utan försämrad överlevnad för de som där strålning ej gavs (Martelli M et al. Omission of Radiotherapy in Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma: IELSG37 Trial Results, J Clin Oncol 2024 Aug 19 Online ahead of print).

tills svikt eller progression, med sannolikhet för toxicitet och en hög kostnad. Denna HARMONY Alliance-studie undersökte resultatet av MDS del(5q)-patienter som avbröt LEN medan de var oberoende av RBC-transfusion. Studien omfattade 118 patienter med IPSS-R låg-medelrisk. Sjutio patienter (59 %) avbröt LEN på grund av intolerans, 38 (32 %) enligt läkarbeslut, nio (8 %) enligt eget beslut och en (1 %) av okänd anledning. Efter en medi-

anuppföljning på 49 månader från utsättning förlorade 50/118 patienter RBC-TI och 22/30 som genomgick cytogenetisk omvärdering förlorade fullständigt cytogenetiskt svar. Mediantiden för RBC-TI var 56 månader. I multivariatanalys korrelerade RBC-TI-durationen efter utsättning av LEN med låg transfusionsbörda före LEN-behandling, yngre ålder och högre Hb-nivå vid LEN-utsättning. Fyrtioåtta

patienter återbehandlades med LEN för förlust av svar och 28 uppnådde ånyo RBC-TI. Dessa data visar att avbrytande av LEN-behandling hos del(5q)-patienter som nått RBC-TI möjliggör lång tids TI hos en stor del av patienter (Crisa E et al. Transfusion independence after lenalidomide discontinuation in patients with del(5q) myelodysplastic neoplasm: a HARMONY Alliance study, Leukemia 2024 Aug 5 Online ahead of print).

**Anna Nikkarinen** (Uppsala) presenterar två fall av livshotande aplastisk anemi (AA) vid behandling med BTK hämmaren acalabrutinib för MCL. Den första patienten dog av neutropen infektion sekundär

till AA. Den andra patienten behandlades framgångsrikt med immunsuppressiv behandling men MCL återkom kort därefter. AA är alltså en potentiellt dödlig komplikation som bör övervägas när patienter uppvisar pancyto-

peni under behandling med BTKi (Aplastic anemia triggered by the Bruton tyrosine kinase inhibitor acalabrutinib in two patients with mantle cell lymphoma - A case report, EJHaem 2024;5(4):820-824).

## MDS

**Hege Garelius** (Göteborg) och **Eva Hellström-Lindberg** (Stockholm) har medverkat i ett europeiskt samarbete som försökt kartlägga den exakta kopplingen mellan inflammation och patogenes av MDS). En ny metod användes för att mäta ASC/NLRP3-proteinfläckar som är specifika för NLRP3-inflammation. Metoden kombinerades med cytokinprofilering för att karakterisera olika inflammatoriska markörer i en stor kohort av patienter med lågrisk MDS i jämförelse med friska kontroller och patienter med

definierade autoinflammatoriska sjukdomar (AID). ASC/NLRP3-fläckarna var signifikant förhöjda hos MDS-patienter jämfört med friska kontroller ( $p < 0,001$ ) och dessa nivåer var jämförbara med de som hittades hos patienter med AID. Fördelningen av proteinfläckar som endast var positiva för ASC var annorlunda än ASC/NLRP3, vilket tyder på att andra ASC-innehållande inflammationskomplex kan vara viktiga i patogenesen av MDS. Patienter med MDS-SLD hade de lägsta nivåerna av IL-1 $\beta$ , TNF, IL-23, IL-33, interferon- $\gamma$  och

IFN- $\alpha 2$ , jämfört med andra MDS subtyper. TNF nivåer var positivt associerat med MDS-progression till en mer aggressiv form av sjukdom och IL-6 och IL-1 $\beta$  med tiden till första transfusion av röda blodkroppar. Studien visar att det finns värde i att analysera inflammatoriska biomarkörer vid MDS, men deras diagnostiska och prognostiska användbarhet är ännu inte helt validerad (Topping J et al. Inflammatory profile of lower risk myelodysplastic syndromes, Br J Haematol 2024 May 21 Online ahead of print).

**Martin Jädersten** (Stockholm) och **Eva** har i ett annat samarbete studerat enalidomid (LEN) som

kan inducera transfusionsberoende av röda blodkroppar (RBC-TI) hos 60-70 % av patienter

med del(5q) MDS. Nuvarande rekommendation är att fortsätta LEN hos patienter som svarar

**Björn Nilsson** (Lund) m.fl svenskar har i en helgenomomsassOCIationsstudie undersökt möjligheten av en ärftlig komponent bakom uppkomsten av MM. Arbetet omfattade totalt 10906 fall och 366221 kontroller. Trettiofem MM risk loci identifierades, varav 12 är nya. Genom funktionell kartläggning och mendelsk randomisering avslöjas två orsaksmekanismer

för ärftlig MM-risk: längre telomerer och förhöjda nivåer av B-cells-mognadsantigen (BCMA) och interleukin-5 receptor alfa (IL5RA) i plasma. Den största ökningen av BCMA- och IL5RA-nivåer förmedlas av riskvarianten rs34562254-A vid *TNFRSF13B*. Medan individer med funktionsför-lustvarianter i *TNFRSF13B* utvecklade B-cellsimmunitetsbrist, utövar

rs34562254-A en förstärkningseffekt, vilket ökar MM-risken genom förstärkta B-cells-svar. Resultaten representerar en analys av genetisk MM-predisposition, som belyser orsaksmekanismer som bidrar till MM-utveckling (Went M et al. Deciphering the genetics and mechanisms of predisposition to multiple myeloma, Nat Commun 2024 Aug 5;15(1):6644).

**Florentin Späth** (Umeå) m.fl Umeåforskare har vidareutvecklat tidigare helgenomassOCIationsstudier (GWAS) som baserade på vanliga enkelnukleotidpolymorfismer (SNP) har identifierat flera loci associerade med risken för MGUS. Gruppens hypotes var att analys av haplotyper kan vara mer användbara än att analysera individuella SNP, eftersom detta skulle kunna identifiera funktionella kromosomala enheter som tillsammans bidrar till MGUS-risk. För att testa denna hypotes användes data från en tidigare GWAS med 992

MGUS-fall och 2910 kontroller från tre europeiska populationer. Tjugotre haplotyper identifierades som var associerade med risken för MGUS på en genomgående signifikansnivå ( $p < 5 \times 10^{-8}$ ) och visade konsekventa resultat i alla tre populationerna. I 10 genomiska regioner stödde starka promotor-, förstärkare och regulatoriska elementrelaterade histonmärken och deras kopplingar till målgener såväl som genomsegmenteringsdata vikten av dessa regioner för MGUS-känslighet. Flera associerade haplotyper påverkade vägar

viktiga för MM-cellöverlevnad såsom ubiquitin-proteasomsystem (RNF186, OTUD3), PI3K/AKT/mTOR (HINT3), medfödd immunitet (SEC14L1, ZBP1), celldödsreglering (BID) och NOTCH-signalering (RBPJ). Dessa vägar är viktiga aktuella terapeutiska mål för MM, vilket kan belysa fördelen med haplotypmetoden för att identifiera funktionella enheter (Thomsen H et al. Haplotype analysis identifies functional elements in monoclonal gammopathy of unknown significance, Blood Cancer J 2024;14:140).

## Transplantation

**Mats Brune** (Göteborg) initerade en prospektiv, internationell multicenter, pseudorandomiserad studie som jämförde RIC HCT med standard-of-care kemo-terapi hos AML-patienter med intermediär- eller högrisk 50-70 år med hjälp av donator kontra ingen donator-konceptet. Del 1 inkluderade endast patienter med potentiella familjedonatorer (RD) vid datumet för HLA-typning av det första potentiella syskonet eller CR-datum, om det inföll senare. Del 2 tillät inkludering av patienter utan en möjlig

syskondonator med början av en URD-sökning som inklusionsdatum. 360 patienter registrerades och 309 analyserades. Median-uppföljningen var 47 månader (1-168). Det fanns ingen skillnad i OS mellan RD (n = 124) och kontrollgruppen (n = 77). 3-års OS var 41 % för RD och 49 % för kontroller (p = 0,5). Den främsta dödsorsaken var återfall, 67 % hos RD och 88 % hos kontroller. I del 2 var 3-års OS 60 % för URD-HCT (n = 86) respektive 37 % för kontroller (n = 20; p = 20). Vid analys av transplanterade

patienter (del 2) var OS efter 3 år högre för URD-HCT än RD-HCT 67 jämfört med 42 % (p = 0,005). Denna studie stödjer inte äldre HLA-identiska syskon som donatorer för äldre AML-patienter som genomgår en RIC-allogen HCT i första CR (Reduced Intensity transplantation vs chemotherapy in CR1. A prospective, pseudo-randomized study in 50-70 year old AML patients, Bone Marrow Transplant 2024 Sep 2 Online ahead of print).

Red.

## Hematologiskt Kalendarium

| Datum                              | Möte/Kongress                                                                    | Plats                |
|------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| <b>2025</b>                        |                                                                                  |                      |
| 21/1                               | ASH highlights                                                                   | Lund                 |
| 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>2025</b>                        |                                                                                  |                      |
| 17/1                               | Svenska AML-gruppen                                                              | Stockholm            |
| 23/1                               | Myelomgruppen                                                                    | Göteborg             |
| 19/3                               | NCMLSG                                                                           | Arlanda              |
| 8/5                                | Svenska KLL-gruppen                                                              | Arlanda              |
| 15/5                               | Svenska Lymfomgruppen                                                            | Uppsala eller Örebro |
| <b>Nationell föreläsningsserie</b> |                                                                                  |                      |
| <b>2025</b>                        |                                                                                  |                      |
| 30/1 12.15                         | Jan-Inge Henter föreläser om HLH                                                 |                      |
| 6/2 12.15                          | Jädersten föreläser om AZA-VEN vid AML – praktiska tips för optimerad behandling |                      |
| <b>SK-kurser</b>                   |                                                                                  |                      |
| <b>2025 (prel. kurs och vecka)</b> |                                                                                  |                      |
| 27-31/1                            | AML/MDS                                                                          | Sigtuna              |
| v. 17, 18 alt 19                   | TBD                                                                              |                      |
| v. 40                              | Plasmacell                                                                       | Örebro               |

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

## Nytt poddavsnitt

### KLL och komorbiditet



**Dr Mattias Mattsson,**  
ÖL vid Hematolog-  
mottagningen, Akademiska  
Sjukhuset, Uppsala



**Dr Carsten Niemann, PhD,**  
Clinical Ass. Prof. och chef för  
KLL-forskningslaboratoriet vid  
Rigshospitalet i Köpenhamn



Lyssna på ett samtal mellan en hematolog från Sverige och en hematolog från Danmark gällande komorbiditeter i samband med behandling av KLL. Vad bör övervägas hos en patientgrupp med hög incidens och risk för bl a infektion, hjärt-kärlsjukdomar, nedsatt njurfunktion och sekundär primär malignitet? Hur säkerställer vi en så god livskvalitet som möjligt i samband med behandling? Avsnittet är 45 min långt.

SE-17445-09-24-ONC

AstraZeneca AB | Forskaren, Hagaplan 4, 113 68 Stockholm | 08 553 260 00 | [www.astrazenecaconnect.net](http://www.astrazenecaconnect.net)

AstraZeneca 

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



NU REKOMMENDERAT AV NT-RÅDET<sup>1</sup>

# TECARTUS® – den första godkända CAR T-behandlingen vid r/r ALL hos vuxna patienter från 26 år<sup>1,2</sup>

TECARTUS® är indicerat för behandling av:

R/R  
ALL

vuxna patienter 26 år och äldre med recidiverande eller refraktär B-cellsprekursor akut lymfatisk leukemi (ALL)<sup>2</sup>

R/R  
MCL

vuxna patienter med recidiverande eller refraktärt mantelcellslymfom (MCL) efter två eller fler linjers systemisk behandling med bland annat en BTK-hämmare.<sup>2,a</sup>



a. Rekommenderat av NT-rådet enligt beslut 24 november 2022.<sup>3</sup>

**Referenser:** **1.** NT-rådet. Tecartus (brexucabtagene-autoleucl) vid akut lymfatisk leukemi (ALL). NT-rådets yttrande till regionerna 2024-08-30, <https://samverkanlakemedel.se/download/18.3ace1881919740777c14b6/1724992847743/Tecartus%20ALL%202024-08-30.pdf>, senaste accessen 4 sept 2024. **2.** SmPC TECARTUS®, juli 2024. **3.** NT-rådet. Tecartus (brexucabtagene-autoleucl) vid mantelcellslymfom. NT-rådets yttrande till regionerna 2022-11-24, <https://samverkanlakemedel.se/download/18.25cdd0f-d18e65a1a5d021925/1669268298310/Tecartus-vid-mantelcellslymfom-221124.pdf>, senaste accessen 4 sept 2024.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

**TECARTUS®** (brexucabtagene-autoleucl), 0,4–2 × 10<sup>8</sup> celler infusionsvätska, dispersion. R. EF. ATC-kod: L01XL06. **Indikationer:** Behandling av vuxna patienter med recidiverande eller refraktärt mantelcellslymfom (MCL) efter två eller fler linjers systemisk behandling med bland annat en Brutons tyrosinkinashämmare (BTK-hämmare). Behandling av vuxna patienter 26 år och äldre med recidiverande eller refraktär B-cellsprekursor akut lymfatisk leukemi (ALL). Måste administreras på en kvalificerad behandlingsenhet av en läkare som har erfarenhet av behandling av hematologiska maligniteter och är utbildad i administrering och hantering av patienter som behandlas med TECARTUS. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot den aktiva substansen eller hjälpämne. Kontraindikationer mot den lymfocytreducerande kemoterapi måste beaktas. **Varningar och försiktighet:** Infusionen måste skjutas upp om en patient har något av följande tillstånd: Kvarstående allvarliga biverkningar (särskilt lungreaktioner, hjärtreaktioner eller hypotoni) inklusive från föregående kemoterapi, aktiv okontrollerad infektion eller inflammatorisk sjukdom eller aktiv transplantat-mot-värdsjukdom (GVHD). Cytokinfrisättningsyndrom: Nästan alla patienter upplevde någon form av CRS. Svår CRS, vilket kan vara dödlig, observerades med TECARTUS med en debuttid på 1–13 dagar efter infusionen. Minst 1 dos av tocilizumab för användning vid cytokinfrisättningsyndrom (CRS) samt akututrustning måste vara tillgänglig när infusionen inleds. Den kvalificerade behandlingsenheten måste ha tillgång till ytterligare en dos tocilizumab inom 8 timmar från varje föregående dos. Patienter bör övervakas dagligen under de första 7 dagarna efter infusion, för tecken och symtom på CRS, neurologiska biverkningar och andra toxiciteter. 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 eller neurologiska biverkningar uppträder vid någon tidpunkt. Allvarliga neurologiska biverkningar vilka kan vara livshotande eller dödliga, har observerats hos patienter som fått behandling med TECARTUS. Behandlingsalgoritmer har utvecklats för att lindra CRS och de neurologiska biverkningarna. Patienterna bör 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). **Baserat på** produktresumé 07/2024.

SE-TEC-0047V.L0 09/2024